

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И. П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**ТРУСОВ  
Иван Сергеевич**

**ФАКТОРЫ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ  
ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ СТЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ  
ПОКРЫТИЕМ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ  
БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST**

14.01.05 – кардиология

**ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:  
Нифонтов Евгений Михайлович  
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |    |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ .....   | 5  |
| Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....   |    |
| 1.1 Влияние реваскуляризации миокарда на исходы острых форм ишемической болезни сердца и ее осложнений .....   | 13 |
| 1.2 Результаты применения реваскуляризации миокарда при остром коронарном синдроме по данным регистров.....  | 15 |
| 1.3 Эволюция современных стентов с лекарственным покрытием.....  | 17 |
| 1.4 Оптическая когерентная томография как метод внутрисосудистой визуализации коронарных артерий .....   | 26 |
| 1.5 Патологическое сосудистое ремоделирование стентированной артерии как причина поздних тромбозов стентов .....   | 33 |
| 1.6 Известные и потенциальные факторы, влияющие на патологическое ремоделирование стентированной коронарной артерии .....  | 38 |
| 1.7 «Индекс заживления» как интегративный показатель неоэндотелизации стента .....   | 41 |
| Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....   |    |
| 2.1 Когортное наблюдательное исследование острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.....  | 44 |
| 2.2 Проспективное исследование с оценкой результатов стентирования различными типами эверолимус-покрытых стентов при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST..... | 47 |
| 2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования .....  | 50 |
| 2.4 Методика выполнения оптической когерентной томографии.....   | 51 |
| 2.5 Статистическая обработка результатов.....  | 53 |
| Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....  |    |
|  | 55 |

|   |    |
|---|----|
| 3.1 Клиническая характеристика и результаты когортного исследования больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по данным локального регистра остого коронарного синдрома ..... | 55 |
| 3.1.1 Клинические характеристики пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST .....  | 55 |
| 3.1.2 Факторы, ассоциированные с поздней потерей просвета сосуда у пациентов, поступивших с острым коронарным синдромом .....   | 63 |
| 3.1.3 Факторы, влияющие на развитие поздней потери просвета в стенте, имплантированном в связи с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST .....  | 68 |
| 3.2. Результаты проспективного исследования:  |    |
| оценка результатов стентирования различными типами эверолимус-покрытых стентов при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST.....  | 73 |
| 3.2.1 Развитие поздних осложнений в зависимости от типа стента ..   | 73 |
| 3.2.2 Влияние характеристик каркаса и полимерного покрытия стента на сосудистое заживление .....  | 80 |
| 3.2.3 Факторы, влияющие на количество непокрытых страт эверолимус-покрытых стентов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST...   | 85 |
| 3.2.4 Факторы, влияющие на «индекс заживления» эверолимус-покрытых стентов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST .....  | 90 |
| 3.2.5 Факторы, влияющие на позднюю потерю просвета эверолимус-покрытых стентов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST .....  | 94 |
| Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....  | 97 |

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ .....      | 115 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....               | 122 |
| ВЫВОДЫ .....                   | 124 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 126 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....         | 127 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....         | 129 |

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Среди всех причин инвалидности и смертности в России болезни системы кровообращения занимают первое место. Наиболее значимый вклад в структуру заболеваемости и смертности вносит ишемическая болезнь сердца (ИБС).

В настоящее время разработаны методики реваскуляризации миокарда, такие как стентирование коронарных артерий и аортокоронарное шунтирование, позволяющие улучшить качество и продолжительность жизни пациента, уменьшить риск развития осложнений. Между тем, с введением новых методов лечения перед современной медициной встают новые проблемы.

Рестеноз и поздний коронарный тромбоз стентированных коронарных артерий, приводящие к повторному сужению или окклюзии коронарных артерий в месте выполненной ранее баллонной ангиопластики и стентирования, вызывают развитие нестабильной стенокардии или инфаркта миокарда и приводят к необходимости повторного чрескожного коронарного вмешательства [143, 152].

В настоящее время с целью уменьшения частоты возникновения рестенозов в области ранее имплантированных стентов используются стенты с лекарственным покрытием, представляющим собой цитостатик (эверолимус, сиролимус, зотаролимус и др.) [3], что уменьшает темпы пролиферации и неоэндотелизации сосуда и снижает вероятность рестеноза, но тем самым повышает риск позднего коронарного тромбоза [17].

Наиболее распространенным типом лекарственного вещества, применяющегося в современных платформах, является эверолимус – производное рапамицина. Одним из типов платформ, представляющих особый интерес, являются стенты с биодеградируемым полимером, содержащим эверолимус. Данный тип стента имеет более тонкие страты с биодеградируемым покрытием толщиной 4 мкм, что, предположительно, уменьшает как риск рестеноза, так и

риск позднего коронарного тромбоза [37]. Однако прямых сопоставлений состояния эндотелизации стентов, отличающихся толщиной страт и характером платформы с применением визуализирующих методов не проводилось.

Известно, что исходы стентирования зависят от ряда факторов. С одной стороны, риск осложнений повышают технические особенности (пролонгированное стентирование, бифуркационное стентирование, повреждение некротического ядра бляшки и другие), с другой стороны – особенности организма и сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек и др.), а также тип имплантированного стента (голометаллический стент, стент с лекарственным покрытием 1 поколения) [84, 138, 170]. По-видимому, будут выявляться и другие факторы, которые влияют на процесс неоэндотелизации после стентирования.

Одним из методов оценки степени сосудистого заживления является применение расчетного показателя «индекса заживления» («Healing score»). Данный показатель используется в крупных исследованиях, оценивающих эффективность и безопасность коронарного стентирования, в том числе для эверолимус-покрытых стентов [36, 149], однако исследований факторов, влияющих на данный показатель, на момент планирования работы не проводилось.

### **Степень разработанности темы исследования**

Согласно данным системы поиска Pubmed [116] опубликовано 713 резюме и полнотекстовых статей, посвященных проблеме неоинтимального заживления, из них 217 – с 2015 по 2020 год.

Известно, что патологическое ремоделирование коронарных артерий после стентирования может иметь как избыточный, так и недостаточный характер [114]. Негативное ремоделирование обусловлено гиперпролиферацией неоинтимы за счет разрастания гладкомышечных клеток, что приводит к рестенозу коронарных артерий и необходимостью повторного стентирования [82, 143, 170]. С другой стороны, недостаточное сосудистое заживление после имплантации стента

приводит к длительной персистенции непокрытых и мальпозиционных стентов, что повышает риск позднего коронарного тромбоза [111].

В настоящее время существуют противоречивые данные о факторах, влияющих на риск повторной реваскуляризации после установки стентов с лекарственным покрытием. Не вызывает сомнения значимость сахарного диабета, курения, типа установленного стента, характера и длительности приема антиагрегантной терапии в развитии отдаленных осложнений [17, 97]. В то же время данные факторы не могут полностью объяснить все случаи повторной реваскуляризации коронарных артерий, что требует изучения, особенно при установке стентов с лекарственным покрытием последних поколений.

### **Цель исследования**

Определить особенности сосудистого ремоделирования и выявить факторы риска, влияющие на неблагоприятное течение ишемической болезни сердца у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство с установкой различных типов стентов.

### **Задачи исследования**

1. Определить основные клинико-демографические характеристики пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по данным сосудистого центра в г. Санкт-Петербурге.
2. Выявить факторы, ассоциированные сужением просвета стентированной артерии у пациентов с повторным острым коронарным синдромом после проведенного ранее чрескожного коронарного вмешательства.
3. Оценить частоту возникновения рестенозов и выделить факторы, влияющие на риск развития рестенозов у пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства со стентированием коронарных артерий по поводу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

4. Определить характер сосудистого ремоделирования в зоне имплантации различных типов эверолимус-покрытых стентов с использованием метода оптической когерентной томографии.
5. Оценить исходы стентирования у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с разными типами установленных эверолимус-покрытых стентов и выявить наиболее значимые факторы, влияющие на риск развития рестенозов.

### **Научная новизна**

Впервые у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST методом оптической когерентной томографии выявлены особенности сосудистого ремоделирования при различных типах эверолимус-покрытых стентов: преобладание малъпозиций при использовании стентов с тонкими стратами и биодеградируемым полимером и большая толщина неоинтимы при использовании стентов с толстыми стратами и постоянным полимером.

Определено негативное влияние субклинического гипотиреоза и субклинического тиреотоксикоза на формирование сужения просвета стентированной коронарной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST.

Уточнены факторы, влияющие на характер эндотелиализации эверолимус-покрытых стентов, имплантированных по поводу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST: возраст больного, степень поражения коронарного русла, наличие инфаркта миокарда и показатели липидного обмена.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выявлены факторы, оказывающие неблагоприятное влияние на сосудистое ремоделирование эверолимус-покрытых стентов, установленных в связи с развитием острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

Установлено, что исходы стентирования при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST не зависят от типа эверолимус-покрытых стентов.

Установлена целесообразность определения уровня тиреотропного гормона у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST для определения риска повторной реваскуляризации после чрескожного вмешательства.

### **Методология и методы исследования**

Исследование состоит из двух частей – когортное исследование пациентов с острым коронарным синдромом и проспективное исследование.

В когортном исследовании острого коронарного синдрома проанализирована информация о 1 342 пациентах, поступивших в клинику с подозрением на острый коронарный синдром, из них 910 пациентов с подтвержденным диагнозом, среди которых 168 человек были стентированы ранее. Кроме того, проведен анализ случаев повторной госпитализации пациентов, которым выполнено стентирование в связи с развитием острого коронарного синдрома. Оценены клинико-лабораторные показатели пациентов на момент госпитализации.

В проспективной части работы обследовано и включено в наблюдение 82 пациента, которым выполнена установка эверолимус-покрытых стентов. Из них 46 пациентам выполнена повторная коронарография в сочетании с оптической когерентной томографией. При анализе данных оптической когерентной томографии оценивались страты установленных стентов, описывались их характеристики. У всех пациентов выполнялся анализ липидного спектра, высокочувствительного тропонина I, клинического анализа крови, оценка скорости клубочковой фильтрации, а также трансторакальная эхокардиография. В дальнейшем осуществлялось проспективное наблюдение за пациентами в течение 1 года. Комбинированная конечная точка включала летальный исход, повторный инфаркт миокарда в бассейне ранее стентированного сосуда и повторную реваскуляризацию сосуда.

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

1. Имплантация эверолимус-покрытых стентов различных типов больным острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST сопровождается формированием сосудистого ремоделирования, которое характеризуется преобладанием мальпозиций при использовании стентов с тонкими стратами и биодеградируемым полимером и большей толщиной неоинтимы при использовании стентов с толстыми стратами и постоянным полимером. Частота повторной реваскуляризации миокарда в течение года после установки стента в связи с развитием острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST не зависит от типа имплантированного эверолимус-покрытого стента.
2. У больных, перенесших чрескожное вмешательство с установкой эверолимус-покрытых стентов в связи с развитием острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST через 6 месяцев выявляются неблагоприятные факторы сосудистого ремоделирования: непокрытые страты, покрытые и непокрытые неоинтимой мальпозиции.
3. Факторами неблагоприятного прогноза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное вмешательство со стентированием коронарных артерий, являются: сахарный диабет, установка нескольких стентов, имплантация голометаллических стентов, большая длина стента, малый диаметр стента, сложное стентирование, дисфункция щитовидной железы.

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова», в работу отделений рентгенхирургических методов диагностики и лечения НИИ хирургии

и неотложной медицины и НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова»

### **Степень достоверности и апробация результатов**

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Материалы исследования представлены в виде докладов и обсуждены: на заседании секции сердечно-сосудистой хирургии и ангиологии хирургического общества Пирогова 16 января 2019 года; на Секционном заседании Санкт-Петербургского кардиологического общества 28.01.19; на образовательном форуме «Российские дни сердца» (18-20 апреля 2019, Санкт-Петербург); на X Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (22-24 мая 2019 года, Тюмень); на международном конгрессе AICT-AsiaPCR (4-6 July 2019, Singapore); на Российском национальном конгрессе кардиологов 2019 (24-26 сентября 2019 г., Екатеринбург).

### **Личный вклад автора**

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, выполнен отбор больных, проанализированы данные оптической когерентной томографии, выполнена визуальная оценка состояния страт имплантированных стентов, сформирована база данных, проведена статистическая обработка, анализ и обобщение результатов исследования.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 20 таблиц и 35 рисунков. Список литературы включает 177 источников (31 отечественный и 146 иностранных авторов).

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### **1.1 Влияние реваскуляризации миокарда на исходы острых форм ишемической болезни сердца и ее осложнений**

Болезни системы кровообращения в настоящий момент времени являются ведущей причиной инвалидности и смертности населения России и Европы [39]. Согласно данным Росстата за 2018 год, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 583,1 на 100 тыс. населения (Демографический ежегодник России, 2018). Наиболее частой причиной летальных исходов является ишемическая болезнь сердца (308,7 на 100 тыс. населения), в том числе инфаркт миокарда (38,8 на 100 тыс. населения). За последние 5 лет отмечается значимое снижение данного показателя в динамике, а в течение последних 16 лет отмечается снижение смертности на 37% [26]. В значительной мере, это связано с рядом организационных решений, в частности с появлением по всей стране региональных сосудистых центров, оказывающих помощь пациентам с острым коронарным синдромом 24 часа в сутки 7 дней в неделю [25], и ассоциировано с активным внедрением в клиническую практику современных методов реваскуляризации миокарда. С момента выполнения первой баллонной ангиопластики коронарных артерий в 1977 году A.R. Gruentzig [78] и клинического применения стентирования коронарных артерий прошло более 30 лет [98], и чрескожные коронарные вмешательства стали ведущими методами лечения острого коронарного синдрома. Так, согласно рекомендациям по реваскуляризации миокарда 2018 года [177], стентирование коронарных артерий является методом выбора для лечения пациентов с острым коронарным синдромом и пациентов высокого коронарного риска при стабильной стенокардии и одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла.

Острый коронарный синдром в настоящее время является основным показанием для стентирования коронарных артерий. Согласно современным представлениям, частота возникновения острого коронарного синдрома в популяции достигает 168,6 случаев на 100 тыс. населения, при этом частота острого коронарного синдрома без подъема ST в течение последних лет превышает частоту острого коронарного синдрома с подъемом ST [67, 166].

После внедрения данной методики реваскуляризации в клиническую практику одной из ведущих проблем при стентировании коронарных артерий стали рестенозы ранее имплантированных стентов. Основным механизмом развития рестенозов коронарных артерий является гиперплазия неоинтимы, возникающая в ответ на повреждение эндотелия при имплантации стентов, а также развитие иммунного воспаления. При использовании голометаллических стентов частота рестенозов может достигать от 17 до 41% в зависимости от предрасполагающих факторов и клинических условий [45, 137].

С целью уменьшения возникновения рестенозов стентов разработаны специальные полимерные покрытия, содержащие в своем составе цитостатик, препятствующие развитию избыточной гиперплазии неоинтимы. Данная модификация позволила значительно снизить частоту повторных реваскуляризаций, в связи с чем имплантация стентов с лекарственным покрытием рекомендуется всем пациентам, как с острым коронарным синдромом, так и со стабильной стенокардией [177]. Между тем, при использовании стентов с лекарственным покрытием риск рестеноза сохраняется, при этом значительно увеличивается частота тромбозов ранее имплантированных стентов, преимущественно в ранние сроки после имплантации стента, что требует обязательного применения двойной антиагрегантной терапии (ДАТ). В настоящее время стенты непрерывно совершенствуются, предложено множество разнообразных каркасов, видов полимерного покрытия, используется несколько видов антиплифративных препаратов. Стенты различаются по характеру нанесения полимерного покрытия на каркас стента, что направлено на уменьшение риска развития отдаленных осложнений.

## **1.2 Результаты применения реваскуляризации миокарда при остром коронарном синдроме по данным регистров**

В связи с высокой социальной значимостью острых форм ИБС Всемирной организацией здравоохранения была разработана концепция «регистра инфаркта миокарда» [134]. Наиболее крупным и известным европейским регистром стал Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE), охвативший 95 госпиталей в 14 странах мира [142]. За время исследования в него было включено 11 543 пациентов, среди которых 7 290 (63,1%) имели острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [109]. По результатам данного исследования были разработаны валидизированные шкалы для оценки риска летальности больных с острым коронарным синдромом без подъема ST. Так как, данный регистр был инициирован в 1999 году, частота применения чрескожных вмешательств была низкой, поскольку ЧКВ проводились преимущественно в крупных центрах в развитых странах. Соответственно, пациентов, поступавших с острым коронарным синдромом, перенесших ранее ангиопластику и стентирование коронарных артерий, также было мало.

Первые регистры инфаркта миокарда в СССР появились в начале 1970-х годов под руководством профессора Н.А. Мазура [8]. В течение последних десятилетий в Российской Федерации организовано несколько регистров инфаркта миокарда, а в дальнейшем и острого коронарного синдрома, основной целью которых стало определение качества оказания медицинской помощи пациентам, поступающим в различные стационары страны с острым коронарным синдромом, с оценкой характера и эффективности проводимой терапии. Каждый регистр имел определенные особенности.

Представляет интерес регистр ЛИС-1 (Люберецкое Исследование Смертности), который состоял из ретроспективной части, в которую включались пациенты, госпитализированные в клинику с января 2005 года по декабрь 2007 года и перенесшие острый коронарный синдром, и проспективной части

в 2009-2010 гг. в ходе которой исследовались исходы этих пациентов, что позволило оценить факторы, влияющие на прогноз и отдаленные результаты [4]. Были получены и проанализированы данные о 1 133 пациентах. Данный одноцентровый регистр позволил выявить основные факторы, связанные со смертностью пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), в частности возраст, наличие в анамнезе фибрилляции предсердий, анамнез артериальной гипертензии. В последствии в данном регионе в связи с более широким применением современных методов лечения повторно проводились регистровые исследования ЛИС-2 и ЛИС-3 [15]. Полученные результаты, однако, имеют определенные ограничения, поскольку представляют данные о пациентах только одного центра столичного региона, что не позволяет интерполировать результаты на другие регионы Российской Федерации.

Наиболее крупным регистром ОКС в 2007-2008 гг. стал РЕКОРД [27, 29]. Он проводился в стационарах 10 различных городов России, среди которых были как инвазивные, так и неинвазивные центры. С 01.01.2007 по 10.02.2008 в регистр было включено 796 пациентов, из них без подъема сегмента ST – 550 человек. Результаты регистра показали недостаточное соответствие существовавшим на тот момент времени рекомендациям по ведению пациентов. Через 2 года был организован регистр РЕКОРД-2 [28], который был создан для повторной оценки характеристик пациентов, поступающих с острым коронарным синдромом. Включение пациентов в регистр проводилось в течение 2 лет – с апреля 2009 г. по апрель 2011 г., из 7 стационаров различных городов России, среди них 4 – с возможностью выполнения ЧКВ. Общее число пациентов составило 1 656, из них 935 – с ОКСбпST. В данном регистре отмечено увеличение частоты применения антиагрегантной, гиполипидемической, антигипертензивной терапии по сравнению с предыдущим исследованием, а также увеличение частоты применения инвазивных методов при ОКСбпST, однако эти показатели были ниже по сравнению с основными данными регистров Европы. Также сохранялись прежние уровни повторных инфарктов и летальных исходов по сравнению с предыдущим регистром.

В 2015 году был организован очередной регистр РЕКОРД-3 [31]. В исследование в течение одного месяца были включены 2 370 пациентов из 47 стационаров в 37 городах по всей России, из которых 1 502 – с ОКСбпST. По результатам регистра выявлено улучшение ситуации в плане оказания медицинской помощи, однако сохранялась относительно невысокая частота инвазивных вмешательств (46% коронарографий, 20% чрескожных вмешательств). В данном регистре имели в анамнезе реваскуляризацию миокарда либо в варианте баллонной ангиопластики и стентирования, либо в варианте коронарного шунтирования 14% всех пациентов с ОКСбпST, что выше, чем в регистрах РЕКОРД (8,6%) и РЕКОРД-2 (7,3%).

С 2008 года по настоящее время ведется федеральный регистр острого коронарного синдрома. Согласно результатам, представленным на 2015 год [118], в регистр было включено 254 584 пациентов, среди них ОКСбпST – 49,2%. ЧКВ в анамнезе было у 4,5% пациентов, включенных в данный регистр, однако стоит отметить, что данный показатель не характеризует ситуацию с чрескожными вмешательствами в настоящий момент.

В основных крупных российских регистрах не проводился отдельный анализ повторных реваскуляризаций после ранее проведенных чрескожных вмешательств.

### **1.3 Эволюция современных стентов с лекарственным покрытием**

Коронарные стенты с лекарственным покрытием в основном состоят из 3 структурно-функциональных единиц: металлического каркаса стента, полимерного покрытия, лекарственного вещества с антитромбоцитарным эффектом [3]. Не менее важными характеристиками стента являются характер распространения покрытия (циркулярно или аблуминально), толщина страт

стента (толстые, тонкие или ультратонкие страты), а также конструкция каркаса (открытый, закрытый или смешанный дизайн) (рисунок 1).



Рисунок 1 – Основные характеристики стента, которые могут повлиять на клинические исходы стентирования (адаптировано из Thakkar et al. [155])

Первые стенты, покрытые полимером и содержащие в своем составе антипролиферативные лекарственные препараты, появились в 2000-х годах. С 2003 года стал применяться стент Cypher (Cordis corporation), покрытый полимером с сиролимусом, в это же время появился стент Taxus (Boston Scientific), содержащий паклитаксел. Данные платформы позволили снизить частоту повторных реваскуляризаций с 17% до 6-8% [43, 48]. Несмотря на свою эффективность, первое поколение стентов с лекарственным покрытием имело относительно большую частоту рестенозов, а также поздних и очень поздних тромбозов, которые возникали достоверно чаще по сравнению с частотой этих

осложнений при использовании голометаллических стентов (2,9% и 0,6% соответственно, в течение 3 лет) [60, 146]. При изучении патологоанатомических данных выявлены признаки значимого воспаления в области имплантации стентов с эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрацией, замедленная эндотелизация балок (страт) стента, отложения фибрина, которые выявлялись как у пациентов с коронарными тромбозами, так и с рестенозами в области ранее имплантированных стентов [104, 110].

Первые стенты с лекарственным покрытием имели относительно толстые страты (130-140 мкм), а также постоянный полимер, при использовании которого в коронарных артериях возникали очаги фокального воспаления, приводившие к отдаленным осложнениям [127]. В связи с этим стенты первого поколения в настоящее время не рекомендуются для рутинного применения при чрескожных коронарных вмешательствах [176].

До настоящего времени проводятся исследования, касающиеся модификации платформ (структуры каркаса, полимерного покрытия) для уменьшения риска развития отдаленных осложнений.

Одной из таких модификаций стало уменьшение толщины страт в размере и появление стентов с тонкими стратами диаметром 80-100 мкм. К таким платформам относятся Promus Element (Boston Scientific), Xience Xpedition (Abbott Vascular), Endeavor (Medtronic), Resolute Integrity (Medtronic) и ряд других. В качестве основных материалов при изготовлении каркаса стента используются сплавы кобальт-хром и платина-хром, что позволило изменить жесткость и улучшить доставку стента. Другое направление модификации касается использования новых антитромбоцитарных агентов. Наряду с сиролимусом (M-Sure-S, (Multimedics)) активно начал использоваться эверолимус (Promus Element (Boston Scientific), Xience Xpedition (Abbott Vascular)), зотаролимус (Endeavor (Medtronic)), и биолимус (BioFreedom™, (BioSensors International)) [155].

Усовершенствованные по сравнению с первым поколением стенты показали меньшую частоту рестенозов, тромбозов стента и повторных реваскуляризаций.

В частности, эверолимус-содержащий стент Xience (Abbott Vascular), показал свое преимущество по сравнению с паклитаксел-содержащими стентами [73] и сиролимус-содержащими стентами предыдущего поколения [105] в отношении поздней потери просвета и повторных реваскуляризаций. По данным B. Kalesan [106] у пациентов с острым коронарным синдромом использование эверолимус-содержащих стентов снизило частоту повторных реваскуляризаций (5,7% и 8,8%, соответственно,  $p=0,04$ ) и тромбозов стентов, как подтвержденных, так и возможных (3,4% и 8,8%, соответственно,  $p=0,02$ ) в течение 3 лет наблюдения, при сравнении с сиролимус-покрытым стентом. Платина-хромовый стент Promus (Boston Scientific Inc., Natick, MA, USA) также покрыт биосовместимым полимером, содержащим эверолимус, и имеет в основном механические различия с Xience, в частности большую радиальную жесткость [50]. В исследовании PLATINUM [161] при сравнении двух данных стентов среди пациентов со стабильной стенокардией в течение 3 лет не выявлено значимых различий по комбинированной конечной точке (кардиальная смерть, инфаркты миокарда в бассейне стентированного сосуда, повторные реваскуляризации – 5,9% и 7,1%, соответственно,  $p=0,40$ ); частота повторных реваскуляризаций в течение 3 лет (3,5% и 4,9%, соответственно,  $p=0,21$ ) и тромбозов стента (0,7% и 0,5%, соответственно,  $p=0,76$ ) также достоверно не различалась. В ряде исследований отмечена меньшая продольная устойчивость стента Promus по сравнению с другими моделями [117], однако в дальнейшем за счет изменения конструктивных особенностей данной проблемы удалось избежать. Таким образом, стенты с биосовместимым полимером и тонкими стратами имели меньшую частоту отдаленных осложнений, однако риск их развития по-прежнему сохраняется на высоком уровне (1,2-2% тромбозов стентов, 4-6% – повторных реваскуляризаций) [84, 127].

Новым направлением в разработке стентов стало уменьшение времени контакта лекарственного вещества и полимера со стенкой сосуда, а также создание более тонких страт, что позволило увеличить скорость неоэндотелизации и, тем самым, уменьшить риск позднего тромбоза стента,

не повышая риск развития рестеноза. К таким стентам относятся биолимус-покрытый металлический стент Biomatrix (Biosensors Inc.), эверолимус-содержащий платина-хромовый стент Synergy (Boston Scientific inc.), сиролимус-покрытый кобальт-хромовый стент Orsiro (Biotronik) и BioMime (Meril Life Sciences), а также ряд других моделей [103].

Одним из представителей стентов с тонкими стратами и биодеградируемым полимером стал стент Synergy (Boston Scientific). Данный стент имеет платина-хромовый каркас с толщиной страт 74 мкм, покрытый сополимером молочной и гликолевой кислот (poly-lactide-co-glycolide acid, PLGA), нанесенным на поверхность страт, прилежащую к стенке сосуда, и содержащий в своем составе эверолимус. Применение платины (Pt) обеспечивает биосовместимость, химическую стабильность, коррозионную стойкость и прочность. Сплавы с платиной характеризуются оптимальным балансом между технологичностью, механическими свойствами, прочностью, стабильностью и рентгеноконтрастностью [37]. Толщина биодеградируемого полимера составляет порядка 4 мкм, что значительно меньше, чем в других стентах [37]. В экспериментах на животных полная эндотелизация стента в коронарной артерии достигалась в течение 28 дней, а полная биодеградация полимера в течение 4 месяцев [41]. В клинических исследованиях EVOLVE и EVOLVE II проводилось сравнение стентов Synergy и Promus, различающихся меньшей толщиной страт и биодеградируемым характером полимерного покрытия в стенте Synergy по сравнению со стентом Promus. В ходе этих исследований не было выявлено достоверных различий по частоте повторных сосудистых событий (смерть, инфаркт в бассейне стентированной артерии, повторная реваскуляризация). EVOLVE представляло собой проспективное, рандомизированное, слепое исследование, в котором все пациенты (n=200) делились на 3 группы в отношении 1:1:1 – группа Synergy, группа Synergy с половинной дозой цитостатика, и группа Promus, выступившая в качестве контроля [140]. Через 6 месяцев повторная реваскуляризация выполнялась у 1,1% в группе Synergy, 1% в группе Synergy с половинной дозой цитостатика

и в 3,1% случаев в контрольной группе, достоверных различий не получено, тромбозов стентов не было зафиксировано. Однако стоит отметить, что в группе Synergy чаще встречались повторные инфаркты в бассейне стентированной артерии в течение первых 30 дней (1,1% и 3,1% в группе Synergy и 0% в контрольной группе), однако без статистической достоверности, что вполне объяснимо малочисленностью сравниваемых групп. В многоцентровое исследование EVOLVE II было включено 1 684 пациента со стабильной стенокардией и ОКСбпСТ, которые были randomизированы на группу Synergy и группу Promus [65]. Комбинированная первичная конечная точка (смерть, инфаркт миокарда в бассейне исследуемого сосуда, повторная реваскуляризация) через 12 месяцев наблюдения была достигнута в 6,7% в исследуемой группе и 6,5% в группе контроля ( $p=0,83$ ). Повторная реваскуляризация в области ранее имплантированного стента выполнялась в 2,6% в исследуемой группе и 1,7% в группе контроля ( $p=0,21$ ), а тромбоз стента (достоверный и возможный) – в 0,4% и 0,6% случаев ( $p=0,50$ ). В течение 4 лет проспективного наблюдения также не получено достоверной разницы между исследуемыми стентами в плане как первичных конечных точек (12,7% Synergy и 12,3% Promus Element Plus;  $p=0,83$ ), так и в плане тромбозов стентов (0,6% у Synergy и 0,9% у Promus;  $p=0,54$ ) [47]. Таким образом, в данных исследованиях было показано, что усовершенствованная эверолимус-содержащая платформа стента Synergy не уступает ранее разработанной платформе стента Promus, но и не обнаруживает преимуществ. Следует отметить, что отдельного анализа исходов в группе ОКСбпСТ не представлено.

В дополнительном подисследовании EVOLVE II оценивалась эффективность стента Synergy у пациентов с ИБС и сахарным диабетом. При анализе данных частота дисфункции исследуемого сосуда (TLF – target lesion failure) в течение года у пациентов с сахарным диабетом составила 7,5% при прогнозируемых 14,5%, а частота тромбозов стентов – 1,1% [145]. При наблюдении в течение 4 лет частота дисфункции сосуда в целом составила 14,3%, новых очень поздних тромбозов стентов не отмечалось [47]. По результатам

данного исследования стент Synergy был рекомендован FDA для применения у пациентов с ИБС и сахарным диабетом.

В дальнейшем в ряде различных исследований получены неоднозначные результаты в отношении риска отдаленных осложнений для данного типа стентов.

Так, по предварительным данным исследования TIDES-ACS [83], в котором у больных с различными типами ОКС сравнивается клиническая эффективность биоактивного стента с титан-оксид-азотным покрытием Optimax (Hexacath, Paris, France) и стента Synergy, первичная конечная точка (внезапная сердечная смерть, инфаркт миокарда в бассейне стентированного сосуда или повторная реваскуляризация (ЧКВ или АКШ)) в течение 12 месяцев была достигнута в 7% случаев в группе Synergy и 6,3% в группе Optimax ( $p=0,66$ ). При этом внезапная сердечная смерть чаще встречалась в группе Synergy (1,6% и 0,5%, соответственно,  $p=0,04$ ), как и инфаркты миокарда (4,6 и 1,8%, соответственно,  $p=0,004$ ), а подтвержденные/вероятные тромбозы стента – соответственно в 2,8 и 1,1%,  $p=0,01$ .

В другом регистровом исследовании SYNERGY ACS [158], в котором принимало участие 1 008 пациентов из 10 центров Европы и оценивались те же конечные точки, что и в TIDES-ACS, частота развития первичной конечной точки составила 3%, внезапная сердечная смерть возникла в 1,3% случаев, инфаркт миокарда в 1,6%, повторная реваскуляризация в 1,3% случаев, а тромбоз стента в 0,9%, что достоверно меньше, чем в группе Synergy в исследовании TIDES-ACS. Наибольшее число осложнений было в группах пациентов старше 75 лет, с исходно многососудистым поражением коронарного русла, а также принимавших двойную антиагрегантную терапию менее года. Несомненно, данные сведения, полученные из реальной клинической практики, имеют известные ограничения, присущие такому типу исследований.

Одним из крупных исследований, сравнивавших разные модели стентов с биодеградируемым и постоянным полимером, является BIO-RESORT [51]. Данное рандомизированное многоцентровое слепое исследование включало пациентов с острым коронарным синдромом, которым имплантировали

эверолимус-покрытый стент с биодеградируемым полимером Synergy (Boston Scientific, Natick, MA), сиролимус-покрытый стент с биодеградируемым полимером Orsiro (Biotronik, Bülach, Switzerland) и зотаролимус-покрытый стент с постоянным полимером Resolute Integrity (Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA). Рандомизация осуществлялась в отношении 1:1:1, всего в исследование было включено 3 540 пациентов. Через 2 года наблюдения первичной конечной точки (сердечная смерть, инфаркт миокарда в бассейне стентированной артерии, повторная реваскуляризация) достигли 8,3% пациентов из группы Resolute, 6,8% в группе Synergy ( $p=0,19$ ) и 6,6% в группе Orsiro ( $p=0,12$ ) [168]. Тромбоз стентов развился у 11 из 1 172 пациентов (1,0%) в группе Synergy, 9 из 1 173 пациентов (0,8%) в группе Resolute и 7 из 1 169 пациентов (0,6%) в группе Orsiro. Повторная реваскуляризация ранее стентированной артерии потребовалась в 3,4% ( $p=0,08$ ) и 3,7% ( $p=0,19$ ) в группах Synergy и Orsiro и в 4,8% для группы Resolute. Таким образом, не получено значимых различий между несколькими типами стентов с биодеградируемым полимером. Стоит отметить, что процедура имплантации стентов в данном исследовании, в основном, проводилась под контролем внутрисосудистых методов визуализации с дальнейшей постдилатацией при необходимости, чем можно объяснить достаточно малый процент отдаленных осложнений.

В настоящее время проводится большое количество клинических исследований, изучающий данный тип стента в особых подгруппах пациентов. В частности, в исследовании EVOLVE SHORT DAPT изучается возможность уменьшения сроков приема двойной антиагрегантной терапии с 12 до 3 месяцев у пациентов с высоким риском кровотечений, а в исследовании POEM – до 1 месяца. В исследовании IDEAL LM планируется оценка безопасности стентирования ствола левой коронарной артерии в сравнении со стентами с постоянным полимером, что также было показано в других исследованиях [16]. Также в настоящее время проводится исследование SYNTAX II, в котором изучаются отдаленные результаты стентирования пациентов с многососудистым поражением

коронарного русла в сравнении с аорто-коронарным шунтированием [151]. Таким образом, данные типы стентов представляют особый интерес для изучения.

В настоящее время проводятся попытки разделить все основные типы коронарных стентов с лекарственным покрытием по поколениям. В частности, A.S. Takkar et al. предлагают следующую классификацию стентов по поколениям [155]:

- 1-е поколение – толстые страты, постоянный полимер;
- 2-е поколение – тонкие страты, биосовместимый полимер;
- 3-е поколение – тонкие/ультратонкие страты, биодеградируемый полимер;
- 4-е поколение – биорезорбируемые стенты (скаффолды).

В данную классификацию не попадают ряд стентов, набирающих популярность в настоящее время, которые не содержат полимер вовсе, а антитролиферативный агент нанесен на стент либо напрямую, либо содержится внутри самой конструкции стента.

Согласно другой классификации Eui Im и Myeong-Ki Hong [84] биорезорбируемые скаффолды вынесены за рамки, в 4-е поколение стентов включены платформы, которые не содержат лекарственный полимер, а антитролиферативный агент нанесен либо непосредственно на каркас стента, либо находится внутри конструкции. Примерами таких стентов являются биолимус-покрытый стент BioFreedom (Biosensors Inc., Newport Beach, CA, USA) и амфилимус-содержащий стент Cre8 (CID, Saluggia, Italy).

В настоящий момент формируются характеристики «идеального стента», который обладает хорошими механическими свойствами, имеет минимальный риск рестеноза и тромбоза стента [103, 157]. Считается, что «идеальный стент» должен обладать следующими свойствами [103]:

- антитролиферативный агент представлен «-олимусами» (например, сиролимус, эверолимус, зотаролимус, биолимус и т.д.);
- высокая гибкость и высокая совместимость (гибридный дизайн с открытыми ячейками), адекватная рентгеноконтрастность и радиальная прочность (металлическая платформа);

- очень тонкая (гомогенная) поверхность биоабсорбируемого (не провоспалительного) полимера;
- тонкие страты;
- стимуляция ранней неоэндотелиализации;
- устойчивая к тромбозам люминальная поверхность;
- полное высвобождение лекарственного препарата в течение 60-90 дней;
- возможность уменьшения сроков ДАТ  $\leq 3$  месяцев;
- минимальная поздняя потеря просвета (менее 0,2 мм).

Ряд стентов приближается к понятию «идеального», однако продолжаются клинические исследования для оценки риска развития поздних осложнений. Существует достаточно большое разнообразие различных типов стентов, которые могут применяться в различных клинических ситуациях. Вопрос преимущественных показаний для применения определенных типов стентов в конкретных клинических ситуациях остается открытым. В частности, недостаточно сведений о сравнительных результатах стентирования у пациентов с ОКСбпСТ стентами, имеющими одинаковое антитромбогенное покрытие, но различающиеся некоторыми конструктивными характеристиками. В частности, речь может идти о стентах Synergy и Promus с оценкой результатов, полученных прямыми визуализирующими методами, например оптической когерентной томографией.

#### **1.4 Оптическая когерентная томография как метод внутрисосудистой визуализации коронарных артерий**

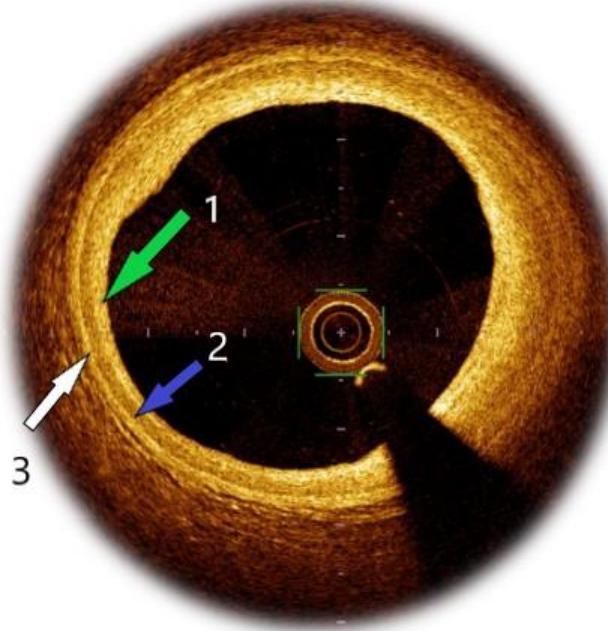
Коронарная ангиография, несмотря на все свои достоинства, не позволяет детально оценить структуру сосудистой стенки и состояние имплантированного стента. Для определения морфологии применяют методы внутрисосудистой визуализации. В 1991 году C.P. Lin, J.S. Schuman et al. показали возможности

оптической когерентной томографии (ОКТ) для оценки морфологии коронарной артерии [123]. Принцип метода основан на использовании 2 лучей света определенной длины волны, преимущественно в красной и ранней инфракрасной области спектра, с учетом проникающей способности света. Излучаемый световой поток инфракрасного спектра делится полупрозрачным зеркалом на 2 луча, один из которых поступает на контрольное зеркало, а другой – на исследуемую область, имеющую определенную способность поглощения и отражения света. В дальнейшем лучи света возвращаются на детектор, где проводится анализ времени задержки и интенсивности отраженного сигнала, который зависит от расстояния и рефрактерных свойств исследуемого объекта. В отличие от внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), ОКТ имеет более высокую разрешающую способность (100-200 мкм и 10-20 мкм, соответственно), однако, с учетом меньшей длины волны и способностью тканей к поглощению и рассеиванию инфракрасных лучей, ОКТ отличается меньшей проникающей способностью в ткани (1-2,5 мм), чем ультразвук (10 мм) [10, 70]. В 1996 году M.E. Brezinski et al. предложили внутрисосудистое использование ОКТ, получив ОКТ-изображения в посмертном материале [85], а в дальнейшем I. Jang et al. применили внутрисосудистую ОКТ *in vivo* [136]. Существуют два основных метода получения ОКТ-изображения – во временной области (time domain – TD-OCT) и частотной области (frequency domain – FD-OCT). Первые аппараты ОКТ, применяемые для получения изображений, использовали временную область, изображения получались за счет поворота отражающего зеркала, что требовало медленной скорости съемки. А поскольку форменные элементы крови также отражают и рассеивают инфракрасный сигнал [91], то для применения детектора требовалось произвести проксимальную окклюзию артерии баллоном с дальнейшим отмыванием датчика контрастным веществом, что не всегда возможно и безопасно в клинической практике. Более поздние аппараты для получения изображения использовали частотную область или область Фурье (optical frequency domain imaging (OFDI)). В данных системах используется фиксированное зеркало и перестраиваемый источник света с длиной

волны 1250-1350 нм, что позволяет записывать отражения с разной глубины изучаемых тканей. Данные системы позволили получать больше кадров в секунду, что обеспечило повышение скорости проведения датчика и избавило от необходимости окклюзии коронарных артерий.

Согласно данным регистров, ОКТ в частотной области безопасно для применения. Наиболее часто встречающимися побочными явлениями при применении ОКТ являлись транзиторные инверсии зубца Т и/или депрессия ST без клинических проявлений ишемии, которые были зарегистрированы в 10% случаев. Никаких осложнений в течение 24 часов от момента выполнения ОКТ не зафиксировано [147]. В дальнейшем при широком клиническом применении метода случаев значимых осложнений не описано.

При анализе изображений по данным ОКТ нормальная стенка артерии имеет слоистое строение, представленное высокointенсивной яркой интимой, низкоинтенсивной медией и гетерогенной высокointенсивной адвенцией (рисунок 2).



1 – интима; 2 – медиа; 3 – адвенция.

Рисунок 2 – Изображение нормальной структуры сосудистой стенки, полученное с применением оптической когерентной томографии (собственные данные)

Атеросклеротическая бляшка представляет собой локальное утолщение стенки сосуда, в котором зачастую невозможно проследить дифференцировку между слоями сосуда, при наличии кальциноза отмечается резкое снижение интенсивности сигнала, которое на границе перехода между здоровой тканью и кальцинозом может иметь большую интенсивность, в отличие от некротического ядра бляшки, изображение которой представлено низкоинтенсивной структурой с нечеткими границами. Данные ОКТ о типе атеросклеротических бляшек имеют достаточно высокую чувствительность и специфичность – от 71-79% и 97-98% для фиброзных бляшек до 95-96% и 97% для фиброзно-кальцинированных [40]. Пример ОКТ-изображения фиброзно-кальцинированных бляшек представлен на рисунке 3.

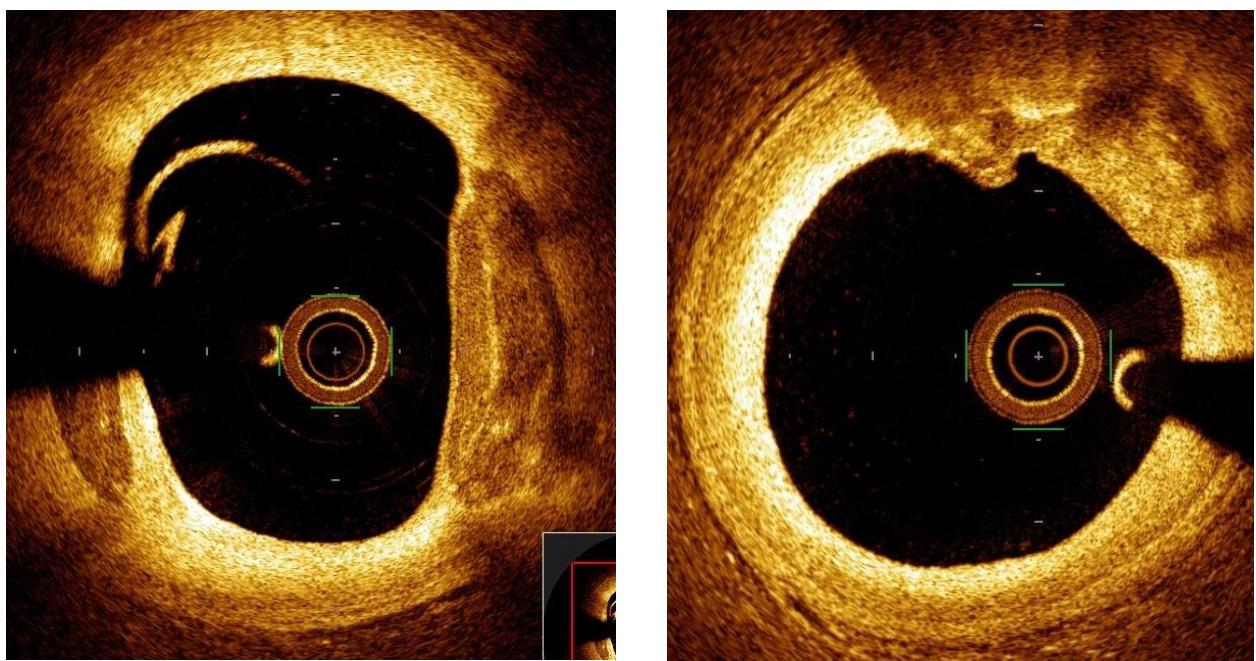


Рисунок 3 – Изображение фиброзно-кальцинированных атеросклеротических бляшек с тонкой капсулой (слева) и пенетрацией кальция в просвет сосуда (справа), полученное при помощи оптической когерентной томографии (собственные данные)

Тромб на ОКТ выглядит как флотирующая в просвете сосуда масса, положение которой может изменяться. По данным ОКТ можно выделить 2 типа тромба – красный тромб, содержащий большое количество эритроцитов, который

сильно рассеивает свет и имеет слабоинтенсивное изображение с затухающим сигналом (напоминает кровь), и белый (тромбоцитарный) тромб, имеющий гомогенную структуру с низкой степенью затухания сигнала [53]. Пример ОКТ-изображения тромбоцитарного и эритроцитарного тромба представлен на рисунке 4.

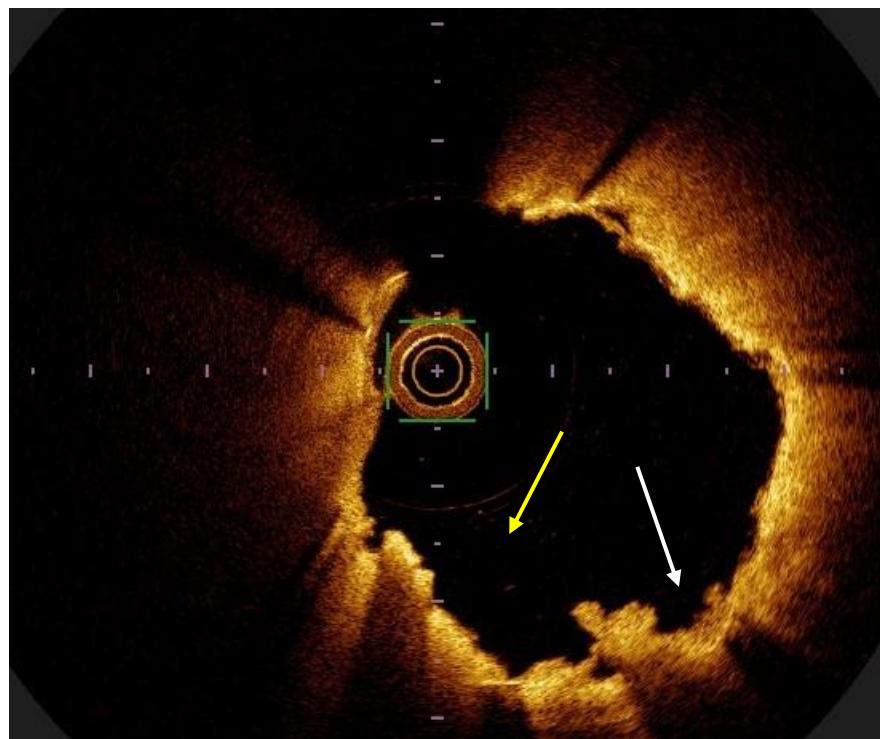


Рисунок 4 – Изображение тромбоцитарного тромба (справа) и эритроцитарного тромба (слева), полученного при помощи оптической когерентной томографии (собственные данные)

Особый интерес представляет оценка сосуда в процессе или после имплантации стента. С одной стороны, ОКТ имеет высокую разрешающую способность, с другой световой сигнал практически полностью отражается от страт стента, что значительно облегчает их визуализацию и повышает качество изображения в отличие от внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) [71]. Согласно исследованию OPUS-CLASS [119], при сравнении результатов размеров сосудов, полученных с помощью ангиографии, ОКТ и ВСУЗИ, значения размеров просвета сосудов были достоверно больше по данным

ВСУЗИ ( $2,1 \pm 0,6$  мм) чем по данным ОКТ ( $1,9 \pm 0,7$  мм;  $p < 0,001$ ), а по данным ангиографии – достоверно меньше ( $1,8 \pm 0,7$  мм,  $p < 0,001$ ). При исследовании муляжей сосудов известного размера и площади ОКТ показала наибольшую точность, тогда как результаты ВСУЗИ были завышены.

В то же время металл не пропускает световую волну, в связи с чем оценить структуру за стратой стента по данным ОКТ не представляется возможным, а страта создает на изображении характерную световую тень. Между тем, ОКТ позволяет с большей точностью оценить ряд морфологических деталей, таких как мальпозиция страт стента, пролапс ядра бляшки, наличие остаточных тромбов, а также краевых диссекций, которые могут изменить ход и характер операции.

Пролапс определяется как дополнительная ткань в просвете сосуда между стратами стента после его установки, чаще всего он возникает при повреждении некротического ядра бляшки. При имплантации стента страта может касаться стенки сосуда, погружаться в стенку или свободно находиться в просвете сосуда. Если страта выступает в просвет сосуда больше чем на толщину балки вместе с полимером (для каждого типа стента – отдельно), то такая страта считается мальпозированной. Если расстояние от верхнего края страты меньше, чем размер балки, то такая страта считается аппозитной – прилежащей к стенке сосуда [53]. Пример ОКТ-изображения прилежащих и мальпозированных страт представлен на рисунке 5.

В многоцентровом рандомизированном исследовании DOCTORS проводилось сравнение имплантации стентов при ОКСбпST с ОКТ-контролем и без него, общее число включенных пациентов составило 240 человек. Согласно полученным результатам, в 50% случаев в группе ОКТ-контроля требовалось изменение хода операции в связи с недорасправленностью стента (42% случаев), мальпозиции страт стента (32%) неполным покрытием стентом зоны повреждения (20%) и краевыми диссекциями (37,5%). При этом число осложнений, таких как ЧКВ-ассоциированный инфаркт миокарда достоверно не изменилось (33% в группе ОКТ и 40% в группе ангиографии,  $p=0,28$ ) [126].

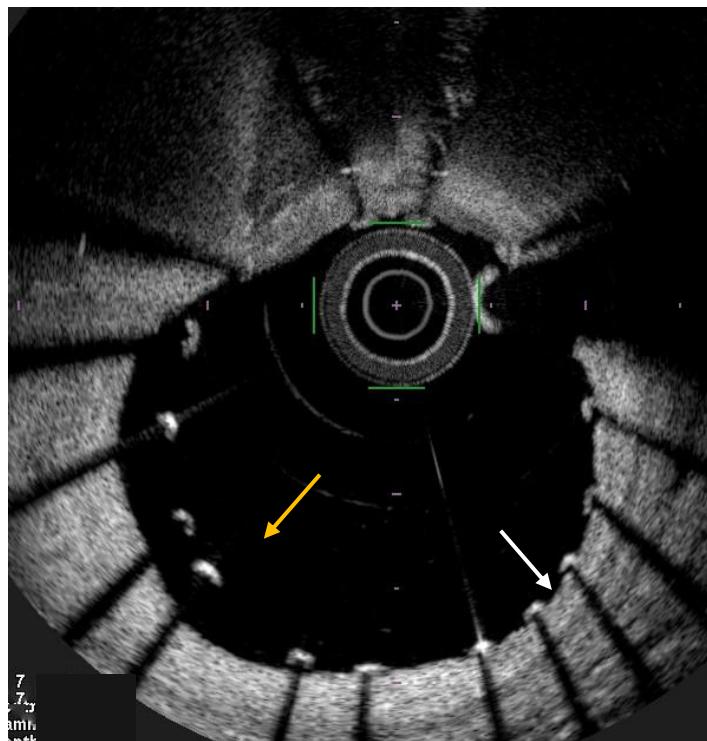


Рисунок 5 – Изображение стента с аппозитными стратами (справа) и мальпозиционными стратами (слева), полученные с использованием оптической когерентной томографии (собственные данные)

При сравнении отдаленных результатов среди пациентов, которым выполнялось стентирование под ОКТ и ангиографическим контролем и изолированно под ангиографическим контролем, в ряде исследований отмечается достоверно меньшая частота развития сердечной смерти, инфарктов миокарда и повторных реваскуляризаций стентированного сосуда при использовании ОКТ-контроля [35].

Кроме того, ОКТ может эффективно и безопасно использоваться при наличии тромбоза стента, а также позволяет выявить причины развития данного состояния [111, 113]. При наличии рестеноза ОКТ также позволяет получить информацию о причинах развития данного состояния, в частности при развитии неоатеросклероза в стенте [121, 164].

Таким образом, ОКТ заняла свою позицию в рекомендациях по реваскуляризации миокарда 2018 года [177] и рекомендуется для использования

с целью оптимизации установки стента, а также для выявления причин рестенозов (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности С).

Отдельное место занимает выполнение ОКТ пациентам через некоторое время после установки стента с целью уточнения степени неоэндотелизации. По сравнению с ВСУЗИ ОКТ способна более точно определять степень неоинтимального заживления и позднюю потерю просвета [91, 141].

Согласно консенсусу специалистов по ОКТ-визуализации, страта стента считается покрытой, если над стратой имеется тканевой компонент, и непокрытой, если над стратой не визуализируется ткани. Если страта стента покрыта тканью лишь с боковой поверхности, то ряд авторов считает такую страту частично покрытой [53].

По данным патоморфологических исследований толщина и оптические характеристики неоинтимы коррелируют с гистологическим индексом воспаления, что говорит о возможности уточнить степень поражения стентированной коронарной артерии с использованием ОКТ [122].

Таким образом, ОКТ позволяет объективно оценить состояние стентированных участков коронарных артерий и может быть использовано для выявления различий, связанных с особенностями применяемых стентов.

## **1.5 Патологическое сосудистое ремоделирование стентированной артерии как причина поздних тромбозов стентов**

Несмотря на все усилия по уменьшению отдаленных осложнений после имплантации стентов, в ряде случаев развивается патологическое ремоделирование стентированной коронарной артерии. Под патологическим или негативным ремоделированием подразумевается процесс сужения просвета артерии в ответ на повреждение сосудистой стенки, в частности при ангиопластике и стентировании артерии [11]. При повреждении сосудистой

стенки при установке стента ремоделирование может носить как адаптивный характер (эустрофический), так и дезадаптивный с прогрессивным сужением сосудистой стенки. При этом травма сосуда запускает последовательный каскад процессов, ассоциированных с тромбообразованием, а в дальнейшем и воспалением, что может приводить к избыточной пролиферации гладкомышечных клеток неоинтимы и разрастанию внеклеточного матрикса (рисунок 6) [11].

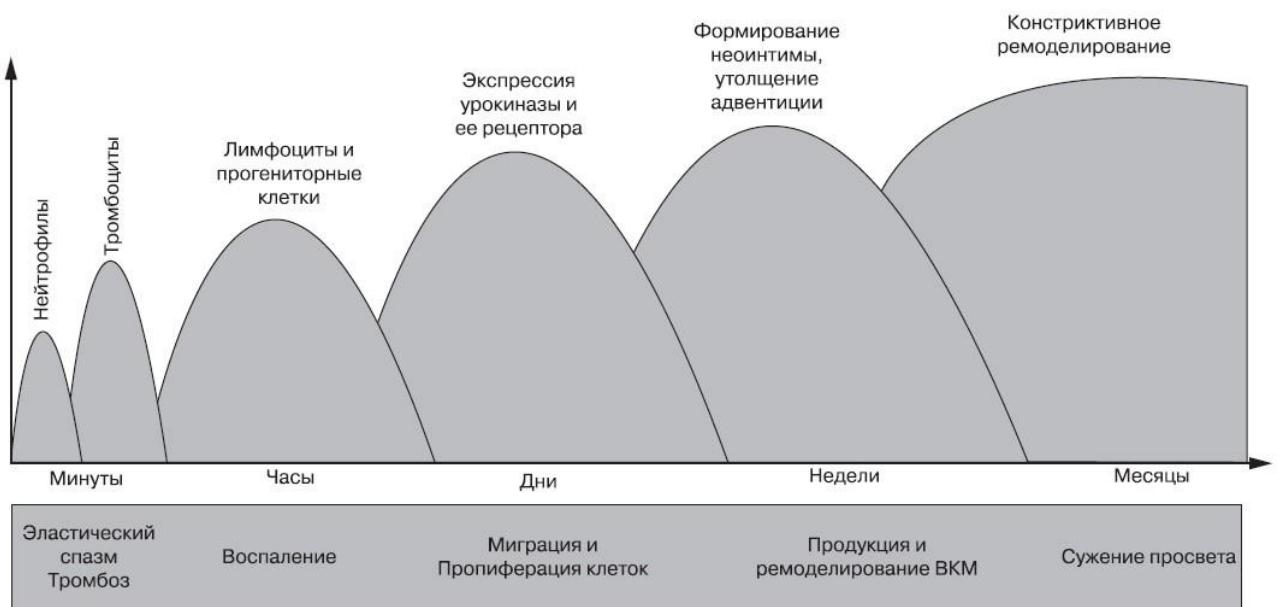


Рисунок 6 – Ответ сосудистой стенки на повреждение коронарной артерии, приводящее к патологическому ремоделированию [11]

Патологическое ремоделирование стентированной коронарной артерии проявляется ранней или поздней потерей просвета сосуда. Причиной сужения просвета становятся рестенозы и тромбозы стента, являющиеся значимыми факторами, влияющими на сердечно-сосудистую смертность и качество жизни пациентов после перенесенного эндоваскулярного вмешательства.

Типичным вариантом патологического ремоделирования после стентирования является рестеноз коронарной артерии [150], приводящий к необходимости повторной реваскуляризации в 20-30% случаев при имплантации

голометаллических стентов [99]. Среди известных факторов патологического ремоделирования при рестенозах являются как клинические факторы (возраст, наличие сахарного диабета, курение, хроническое воспаление), так и связанные с процедурой стентирования (бифуркационное стентирование, лечение хронических окклюзий, тип и количество установленных стентов) [170]. Важным фактором развития негативного ремоделирования являются и генетические особенности [19]. С целью уменьшения риска рестеноза в настоящее время применяются стенты с лекарственным покрытием [102], что вошло в современные рекомендации по реваскуляризации миокарда [177].

Другой проблемой, ассоциированной с развитием патологического ремоделирования, является тромбоз стентированного сегмента коронарной артерии. Тромбоз стента характеризуется 5-45% летальностью и рецидивами в течение 5 лет в 15-20% случаев [143, 152]. В зависимости от сроков возникновения все тромбозы стента можно подразделить на несколько типов [7]:

- острый (в течение 24 часов после операции);
- подострый (менее 30 дней от момента имплантации стента);
- поздний (от 1 месяца до 1 года с момента установки стента);
- очень поздний (более 1 года с момента установки стента).

Если основными причинами для раннего тромбоза стента являются ранняя отмена двойной антиагрегантной терапии и технические особенности установки стента, то причины для позднего тромбоза стента многообразны.

Все факторы риска позднего и очень позднего тромбоза стента можно разделить на несколько групп [139]:

- ассоциированные с клинико-анамнестическими особенностями пациента (возраст, диабет, курение, хроническая почечная недостаточность, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, предшествовавший инфаркт миокарда, злокачественные новообразования);

- ассоциированные с характером поражения коронарной артерии (бифуркационное или устьевое стентирование, рестеноз стента с лекарственным покрытием, многососудистое поражение коронарного русла);
- ассоциированные со стентом (DES 1 поколения, неполная эндотелизация, воспалительная реакция на компоненты стента, разрыв стента);
- ассоциированные с процедурой стентирования (большое количество установленных стентов, значительная протяженность стентов, установка стента «внахлест», наличие мальпозированных страт или недорасправлений стентов).

Одним из наиболее важных факторов развития тромбоза стента является мальпозиция. Мальпозиция страт стента – отсутствие контакта между алюминиальной поверхностью стента и стенкой сосуда, встречающееся в 80% случаев сразу после установки стента. Данная ситуация ассоциирована с рядом причин, в частности несоответствием размера выбранного стента из-за локального расширения сосуда, асимметрии сосуда, неправильного выбора размера стента, либо по причине недостаточной дилатации стента, в том числе локальной, например, в связи с кальцинозом бляшек [44]. Помимо ранней мальпозиции, возникающей в момент имплантации, через некоторое время может возникать мальпозиция *de novo*, которая, возможно, связана с реакциями воспаления или гиперчувствительности, что вызывает дальнейшее увеличение сосуда и потерю контакта страты стента с сосудистой стенкой [104, 133]. Стоит отметить, что иногда меньшие мальпозиции могут иметь больший протромбогенный потенциал в силу значительных гемодинамических нарушений, чем более выраженные. Профиль и конструктивные особенности страт также могут влиять на характер пристенточного кровотока [42].

Другим важным источником тромбоза стента могут быть непокрытые страты [69]. Согласно A.V. Finn et al. наличие более 30% непокрытых страт стента увеличивает риск развития тромбоза в 9 раз (ОР 9,0; 95% ДИ 3,5-22) [132]. Несмотря на улучшение заживления страт новых поколений, сохраняется

достаточно высокая частота выявления непокрытых страт, которые могут привести к развитию тромбоза, особенно после отмены ДААТ или при увеличении протромбогенного потенциала. В исследовании H. Won et al., изучавшем тромбозы стентов разных поколений, показано, что наличие более 6% непокрытых страт является значимым предиктором тромбоза стента (ОР 19,781; 95% ДИ 2,07-188,97,  $p=0,010$ ) [124].

Мальпозиционные страты также достоверно медленнее подвергаются неоэндотелизации, чем прилежащие страты. Согласно исследованию J.L. Gutierrez-Chico et al. мальпозиционные страты покрываются неоинтимой в 9 раз хуже по сравнению с прилежащими стратами (ОР 9,10; 95% ДИ 7,34-11,28) [57].

Еще одной причиной развития позднего коронарного тромбоза является новое атеросклеротическое поражение внутри стента, покрытое неоинтимой, которое может быть обнаружено по данным ВСУЗИ, ОКТ или патоморфологически [74]. В качестве возможных причин неоатерогенеза рассматривается повреждение сосудов во время установки стента и замедленное заживление сосудов, особенно после имплантации DES, сопровождающееся повышенным неоинтимальным ростом, отложением фибрина и появлением воспалительных клеточных элементов [115]. Текущие наблюдения показывают, что частота развития неоатеросклероза значимо не снижается при применении новых поколений стентов, в том числе при применении биорезорбируемых скаффолдов [112, 121].

Согласно результатам французского регистра PESTO, в который было включено 120 пациентов, поступивших с тромбозом стента, по данным ОКТ в 97% случаев обнаруживали морфологические нарушения структуры стента, в частности мальпозиции – 34%, неоатеросклеротическое поражение – 22%, неполное расправление стента – 11%, непокрытые страты – 8% [111]. Наиболее частой причиной позднего и очень позднего тромбоза являлись мальпозиция (31%) и неоатеросклероз (28%). Причем разрыв неоатеросклеротических бляшек чаще встречался у лиц с имплантированным BMS (36 и 14%, соответственно;  $p=0,005$ ), при этом коронарные выпячивания вследствие положительного

ремоделирования чаще наблюдались при DES (12% и 2%, соответственно,  $p=0,04$ ). В регистре PRESTIGE Consortium из 217 пациентов с тромбозом стента 155 (71,4%) имели поздний или очень поздний тромбоз. Среди них в 41,5% случаев были имплантированы DES последних поколений. Наиболее распространенной находкой при поздних тромбозах стента стали непокрытые страты (33,3%) и значимый рестеноз (19,1%), а для очень позднего тромбоза – неоатеросклероз (31,3%) и непокрытые страты (20,2%) [125]. Подобные данные наблюдались и в ряде других исследований. В исследовании Taniwaki et al. среднее время развития позднего коронарного тромбоза было 4,7 года. Наиболее частыми находками при ОКТ были мальпозиции страт (34,5%), неоатеросклероз (27,6%), непокрытые страты (12,1%), вне зависимости от типа и поколения стента [113]. Непокрытые (ОР 8,26; 95% ДИ 6,82-10,04;  $p<0,0001$ ) и мальпозиционные страты (ОР 13,03; 95% ДИ 10,13-16,93;  $p<0,0001$ ) достоверно чаще встречались в зоне тромбоза, чем в зонах без патологических изменений [113].

Таким образом, наиболее значимыми причинами развития тромбоза стента являются непокрытые и мальпозиционные страты, а также неоатеросклероз. Развитие данных осложнений зависит как от особенностей имплантации, так от клинических особенностей пациента, уточнение которых представляет несомненный научный интерес.

## **1.6 Известные и потенциальные факторы, влияющие на патологическое ремоделирование стентированной коронарной артерии**

Типичным вариантом патологического или негативного ремоделирования стентированной коронарной артерии, приводящего к сужению просвета сосуда, является рестеноз стента. Основной механизм рестеноза обусловлен избыточной пролиферацией неоинтимы, в том числе за счет гиперплазии гладких миоцитов [144]. Данный механизм патологического ремоделирования характерен

преимущественно для стентов без лекарственного покрытия, хотя отмечается также и при применении стентов с цитостатиком и полимерным покрытием, вне зависимости от характера покрытия [131]. Сужение просвета стента может носить как локальный характер, так и распространяться за пределы стента [175].

Помимо факторов, связанных с процедурой стентирования, значимую роль в развитии сужения просвета коронарной артерии играют клинические факторы, ассоциированные с состоянием пациента, такие как возраст, пол, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии [170].

Наиболее важным компонентом гиперплазии является воспаление. Повреждение сосудистой стенки приводит к синтезу провоспалительных цитокинов (трансформирующий ростовой фактор (TGF $\beta$ ), интерлейкин-18 (IL-18)) , которые в дальнейшем активируют клетки воспаления, синтезирующие факторы роста (факторы роста фибробластов (FGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста(VEGF)) [9, 93]. Известно, что у пациентов с наличием хронического воспаления частота рестеноза выше, чем у больных без воспаления [75]. Частота сужения просвета стентированной артерии связана также и с количеством и соотношением воспалительных элементов и форменных элементов крови (нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, ширина распределения эритроцитов) [13, 174]. При патоморфологическом анализе стентированного сосуда с рестенозом выявляется повышенное число эозинофилов. У пациентов с повышенным содержанием высокочувствительного С-реактивного белка в послеоперативном периоде также чаще развивается патологическое сужение стентированной артерии [72].

Значимый вклад в развитие патологического ремоделирования вносит сахарный диабет. Несмотря на применение стентов с лекарственным покрытием у всех пациентов с сахарным диабетом, частота сужения просвета стентированной артерии может достигать от 5% до 15% [97, 128]. С одной стороны, предрасположенность к рестенозу может быть обусловлена нарушениями реологии крови и снижением активности антитромбина II при повышении активности тромбоцитов, а с другой – влиянием стимулирующих факторов роста,

таких как инсулиноподобный фактор роста-1, на гладкомышечные клетки сосуда [170]. Одним из важных факторов, ассоциированных с сужением коронарных артерий, является инсулинерезистентность, которая влияет на патологическое ремоделирование в большей степени, чем сам факт повышения уровня глюкозы [24].

Потенциальными фактором риска, который может влиять на сосудистое ремоделирование, является тиреоидный статус пациента. Известно, что у пациентов с субклиническим гипотиреозом достоверно чаще встречается многососудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла, что сопровождается повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов [22]. При этом в опытах на мышах *in vivo* показано, что прогрессирование атеросклероза замедлялось на фоне терапии Л-тироксином у мышей с пропилтиоурацил-индуцированным гипотиреозом и высокожелческой диетой [172]. Одной из причин прогрессирования атеросклероза у таких пациентов может являться в том числе ремоделирование гладких миоцитов сосудов, сопровождающееся снижением экспрессии генов ангиопоэтина 1 и 2 [163], основного фактора роста фибробластов (bFGF) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [162]. В то же время, субклинический тиреотоксикоз и явный тиреотоксикоз также влияют на степень поражения коронарного русла. В исследовании С. Beyer et al. пациенты с клиническим и субклиническим тиреотоксикозом имели более тяжелую степень стенозирования коронарного русла (39,2%, 37,8% и 24,2%, соответственно;  $p=0,007$ ), а также более выраженные признаки нестабильности бляшек и ремоделирования коронарных артерий, что в течение наблюдения привело к большей частоте реваскуляризаций в группе клинического и субклинического гипотиреоза по сравнению с группой больных с эутиреозом [64].

Таким образом, в настоящее время складывается представление о значимом влиянии клинических факторов на исходы стентирования коронарных артерий. Существует ряд общепринятых факторов, ассоциированных с патологическим ремоделированием коронарных артерий, такие как сахарный диабет, курение,

наличие хронического воспаления, однако данные состояния не позволяют объяснить все случаи рестеноза коронарных артерий. Требуется продолжение исследований с целью выявления новых факторов, влияющих на сужение стентированной коронарной артерии.

### **1.7 «Индекс заживления» как интегративный показатель неоэндотелизации стента**

Оценка степени эндотелизации стентов с использованием ОКТ получила особое развитие при появлении биорезорбируемых скаффолдов. Данные каркасы состоят из биоразлагаемых полимеров, которых с течением времени не должно оставаться в стенке сосуда. Одним из минусов данных каркасов стало отсутствие возможности выполнить адекватную визуализацию ангиографическими методами, поскольку каркас легко пропускает рентгеновское излучение. В исследовании TROFI для оценки позднего ремоделирования коронарных артерий пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (OKCпST) с тромбэкстракцией был предложен интегративный показатель сосудистого ремоделирования – неоинтимальный индекс заживления [149]. В дальнейшем этот показатель активно начал использоваться в оценке неоинтимального заживления в ряде исследований, особенно с применением биорезорбируемых скаффолдов [36].

Неоинтимальный индекс заживления представляет собой интегративный показатель, указывающий, насколько исследуемый стент покрыт неоинтимой. Этот показатель является расчетным и зависит от количества непокрытых страт, прилежащих к стенке сосуда, малопозиционированных страт, как покрытых, так и не покрытых неоинтимой, а также наличия внутрипросветного дефекта (тромба). Для расчета индекса заживления используется следующая формула (1) [149]:

$$\text{Индекс заживления} = [\% \text{ ВД} \times 4] + [\% \text{ МН} \times 3] + [\% \text{ Н} \times 2] + [\% \text{ МП}] , \quad (1)$$

где % ВД – процент внутрипросветных дефектов наполнения;  
 % МН – процент мальпозированных непокрытых страт;  
 % Н – процент непокрытых страт, прилежащих к сосудистой стенке;  
 % МП – процент мальпозированных покрытых страт.

После имплантации стента одним из поводов для повторной реваскуляризации является рестеноз и неоатеросклероз в просвете стента. Для его оценки используется показатель поздней потери просвета. Потеря просвета вычисляется по следующей формуле (2) [49]:

$$\text{ПП\%} = \frac{\text{Площадь стента, } \text{мм}^2 - \text{площадь просвета, } \text{мм}^2}{\text{площадь стента, } \text{мм}^2} \times 100\%, \quad (2)$$

Площадь стента и площадь просвета вычисляется с использованием ОКТ.

С учетом возможной потери просвета для расчета степени эндотелиализации используется модифицированный «индекс заживления», вычисляемый по формуле (3) [36]:

$$\begin{aligned} \text{Модифицированный индекс заживления} = & [\% \text{ ВД} \times 4] + [\% \text{ МН} \times 3] + [\% \text{ Н} \times 2] + \\ & + [\% \text{ МП}] + [\% \text{ ПП} - 30\%], \end{aligned} \quad (3)$$

где % ПП – максимальная степень потери просвета, или сужения просвета сосуда после стентирования. Если % ПП меньше 30, значение данного параметра равно 0.

Идеальный индекс заживления должен быть равен 0. Чем больше непокрытых и мальпозированных страт в стенте, тем выше значение индекса заживления, и тем выше риск развития поздних осложнений.

В настоящее время данный показатель используется в ряде работ как зарубежных, так и российских авторов [21, 79]. Значение индекса заживления должно коррелировать с риском развития отдаленных осложнений, однако крупных исследований по этому поводу не проводилось.

Таким образом, индекс заживления и показатель потери просвета стентированной артерии являются основными интегративными показателями, позволяющими оценить характер сосудистого ремоделирования после коронарного стентирования. Избыточная и недостаточная пролиферация неоинтимы, как факторы риска рестеноза или позднего коронарного тромбоза, является предметом изучения. Выявление факторов риска, коррекция которых может снизить частоту повторной реваскуляризации, представляет определенный научный интерес.

## Глава 2

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

#### **2.1 Когортное наблюдательное исследование острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST**

Исследование проводилось на базе отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения НИИ хирургии и неотложной медицины и кардиологического отделения НИИ Сердечно-сосудистых заболеваний клиники научно-клинического исследовательского центра ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Оценка клинико-демографических данных пациентов выполнялась на основе регистра пациентов с острым коронарным синдромом, которые последовательно были госпитализированы в клиники ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с октября 2016 года по октябрь 2018 года. Всего в клинику за данный промежуток времени госпитализировано 1 342 пациента с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС). Среди них ОКС исключен в 432 случаях (32,2%), 910 пациентов (67,8%), проходивших лечение в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, имели подтвержденный диагноз и были включены в дальнейшее исследование. 121 (13,3%) пациент госпитализированы с диагнозом острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST (ОКСпST), 789 (86,7%) пациентов госпитализированы с диагнозом острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (ОКСбпST). В дальнейшем пациенты были выписаны с диагнозом нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда с зубцом или без зубца Q, а также пациенты с внезапной коронарной смертью. Данные получены при анализе исходной медицинской документации.

Пациенты были госпитализированы бригадами скорой медицинской помощи или самостоятельно обращались в стационарное отделение скорой медицинской помощи ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, где им выполнялось электрокардиографическое исследование, анализ лабораторных показателей

(клинический, биохимический анализ крови, коагулограмма, высокочувствительный тропонин I), консультация кардиолога. При подтверждении диагноза пациенты с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST немедленно отправлялись на коронароангиографию, при наличии острого коронарного синдрома без элевации сегмента ST оценивался риск по шкале GRACE, пациентам с высоким и промежуточным риском при отсутствии противопоказаний выполнялась коронарография в течение 24 или 72 часов соответственно.

Всем пациентам назначалась нагрузочная доза двойной антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота 300 мг в сочетании с ингибиторами АДФ-рецепторов Клопидогрелом 600 мг или Тикагрелором 180 мг), а также проводилась терапия гепарином внутривенно из расчета 100 ЕД/кг с коррекцией дозы в соответствии с динамикой активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Коронароангиография выполнялась трансррадиальным или трансфеморальным доступом с использованием катетеров 6F и 7F на ангиографических установках Innova 3100 (General Electrics) или Allura Xper FD20 (Phillips), с записью шести стандартных проекций для бассейна левой коронарной артерии и двух проекций для правой коронарной артерии. Для проведения съемки использовалось йодсодержащее, неионизированное, низкоосмолярное рентгеноконтрастное средство Йопромид (Ультравист, Bayer, Германия). Степень поражения коронарного русла оценивалась с использованием прикладного программного комплекса цифровой ангиографической системы. С целью уменьшения субъективизации анализ коронарограмм проводился двумя специалистами, после чего выдавалось заключение. Степень поражения коронарного русла оценивалась с использованием SYNTAX Score при помощи онлайн калькулятора (<http://www.syntaxscore.com/>). При наличии многососудистого поражения коронарного русла решение вопроса о проведении реваскуляризации принималось кардиологическим консилиумом в составе врача-кардиолога, врача-рентгенэндоваскулярного хирурга и кардиохирурга. При наличии значимого стенозирующего поражения коронарного русла (>50%)

выявлялись показания для реваскуляризации миокарда и выполнялась ангиопластика и стентирование коронарных артерий.

В дальнейшем все пациенты с острым коронарным синдромом наблюдались в отделении реанимации и интенсивной терапии с медианой наблюдения 1 день для нестабильной стенокардии и 3 дня для больных с инфарктом миокарда с последующим переводом на профильное отделение, где проводилось дообследование и подбор терапии.

Среди пациентов, госпитализированных с диагнозом ОКС, согласно данным анамнеза было выявлено 168 человек (18,5%), которым ранее выполнялось стентирование коронарных артерий в плановом или экстренном порядке. В данной группе пациентов сужение просвета коронарной артерии выявлено в 74 случаях среди пациентов с ОКСбпST (45,4%) и в 4 случаях ОКСпST (80%). По данным медицинской документации оценивались клинико-анамнестические показатели, лабораторные результаты.

Вторым этапом работы проводился отдельный анализ в группе пациентов, поступивших в клинику с развитием острого коронарного синдрома, которым выполнялось стентирование коронарных артерий, и которые в дальнейшем в связи с клиническими показаниями повторно подвергались инвазивной коронарографии в экстренном или плановом порядке. Данные пациенты по результатам повторной коронарографии были разделены на 2 группы – с развитием потери просвета (рестеноза или позднего коронарного тромбоза) стентированного сосуда (47 пациентов, 33% случаев) и без значимых изменений в зоне предшествующего стентирования (93 пациента, 67% случаев). В этих группах оценивались клинические, анамнестические и лабораторные показатели на момент первого поступления в клиники ПСПБГМУ им. И.П. Павлова. Схема (дизайн) исследования представлена на рисунке 7.

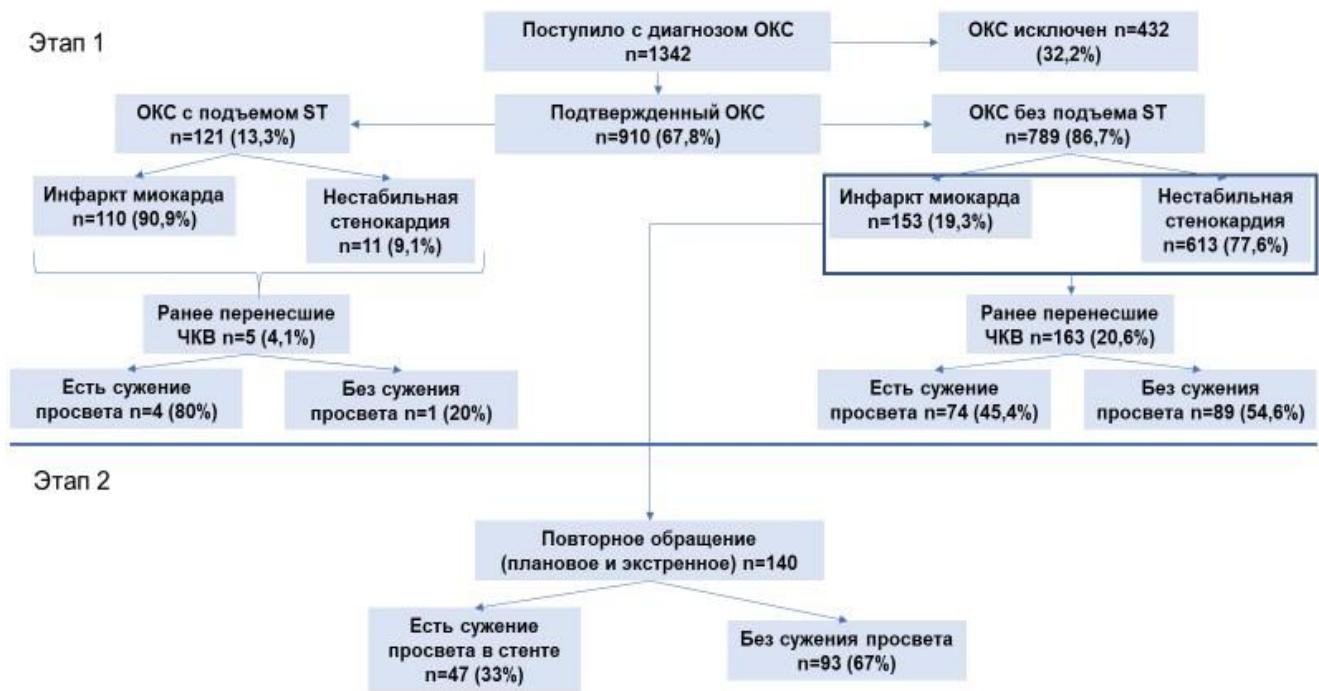


Рисунок 7 – Схема исследования (часть 1).

### Когортное исследование острого коронарного синдрома

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие, а также согласие на обработку персональных данных.

## 2.2 Проспективное исследование с оценкой результатов стентирования различными типами эверолимус-покрытых стентов при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST

В данную часть исследования были включены 82 пациента с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST, подходящие под критерии включения и невключения.

### Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 35 до 80 лет;
- госпитализация в связи с острым коронарным синдромом без подъема ST;

- стентирование коронарной артерии (коронарных артерий) платина-хром содержащими стентом(ами) с эверолимус-содержащим лекарственным покрытием с постоянным и биодеградируемым полимером;
- наличие письменного информированного согласия.

**Критерии невключения в исследование:**

- невозможность приема двойной антиагрегантной терапии;
- наличие в анамнезе перенесенных воспалительных заболеваний сердца (эндо-, мио- и перикардитов);
- наличие острой сердечной недостаточности на момент поступления (на уровне Killip III-IV);
- наличие сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ менее 35%);
- наличие значимой легочной патологии, в т.ч. с формированием тяжелой легочной гипертензии и легочного сердца (ТЭЛА, ХОБЛ, бронхиальная астма, интерстициальные заболевания легких);
- наличие значимой патологии почек и печени с развитием недостаточности данных органов;
- наличие системных заболеваний и васкулитов в анамнезе;
- наличие установленных злокачественных новообразований;
- наличие хронического воспалительного заболевания.

Пациентам выполнялась установка стента с постоянным полимером или стента с биодеградируемым полимером. Выбор стента определялся диаметром артерии и протяженностью поражения соответствующего сосуда, и достигал от 2,0 до 4,5 мм в диаметре и от 8 до 48 мм в длину. Всего в группу стента с постоянным полимером было включено 55 пациентов (67,1%), а в группу стента с биодеградируемым полимером – 27 пациентов (33,0%).

Стентирование выполнялось в отделениях рентгенхирургических методов диагностики и лечения ПСПБГМУ им. И.П. Павлова под ангиографическим контролем без использования внутрисосудистых методов визуализации.

В дальнейшем через  $6 \pm 2$  месяца 45 пациентам (25 пациентам из группы стента с постоянным полимером и 20 пациентам из группы стента с биодеградируемым полимером) повторно выполнялась коронарография в сочетании с оптической когерентной томографией (ОКТ) ранее имплантированного сосуда. По полученным данным оценивалась степень сосудистого заживления (рисунок 8).



Рисунок 8 – Схема исследования (часть 2).

Проспективное исследование с оценкой результатов стентирования различными типами эверолимус-покрытых стентов

Через 12 месяцев после включения пациентов осуществлялся повторный контакт с пациентами (телефонный контакт и повторный осмотр), оценивалась комбинированная конечная точка (сердечная смерть, повторный инфаркт миокарда в бассейне ранее стентированного сосуда, повторная реваскуляризация стентированного ранее сосуда (ЧКВ или АКШ)).

## 2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Анализы крови выполнялись в течение 30 минут от момента поступления в стационар и через несколько дней от момента поступления. Кровь забиралась из периферической вены в пробирку с ЭДТА для клинического анализа крови, пробирку с цитратом натрия для коагулограммы, пробирку с активатором свертывания для биохимического анализа крови и пробирку с гепарином для определения высокочувствительного тропонина I. Перед анализом крови на уровень липидов пациенты придерживались голода в течение не менее 14 часов. Повторный забор крови всем включенным в исследование пациентам проводился утром между 8 и 9 часами. Перед определением биохимических показателей и уровня тропонина I пробирки с кровью центрифугировались в течение 30 минут со скоростью 2 000 об/мин.

Анализ крови на высокочувствительный тропонин I осуществлялся на автоматическом иммунохемилюминисцентном анализаторе PATHFAST (Япония). Пороговым значением уровня высокочувствительного тропонина I считался 0,005 нг/мл, диапазон 0,005-0,020 являлся сомнительным, выполнялся повторный анализ крови, уровень тропонина I более 0,020 нг/мл был признаком миокардиального повреждения. Биохимический анализ крови осуществлялся на автоматическом биохимическом анализаторе BECKMAN – COULTER AU – 680, AU 480 (Япония). Среди основных биохимических показателей оценивался уровень ионов (калий, натрий), показатели белкового обмена (общий белок, креатинин, мочевина), углеводного обмена (глюкоза, гликированный гемоглобин при подозрении на сахарный диабет), а также лабораторные маркеры воспаления (С-реактивный белок, фибриноген). Анализ липидного спектра проводился с использованием автоматического биохимического анализатора UNICELL DxC 800 PRO (Япония) и ABBOTT ARCHITECT с 8000 (США). Клинический анализ крови выполнялся на гематологическом автоматическом анализаторе Sysmex XN 1000 (Япония).

Уровень ТТГ определялся методом ИФА на анализаторе Beckman Coulter (Япония), свободные Т3 и Т4 – при помощи аппарата ACCESS IMMUNOASSAY SYSTEMS. Уровень ТТГ менее 0,4 мМЕ/л соответствовал низкому значению ТТГ и трактовался как субклинический тиреотоксикоз. За нормальный уровень ТТГ принимались значения от 0,4 до 3,5 мМЕ/л. Уровень ТТГ более 3,5 мМЕ/л соответствовал субклиническому гипотиреозу при условии нормального уровня свободного Т4.

В условиях стационара всем пациентам выполнялась эхокардиография с использованием аппарата VIVID 7 (General Electrics, США). В соответствии с рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца [17] выполнялась оценка глобальной сократимости с определением фракции выброса левого желудочка в четырехкамерной проекции по Simpson, зон нарушения локальной сократимости, функции аортального и митрального клапанов, давления в легочной артерии. Анализ эхокардиограмм проводился из паракстernalной и апикальной позиции. Масса миокарда рассчитывалась по формуле с учетом толщины межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка и конечного диастолического размера левого желудочка согласно рекомендациям [17]. При расчете индекса массы миокарда (ИММ) левого желудочка использовалось отношение массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела. Нормальным ИММ считались значения показателя менее 95 г/м<sup>2</sup> для женщин и менее 115 г/м<sup>2</sup> для мужчин.

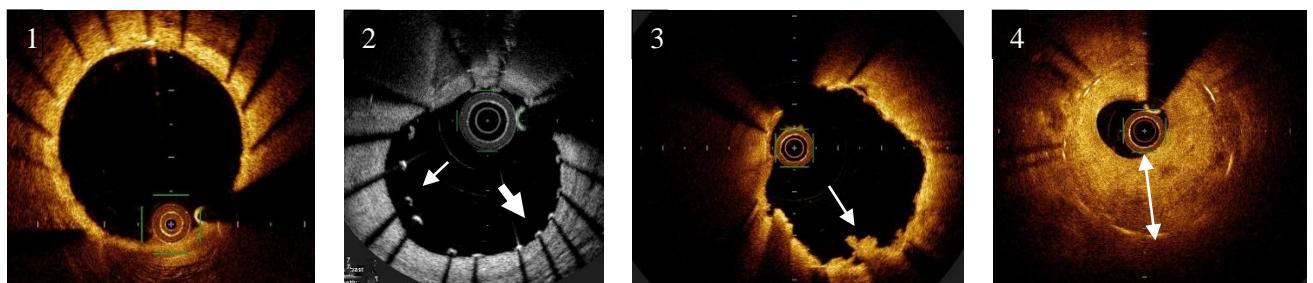
## 2.4 Методика выполнения оптической когерентной томографии

Оптическая когерентная томография выполнялась с использованием аппарата ОКТ в частотной области Terumo Lunawave (Terumo Corporation) с применением катетеров FastView. В ходе получения OFDI изображения использовался метод замещения крови контрастным веществом Ультравист, тракция осуществлялась в автоматическом режиме со скоростью 20 мм/с с получением поперечных срезов

с шагом 0,2 мм. Обработка полученного изображения проводилась с применением встроенного программного обеспечения.

Всего проанализировано 39 860 стратов стентов в 4 576 срезах, полученных при оценке изображений ОКТ. Для каждой страты оценивался факт покрытия неоинтимой, наличие или отсутствие мальпозиций страты. При наличии покрытия страты неоинтимой измерялась толщина покрытия как минимальное расстояние от поверхности страты до просвета сосуда. Объемные внутрипросветные дефекты определялись как дополнительные образования в просвете сосуда различной оптической плотности в соответствии с рекомендациями по анализу ОКТ [53, 71]. Примеры ОКТ-изображения сосудистой стенки представлены на рисунке 9.

В каждом срезе, подходящем для анализа, измерялась площадь стента и площадь просвета сосуда. Потеря просвета стентированного сосуда измерялась как отношение разницы площади стента и площади просвета сосуда к площади стентированного сегмента в процентах к исходному. Для каждого стента измерялось среднее и максимальное значение потери просвета.



1 – нормальное покрытие неоинтимой; 2 – наличие мальпозиций (тонкая стрелка) и непокрытых страт (толстая стрелка); 3 – внутрипросветное образование (тромб, белая стрелка); 4 – гиперплазия неоинтимы.

Рисунок 9 – ОКТ-изображение стентированных сосудов (собственные данные).

Индекс заживления для каждого стента высчитывался по формуле (1):

$$\text{Индекс заживления} = [\% \text{ ВД} \times 4] + [\% \text{ МН} \times 3] + [\% \text{ Н} \times 2] + [\% \text{ МП}] ,$$

где % ВД – процент внутрипросветных дефектов наполнения;

- % МН – процент мальпозированных непокрытых страт;
- % Н – процент непокрытых страт, прилежащих к сосудистой стенке;
- % МП – процент мальпозированных покрытых страт.

Потеря просвета определялась по формуле (2):

$$\text{ПП\%} = \frac{\text{Площадь стента, } \text{мм}^2 - \text{площадь просвета, } \text{мм}^2}{\text{площадь стента, } \text{мм}^2} \times 100\%.$$

Площадь стента и площадь просвета сосуда определялась по данным ОКТ.

## 2.5 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения SAS 9.4, SAS Enterprise Guide 6.1. Параметрические данные анализировались с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с проверкой равенства дисперсий с помощью теста Левена. При необходимости выполнения множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Ненормально распределенные данные оценивались с использованием двустороннего теста Вилкоксона или теста Краскелла-Уоллеса. Для анализа дискретных величин использовался критерий  $\chi$ -квадрат, при невозможности его применения – точный критерий Фишера. Корреляционные связи оценивались с использованием критерия Пирсона. Для выявления порогового уровня исследуемых параметров использовался метод построения классификационных деревьев. Для оценки связи между определенным исходом и фактором риска рассчитывалось отношение шансов (ОШ). При оценке исходов использовался анализ логической регрессии с оценкой полной модели, пошаговым включением и последовательной выборкой. С целью расчета

чувствительности и специфичности полученных математических моделей использовался ROC-анализ.

Для оценки влияния показателей использовался анализ линейной регрессии с оценкой полной модели, пошаговым включением или обратным исключением с выбором наиболее подходящей модели. Достоверным считалось значение  $p < 0,05$ .

## Глава 3

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### **3.1 Клиническая характеристика и результаты когортного исследования больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по данным локального регистра острого коронарного синдрома**

##### *3.1.1 Клинические характеристики пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST*

За время ведения регистра в течение двух лет проанализированы данные о 910 пациентах (67,8% от всех госпитализированных с диагнозом направления ОКС), проходивших лечение в ПСПБГМУ им. И.П. Павлова в связи с подтвержденным ОКС. Среди включенных пациентов соотношение мужчины:женщины составило 2,1:1 (68% и 32%, соответственно). Средний возраст пациентов составил  $65,1 \pm 10,9$  лет (от 31 до 93 лет). Доля пациентов 65 лет и старше составила 51,8%, доля пациентов моложе 55 лет – 18,3%. Диагноз ОКСбпST был установлен у 86,7% пациентов, остальным 13,3% был поставлен диагноз ОКСпST. Среднее значение шкалы GRACE для пациентов с ОКСбпST составило  $116,9 \pm 28,2$ . Среднее значение шкалы CRUSADE для кровотечений –  $31,1 \pm 14,3$ . Основные демографические показатели представлены в таблицах 1-3.

Инвазивная коронарография выполнялась в 96,4% случаев, при этом в случае острого коронарного синдрома с подъемом ST – в 99,2%, при остром коронарном синдроме без подъема ST – 95,9% случаев. После выполнения коронарографии стентирование коронарных артерий выполнялось в 81,3% случаев, достоверно чаще при ОКСпST чем при ОКСбпST (89,3% и 80,1% соответственно,  $p=0,04$ ). Данные об антикоагулянтной и антиагрегантной терапии на догоспитальном этапе, а также данные о медикаментозной терапии в стационаре представлены в таблице 4.

Среди всех пациентов, которым выполнялась коронарография, однососудистое поражение коронарного русла встречалось в 31% случаев, двухсосудистое поражение отмечалось в 34% случаев, многососудистое поражение – в 28%, при этом значимых различий в тяжести поражения коронарного русла у пациентов с различным типом ОКС не отмечалось ( $p=0,80$ ). В 60 случаях (7%) гемодинамически значимого поражения коронарного русла выявлено не было. Поражение ствола левой коронарной артерии выявлено у 19,2% пациентов, несколько чаще в группе пациентов с ОКСбпСТ, чем при ОКСпСТ (20,1% и 13,3%, соответственно;  $p=0,08$ ).

Таблица 1 – Демографические и анамнестические характеристики пациентов, включенных в регистр острого коронарного синдрома ПСПБГМУ им. И.П. Павлова

| Показатель                    | Все пациенты, (n=910), n (%) | Группы больных                     |                                   | p       |
|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------|
|                               |                              | ОКС без подъема ST, (n=789), n (%) | ОКС с подъемом ST, (n=121), n (%) |         |
| Демографические данные        |                              |                                    |                                   |         |
| Мужчины : Женщины             | 619:291 (68,0% : 32,0%)      | 534:255 (67,7 : 32,3%)             | 85:36 (70,3% : 29,7%)             | 0,57    |
| Средний возраст, лет          | 65,1±10,9                    | 65,4±10,6                          | 63,3±12,6                         | 0,06    |
| Старше 65 лет                 | 471 (51,8%)                  | 413 (52,3%)                        | 58 (47,9%)                        | 0,38    |
| Моложе 55 лет                 | 167 (18,4%)                  | 132 (16,7%)                        | 35 (28,9%)                        | 0,002   |
| Данные анамнеза               |                              |                                    |                                   |         |
| Перенесенный инфаркт миокарда | 365 (40,4%)                  | 341 (43,6%)                        | 24 (19,8%)                        | <0,0001 |
| ЧКВ в анамнезе                | 168 (18,5%)                  | 163 (20,7%)                        | 5 (4,1%)                          | <0,0001 |

## Продолжение таблицы 1

| Показатель  | Все пациенты, (n=910), n (%) | Группы больных                     |                                   | p    |
|---|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------|
|   |                              | ОКС без подъема ST, (n=789), n (%) | ОКС с подъемом ST, (n=121), n (%) |      |
| Данные анамнеза   |                              |                                    |                                   |      |
| Операции на сердце (АКШ, протезирование клапанов)                             | 83 (9,1%)                    | 78 (9,9%)                          | 5 (4,1%)                          | 0,04 |
| Сахарный диабет   | 173 (19,0%)                  | 154 (19,5%)                        | 19 (15,1%)                        | 0,31 |
| Хроническая болезнь почек (C4-C5)   | 49 (5,4%)                    | 41 (5,2%)                          | 8 (6,6%)                          | 0,52 |
| Онкология в анамнезе  | 39 (4,3%)                    | 35 (4,4%)                          | 4 (3,3%)                          | 0,56 |
| Заболевания периферических артерий  | 172 (18,9%)                  | 154 (19,5%)                        | 18 (14,9%)                        | 0,22 |
| Курение:  |                              |                                    |                                   |      |
| • в прошлом   | 254 (28,0%)                  | 224 (28,5%)                        | 30 (24,8%)                        | 0,22 |
| • в настоящий момент  | 173 (19,1%)                  | 143 (18,2%)                        | 30 (24,8%)                        |      |
| Примечание – p – достоверность различий; АКШ – аорто-коронарное шунтирование. |                              |                                    |                                   |      |

Таблица 2 – Доля пациентов, поступивших в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с диагнозом острый коронарный синдром по различным каналам госпитализации

| Показатель   | Все пациенты, (n=910), n (%) | Группы больных                     |                                   | p       |
|--|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------|
|  |                              | ОКС без подъема ST, (n=789), n (%) | ОКС с подъемом ST, (n=121), n (%) |         |
| Скорая помощь  | 525 (57,8%)                  | 424 (53,7%)                        | 101 (84,2%)                       | <0,0001 |
| Самообращение  | 107 (11,7%)                  | 104 (13,2%)                        | 3 (2,5%)                          | <0,0001 |
| Госпитализированы из поликлиники                                   | 120 (13,2%)                  | 114 (14,5%)                        | 6 (5%)                            | <0,0001 |
| • амбулаторный прием в ЛУ  | 45 (5,0%)                    | 44 (5,9%)                          | 1 (0,8%)                          |         |
| Примечание – p – достоверность различий; ЛУ – лечебное учреждение. |                              |                                    |                                   |         |

Таблица 3 – Основные клиническо-анамнестические показатели при поступлении пациентов с острым коронарным синдромом в стационар

| Показатель              | Все пациенты, (n=910), n (%) | Группы больных                     |                                   | p       |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------|
|                         |                              | ОКС без подъема ST, (n=789), n (%) | ОКС с подъемом ST, (n=121), n (%) |         |
| Боль/дискомфорт         | 839 (92,2%)                  | 732 (92,8%)                        | 107 (88,4%)                       | 0,09    |
| Одышка                  | 380 (41,8%)                  | 335 (42,5%)                        | 45 (37,5%)                        | 0,30    |
| Слабость                | 362 (39,9%)                  | 293 (37,2%)                        | 69 (57,5%)                        | <0,0001 |
| Перебои в работе сердца | 46 (5,1%)                    | 42 (5,3%)                          | 4 (3,3%)                          | 0,91    |

## Продолжение таблицы 3

| Показатель                               | Все пациенты, (n=910), n (%) | Группы больных                     |                                   | p       |
|--|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------|
|  |                              | ОКС без подъема ST, (n=789), n (%) | ОКС с подъемом ST, (n=121), n (%) |         |
| Остановка кровообращения/синкопе         | 9 (1,0%)                     | 6 (0,8%)                           | 3 (2,5%)                          | 0,10    |
| Бессимптомное течение                    | 18 (2,0%)                    | 15 (1,9%)                          | 3 (2,5%)                          | 0,72    |
| Класс Killip                             |                              |                                    |                                   |         |
| I  | 831 (91,3%)                  | 738 (93,5%)                        | 93 (76,9%)                        | <0,0001 |
| II                                       | 43 (4,7%)                    | 27 (3,4%)                          | 16 (13,2%)                        |         |
| III                                      | 31 (3,4%)                    | 22 (2,8%)                          | 9 (7,4%)                          |         |
| IV                                       | 5 (0,6%)                     | 2 (0,3%)                           | 3 (2,5%)                          |         |
| Примечание – p – достоверность различий. |                              |                                    |                                   |         |

Таблица 4 – Медикаментозная терапия при поступлении, за время госпитализации и при выписке из стационара у пациентов с разными формами острого коронарного синдрома

| Показатель                                      | Все пациенты, (n=910), n (%) | Группы больных                     |                                   | p     |
|---|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------|
|   |                              | ОКС без подъема ST, (n=789), n (%) | ОКС с подъемом ST, (n=121), n (%) |       |
| Медикаментозная терапия на догоспитальном этапе |                              |                                    |                                   |       |
| Антиагреганты/Антикоагулянты                    | 471 (51,8%)                  | 424 (53,7%)                        | 47 (38,9%)                        | 0,002 |
| Аспирин   | 436 (47,9%)                  | 391 (49,6%)                        | 45 (37,2%)                        | 0,01  |

## Продолжение таблицы 4

| Показатель   | Все пациенты, (n=910), n (%) | Группы больных                     |                                   | p       |
|--|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------|
|  |                              | ОКС без подъема ST, (n=789), n (%) | ОКС с подъемом ST, (n=121), n (%) |         |
| Медикаментозная терапия на догоспитальном этапе                                |                              |                                    |                                   |         |
| Клопидогрел  | 198 (21,8%)                  | 178 (22,6%)                        | 20 (16,5%)                        | 0,13    |
| Тикагрелор   | 66 (7,2%)                    | 59 (7,5%)                          | 7 (5,8%)                          | 0,50    |
| Варфарин   | 13 (1,4%)                    | 12 (1,5%)                          | 1 (0,8%)                          | 1,00    |
| НОАК   | 20 (2,2%)                    | 19 (2,4%)                          | 1 (0,8%)                          | 0,50    |
| Медикаментозная терапия в стационаре и при выписке                             |                              |                                    |                                   |         |
| Аспирин  | 829 (96,8%)                  | 716 (96,6%)                        | 113 (98,3%)                       | 0,35    |
| Клопидогрел  | 508 (59,4%)                  | 452 (61,1%)                        | 56 (48,7%)                        | 0,01    |
| Тикагрелор   | 324 (37,8%)                  | 261 (35,2%)                        | 63 (54,8%)                        | <0,0001 |
| Варфарин   | 18 (2,1%)                    | 17 (2,3%)                          | 1 (0,9%)                          | 0,49    |
| Дабигатран   | 11 (1,3%)                    | 10 (1,3%)                          | 1 (0,9%)                          | 1,00    |
| Ривароксабан   | 22 (2,6%)                    | 19 (2,6%)                          | 3 (2,6%)                          | 1,00    |
| Апиксабан  | 29 (3,4%)                    | 26 (3,5%)                          | 3 (2,6%)                          | 0,78    |
| Статины  | 802 (93,7%)                  | 693 (93,5%)                        | 109 (94,8%)                       | 0,60    |
| Бета-блокаторы   | 765 (89,4%)                  | 659 (88,9%)                        | 106 (92,2%)                       | 0,29    |
| Ингибиторы АПФ   | 585 (68,3%)                  | 496 (66,9%)                        | 89 (77,4%)                        | 0,02    |
| Примечание – НОАК – новые оральные антикоагулянты; p – достоверность различий. |                              |                                    |                                   |         |

Уровень тропонина определялся в 121 (100%) случаев при ОКСпСТ и 773 (98,0%) случаев ОКСбпСТ. При поступлении уровень тропонина чаще был повышен при наличии у больного ОКСпСТ, чем при ОКСбпСТ (33,6% и 87,5%, соответственно;  $p<0,0001$ ). В ходе госпитализации по данным регистра результаты эхокардиографического исследования известны в 90% всех случаев (811 человек), из них в 80,2% случаев отмечается сохранная фракция выброса ( $>50\%$ ), в 2,8% выявлено значимое снижение фракции выброса ( $<30\%$ ). У пациентов с ОКСпСТ выявлялась достоверно более низкая фракция выброса, чем у больных с ОКСбпСТ ( $49,2\pm11,2\%$  и  $57,4\pm10,1\%$ , соответственно;  $p<0,0001$ ).

Медиана длительности пребывания пациентов в стационаре составила 10 (8; 14) дней при ОКСбпСТ и 16 (13; 20) дней при ОКСпСТ. Длительность пребывания в палате интенсивной терапии – 1 (1; 2) день при ОКСбпСТ и 3 (2; 4) дня при ОКСпСТ.

Наиболее частым диагнозом выписки при ОКСбпСТ была нестабильная стенокардия (72,9% случаев). Инфаркт миокарда как исход острого коронарного синдрома чаще встречался при ОКСпСТ, чем при ОКСбпСТ (83,4% и 19,5%, соответственно;  $p<0,0001$ ). Основные госпитальные осложнения и исходы острого коронарного синдрома представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Осложнения заболевания за время госпитализации у пациентов с разными типами острого коронарного синдрома

| Показатель                                  | Все пациенты, (n=910), n (%) | Группы больных                     |                                   | p       |
|---|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------|
|   |                              | ОКС без подъема ST, (n=789), n (%) | ОКС с подъемом ST, (n=121), n (%) |         |
| Без осложнений                              | 788 (86,9%)                  | 709 (90,2%)                        | 79 (65,3%)                        | <0,0001 |
| Впервые возникшая сердечная недостаточность | 21 (2,3%)                    | 7 (0,9%)                           | 14 (11,6%)                        | <0,0001 |

## Продолжение таблицы 5

| Показатель   | Все пациенты, (n=910), n (%) | Группы больных                     |                                   | p       |
|--|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|---------|
|  |                              | ОКС без подъема ST, (n=789), n (%) | ОКС с подъемом ST, (n=121), n (%) |         |
| Отек легких  | 20 (2,2%)                    | 12 (1,5%)                          | 8 (6,6%)                          | 0,003   |
| Кардиогенный шок   | 18 (1,9%)                    | 9 (1,1%)                           | 9 (7,4%)                          | 0,0002  |
| Остановка кровообращения   | 16 (1,8%)                    | 10 (1,3%)                          | 6 (4,9%)                          | 0,01    |
| Устойчивый пароксизм желудочковой тахикардии   | 3 (0,3%)                     | 2 (0,2%)                           | 1 (0,8%)                          | 0,34    |
| Фибрилляция желудочков   | 6 (0,7%)                     | 3 (0,4%)                           | 3 (2,5%)                          | 0,03    |
| АВ-блокада   | 6 (0,7%)                     | 3 (0,4%)                           | 3 (2,5%)                          | 0,03    |
| Рецидив инфаркта миокарда  | 33 (3,6%)                    | 26 (3,3%)                          | 7 (5,8%)                          | 0,18    |
| Большие кровотечения   | 15 (1,6%)                    | 10 (1,3%)                          | 5 (4,1%)                          | 0,03    |
| Рецидивирующая значимая тахикардия   | 9 (1,0%)                     | 6 (0,8%)                           | 3 (2,5%)                          | 0,10    |
| ОНМК по ишемическому типу  | 1 (0,1%)                     | 1 (0,1%)                           | 0 (0%)                            | 1,00    |
| Механические осложнения  | 1 (0,1%)                     | 1 (0,1%)                           | 0 (0%)                            | 1,00    |
| Смерть за время госпитализации   | 17 (1,9%)                    | 7 (0,9%)                           | 10 (8,2%)                         | <0,0001 |
| Примечание – p – достоверность различий; АВ- атриовентрикулярная; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения |                              |                                    |                                   |         |

Таким образом, ОКСбпST является преобладающим типом острого коронарного синдрома среди пациентов, поступающих в ПСПБГМУ им. И.П. Павлова. Пациенты с ОКСбпST были старше, чаще имели отягощенный кардиологический анамнез, в том числе перенесенные эндоваскулярные и крупные хирургические вмешательства на сердце. Вероятно, с этим же связано и более частое применение антиагрегантов и антикоагулянтов на догоспитальном этапе у этой группы пациентов. При выборе ингибиторов P2Y12 достоверно чаще используется Клопидогрел, чем Тикагрелор. Основными осложнениями ОКС были повторные инфаркты миокарда, отек легких и кровотечения, частота осложнений была ниже при ОКСбпST по сравнению с ОКСпST.

### ***3.1.2 Факторы, ассоциированные с поздней потерей просвета сосуда у пациентов, поступивших с острым коронарным синдромом***

Из 912 человек, включенных в исследование, 168 (18,5%) были ранее стентированы в различных стационарах города в плановом или экстренном порядке. Учитывая высокую долю этих пациентов, показатели данной группы были тщательно проанализированы. Так, по результатам коронароангиографии была выделена группа, где отмечалось наличие нарушения проходимости стента вследствие рестеноза или тромбоза стента (78 человек, 46,4%), среди которых в 54 случаях (32,1% от общего числа) нарушение проходимости стента в связи с развитием патологического ремоделирования было причиной возникновения острого коронарного синдрома, и группа пациентов без сужения просвета стентированной коронарной артерии (90 человек, 53,6%). Эти группы пациентов значимо не различались по возрасту и полу, времени с момента предыдущего стентирования. Также группы не различались по перенесенным заболеваниям (инфаркт миокарда, ОНМК, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей), а также сахарному диабету.

Демографические, клинические и лабораторные данные пациентов с потерей и без потери просвета стентированного сосуда представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Основные клинико-демографические показатели пациентов с перенесенным в анамнезе стентированием коронарных артерий

| Показатель  | Группы больных                     |                                   | p     |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|-------|
|   | без потери просвета, (n=90), n (%) | с потерей просвета, (n=78), n (%) |       |
| Месяцы от момента предыдущего стентирования   | 21,9±36,3                          | 31±43,4                           | 0,11  |
| Мужской пол   | 61 (67,8%)                         | 57 (73,1%)                        | 0,45  |
| Возраст, лет  | 64,9±10,2                          | 64,5±10,0                         | 0,76  |
| Сахарный диабет   | 19 (21,6%)                         | 22 (28,2%)                        | 0,32  |
| Курение   | 37 (42,0%)                         | 45 (64,3%)                        | 0,005 |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )  | 27,9 ±4,6                          | 28,3±4,4                          | 0,52  |
| Тип стента  |                                    |                                   |       |
| • BMS   | 14 (35,0%)                         | 22 (66,7%)                        | 0,007 |
| • DES   | 26 (65,0%)                         | 11 (33,3%)                        |       |
| С-реактивный белок, мг/дл   | 10,7±15,6                          | 21,4±26,5                         | 0,01  |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л   | 7,8±6,8                            | 8,1±2,6                           | 0,02  |
| Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л  | 4,5±1,9                            | 5,2±2,3                           | 0,02  |
| Фибриноген, г/л   | 3,4±0,9                            | 3,7±0,8                           | 0,03  |
| ОХС, ммоль/л  | 4,0±0,9                            | 3,9±0,9                           | 0,68  |
| Триглицериды, ммоль/л   | 1,8±1,0                            | 1,6±0,9                           | 0,11  |
| ХСЛПНП, ммоль/л   | 1,9±0,7                            | 1,9±0,7                           | 0,83  |
| Примечание – p – достоверность различий; ХСЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ОХС – общий холестерин, ИМТ – индекс массы тела. |                                    |                                   |       |

В ходе проведения статистического анализа выявлено большая распространенность курения среди пациентов с потерей просвета стентированного сосуда, чем в группе больных без потери просвета ранее имплантированного стента (64,3% и 42,1%, соответственно;  $p=0,005$ ) (рисунок 10).

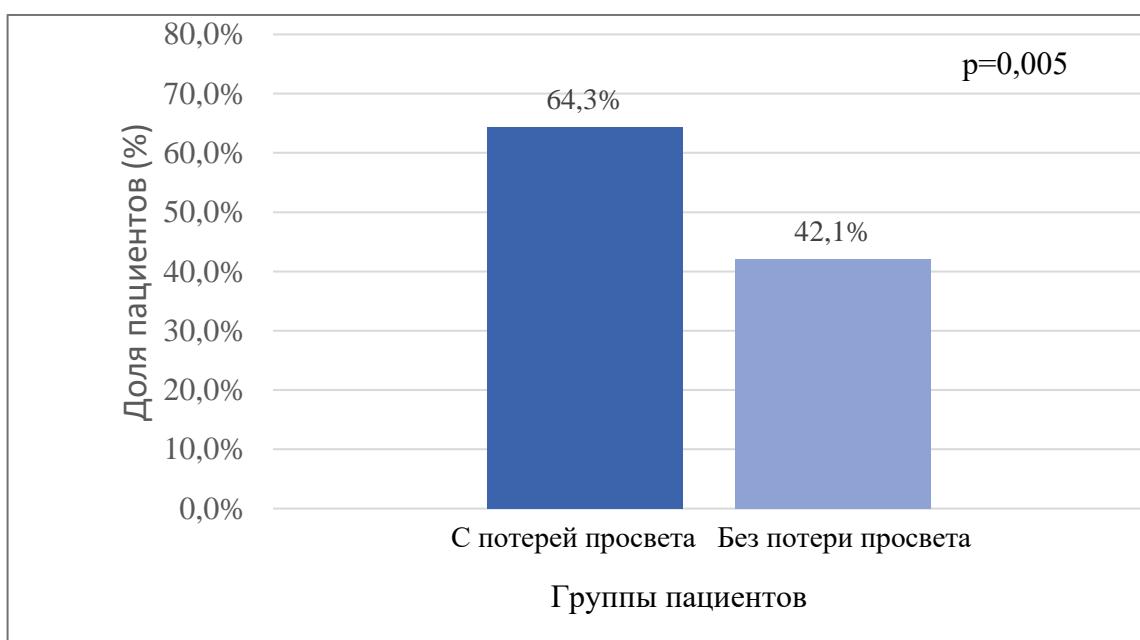


Рисунок 10 – Частота курения среди пациентов с развитием потери просвета и без потери просвета стентированного сосуда, поступивших в клиники в связи с острым коронарным синдромом

Также в ходе анализа выявлена большая частота поздней потери просвета стентированной артерии в группе пациентов с установленным голометаллическим стентом по сравнению с группой с имплантированным стентом с лекарственным покрытием (30% и 15% от всех ранее стентированных пациентов, поступивших с ОКС,  $p=0,01$ ) (рисунок 11). Однако, стоит отметить, что тип ранее имплантированного стента был известен лишь в 47% случаев.

При оценке лабораторных данных уровня показателей липидного обмена значимо не отличались в группах больных. По результатам анализа в группе пациентов с потерей просвета стентированного сосуда выявлен более высокий уровень маркеров воспаления на момент поступления (С-реактивный белок, лейкоциты, нейтрофилы, фибриноген) (рисунок 12).

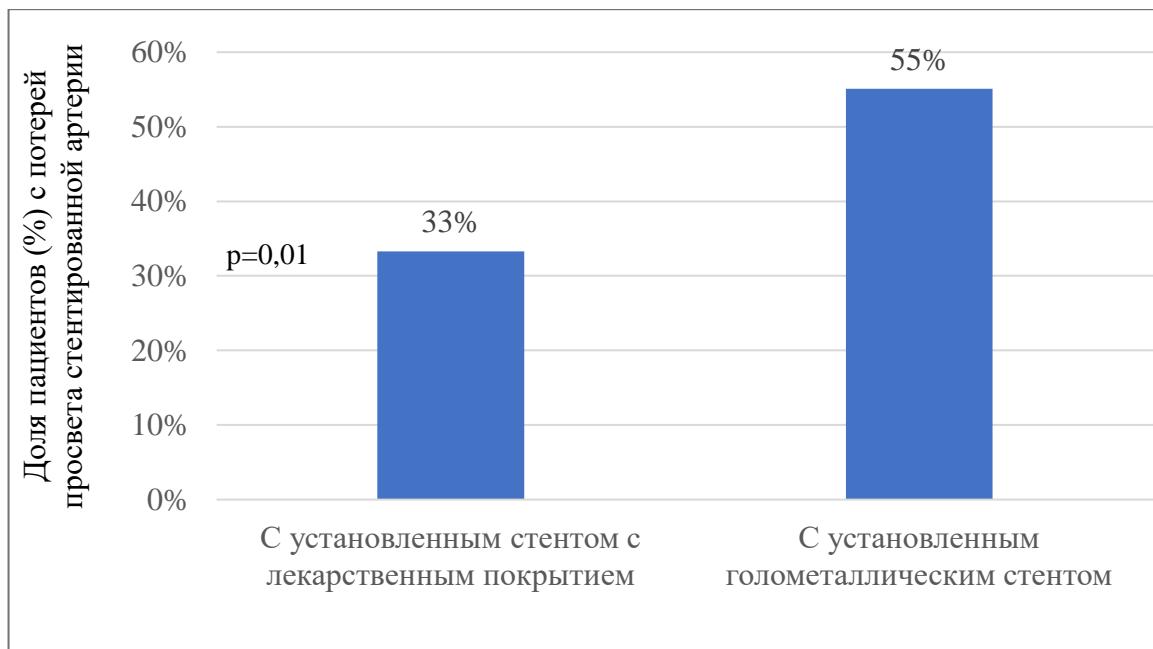


Рисунок 11 – Группы больных с развитием потери просвета стентированной артерии в зоне ранее имплантированных стентов с различными типами стентов

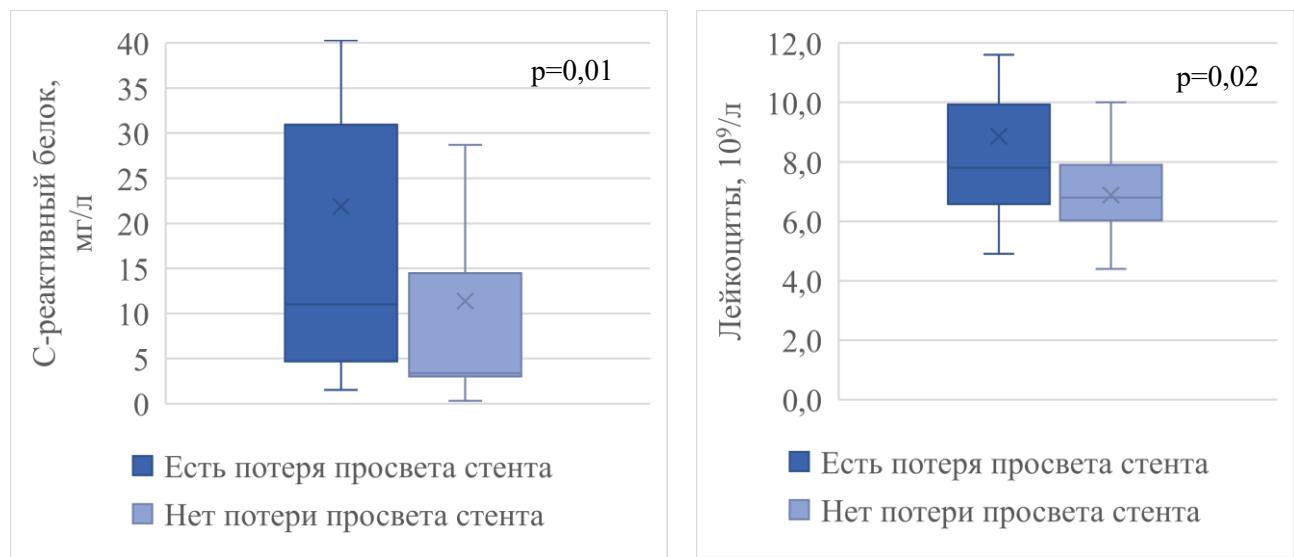


Рисунок 12 – Показатели иммунного воспаления у пациентов с острым коронарным синдромом, ранее перенесших стентирование коронарных артерий, с сужением и без сужения просвета сосудов

При анализе факторов, которые влияли на сужение просвета стентированной артерии с использованием метода логической регрессии наиболее значимым

фактором стало курение. Показатели липидного обмена, иммунного воспаления не влияли на сужение просвета сосуда в данной группе пациентов (таблица 7).

Таблица 7 – Вероятность сужения просвета сосудов у ранее стентированных пациентов, поступивших в клиники в связи с острым коронарным синдромом, в зависимости от клинических и лабораторных показателей

| Показатель   |                                   | Отношение шансов | 95% ДИ      | p    |
|--|-----------------------------------|------------------|-------------|------|
| Возраст, годы  | Увеличение на 1 год               | 1,003            | 0,998-1,008 | 0,22 |
| Время от момента стентирования, месяцы   | Увеличение на 1 месяц             | 0,997            | 0,990-1,003 | 0,35 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>   | Увеличение на 1 кг/м <sup>2</sup> | 1,005            | 0,994-1,016 | 0,38 |
| ОХС, ммоль/л   | Увеличение на 1 ммоль/л           | 1,04             | 0,96-1,12   | 0,37 |
| ХСЛПНП, ммоль/л  | Увеличение на 1 ммоль/л           | 1,06             | 0,910-1,24  | 0,44 |
| Триглицериды, ммоль/л  | Увеличение на 1 ммоль/л           | 1,12             | 0,95-1,31   | 0,19 |
| Фибриноген, г/л  | Увеличение на 1 г/л               | 1,09             | 0,96-1,22   | 0,18 |
| С -реактивный белок, мг/л  | Увеличение на 1 мг/л              | 1,003            | 0,993-1,013 | 0,62 |
| Курение  | –                                 | 2,32             | 1,22-4,43   | 0,01 |
| Голометаллический стент  | –                                 | 2,23             | 1,04-4,78   | 0,04 |
| Примечание – ОХС – общий холестерин; ХСЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; p – достоверность различий. |                                   |                  |             |      |

Таким образом, у пациентов с поздней потерей просвета стентированного сосуда достоверно чаще отмечается повышенный уровень маркеров воспаления

(лейкоциты, нейтрофилы, С-реактивный белок, фибриноген). Наиболее важным фактором, ассоциированным с потерей просвета стентированной артерии, являются курение, увеличивающее риск развития рестеноза в 2,5 раза. Также значимым фактором сужения просвета артерии является тип установленного стента.

***3.1.3 Факторы, влияющие на развитие поздней потери просвета в стенте, имплантированном в связи с острым коронарным синдромом  
без подъема сегмента ST***

Среди всех пациентов, включенных в регистр ОКС, выявлено 140 человек, которым повторно выполнялась коронароангиография в плановом или экстренном порядке. Из них у 47 человек (33% случаев среди всех пациентов, повторно обратившихся в стационар, 6% среди всех стентированных пациентов) зафиксировано развитие рестеноза или возможного коронарного тромбоза, в одном случае зафиксирован достоверный тромбоз стента, вероятно ассоциированный с отказом пациента от приема антиагрегантов. В большинстве случаев развития потери просвета стентированного сосуда пациентам были имплантированы голометаллические стенты, однако подобные изменения встречались и при имплантации стентов с лекарственным покрытием.

Сроки между стентированием и повторной коронарографией в группах статистически не различались ( $173\pm124$  дня в группе без изменения коронарных артерий,  $200\pm117$  дней в группе с патологическим ремоделированием,  $p=0,22$ ). Группы достоверно не различались по полу, возрасту, основным данным анамнеза (сахарный диабет, перенесенный инфаркт миокарда, анамнез курения), характеру поражения коронарных артерий. Кроме того, не было выявлено различий в группах по лабораторным маркерам воспаления, а также показателям липидного профиля. Основные демографические и клинико-лабораторные показатели представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Основные демографические и клинико-лабораторные показатели пациентов с повторно выполненной коронарографией после стентирования коронарных артерий в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова по поводу острого коронарного синдрома

| Показатель                               | Группы больных                      |                                      | p     |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|-------|
|  | с потерей просвета<br>(n=47), n (%) | без потери просвета<br>(n=93), n (%) |       |
| Женский пол                              | 13 (27,7%)                          | 28 (30,1%)                           | 0,76  |
| Стенты с лекарственным покрытием         | 11 (23,4%)                          | 47 (50,5%)                           | 0,002 |
| Сахарный диабет                          | 19 (20,4%)                          | 15 (31,9%)                           | 0,13  |
| Курение                                  | 30 (63,8%)                          | 47 (50,5%)                           | 0,13  |
| ОКС без подъема ST                       | 44 (95,6%)                          | 82 (88,2%)                           | 0,21  |
| Количество имплантированных стентов:     |                                     |                                      |       |
| 1  | 23                                  | 69                                   | 0,02  |
| 2  | 14                                  | 16                                   |       |
| 3  | 5                                   | 6                                    |       |
| 4  | 2                                   | 0                                    |       |
| Сложное стентирование                    | 8 (17,0%)                           | 9 (9,7%)                             | 0,20  |
| Хроническая окклюзия                     | 9 (19,1%)                           | 14 (15,0%)                           | 0,53  |
| С-реактивный белок, мг/дл                | 13,3±11,9                           | 28,3±48,1                            | 0,83  |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л            | 7,6±2,1                             | 8,2±4,4                              | 0,34  |
| Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л           | 5,1±1,8                             | 4,8±1,5                              | 0,39  |
| Фибриноген, г/л                          | 3,6±0,7                             | 3,6±0,9                              | 0,64  |
| Отношение нейтрофилы/эозинофилы          | 74,7±110,1                          | 49,2±85,7                            | 0,047 |
| Примечание – p – достоверность различий. |                                     |                                      |       |

Патологическое ремоделирование чаще отмечалось у пациентов после стентирования голометаллическими стентами, чем стентами с лекарственным покрытием (43,9% и 19,0% соответственно;  $p=0,002$ ). При увеличении количества одномоментно имплантированных стентов чаще встречается потеря просвета, вне зависимости от типов стентов (25% при установке одного стента, 46,7% и 45,6% при двух и трех стентах, 100% при имплантации 4 и более стентов,  $p=0,02$ ), при этом значимых различий в общей протяженности стентирования не получено.

В связи с высокой встречаемостью эозинофильного компонента воспаления в области стентирования при тромбозе стентов по литературным данным, в проведенной работе было вычислено отношение нейтрофилы/эозинофилы (в абсолютных показателях), которое оказалось достоверно выше в группе пациентов с патологическим ремоделированием ( $50,5\pm43,5$  и  $35,8\pm27,9$ , соответственно;  $p=0,05$ ) (рисунок 13).

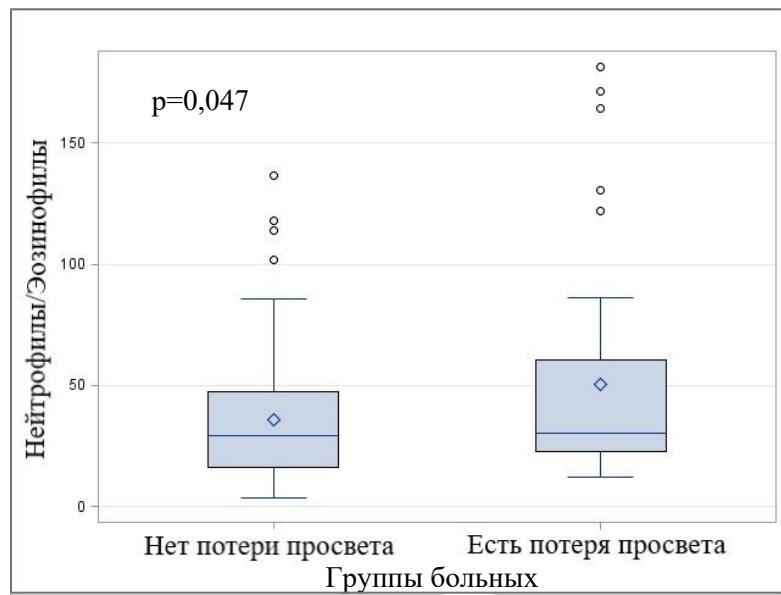


Рисунок 13 – Соотношение нейтрофилы/эозинофилы у пациентов с развитием потери просвета стентированной артерии и без потери просвета стентированной артерии

При оценке вероятности развития сужения просвета стентированной артерии в зависимости от клинических и лабораторных показателей с помощью

логического регрессионного анализа по данным полной модели наибольшее влияние на риск развития потери просвета оказали: имплантация стента без лекарственного покрытия, количество имплантированных стентов, наличие сахарного диабета, сложное стентирование, установка стента в зону хронической окклюзии, малый диаметр и большая протяженность стента, а также низкий уровень ТТГ, в том числе субклинический тиреотоксикоз (таблица 9).

Таблица 9 – Вероятность развития сужения просвета стентированной артерии в зависимости от клинических и лабораторных показателей у больных с острым коронарным синдромом, повторно обратившихся в стационар

| Показатель  |                       | Отношение шансов | 95% ДИ      | p      |
|---|-----------------------|------------------|-------------|--------|
| Возраст, годы   | Увеличение на 1 год   | 0,986            | 0,95-1,024  | 0,47   |
| Время от момента стентирования, дни                                 | Увеличение на 1 день  | 1,002            | 0,999-1,004 | 0,22   |
| Диаметр стента, мм  | Увеличение на 1 мм    | 0,463            | 0,224-0,959 | 0,04   |
| Длина стентированного сегмента, мм                                  | Увеличение на 1 мм    | 1,02             | 1,003-1,04  | 0,02   |
| Количество стентов  | Увеличение на 1 стент | 2,372            | 1,275-4,414 | 0,02   |
| Стент с лекарственным покрытием                                     | –                     | 0,472            | 0,24-0,926  | 0,03   |
| Хронические окклюзии  | –                     | 2,86             | 1,44-5,68   | 0,003  |
| Сложное стентирование   | –                     | 3,67             | 1,82-7,38   | 0,0003 |
| Сахарный диабет   | –                     | 3,04             | 1,53-6,06   | 0,002  |
| ТТГ, мМЕ/л  | Увеличение на 1 мМЕ/л | 0,746            | 0,621-0,897 | 0,002  |
| Субклинический тиреотоксикоз  | –                     | 3,88             | 1,68-8,97   | 0,002  |
| Примечание – ТТГ – тиреотропный гормон; р – достоверность различий. |                       |                  |             |        |

При выполнении пошагового анализа наиболее значимыми факторами, включенными в модель риска сужения просвета стентированной артерии стали тип и количество имплантированных стентов (таблица 10).

Таблица 10 – Основные факторы, влияющие на риск сужения просвета стентированной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом (по данным пошагового логического регрессионного анализа)

| Фактор                                   | B      | Стандартная ошибка | $\chi^2$<br>Вальда | ОШ    | 95% ДИ      | p       |
|--|--------|--------------------|--------------------|-------|-------------|---------|
| Стент с покрытием                        | -0,717 | 0,246              | 8,515              | 0,238 | 0,091-0,624 | 0,004   |
| Количество стентов                       | 0,864  | 0,317              | 7,435              | 2,372 | 1,275-4,414 | 0,006   |
| Константа                                | -2,239 | 0,526              | 18,096             | –     | –           | <0,0001 |
| Примечание – p – достоверность различий. |        |                    |                    |       |             |         |

По данным ROC-анализа чувствительность данной модели составляет 81,8%, а специфичность 45,1% AUC=0,713 (рисунок 14).

Таким образом, наиболее важными periоперационными факторами, влияющими на риск развития патологического ремоделирования, являются наличие лекарственного покрытия в стенте и количество имплантированных стентов. Важным фактором, ассоциированным с развитием поздней потери просвета, является отношение нейтрофилы/эозинофилы.

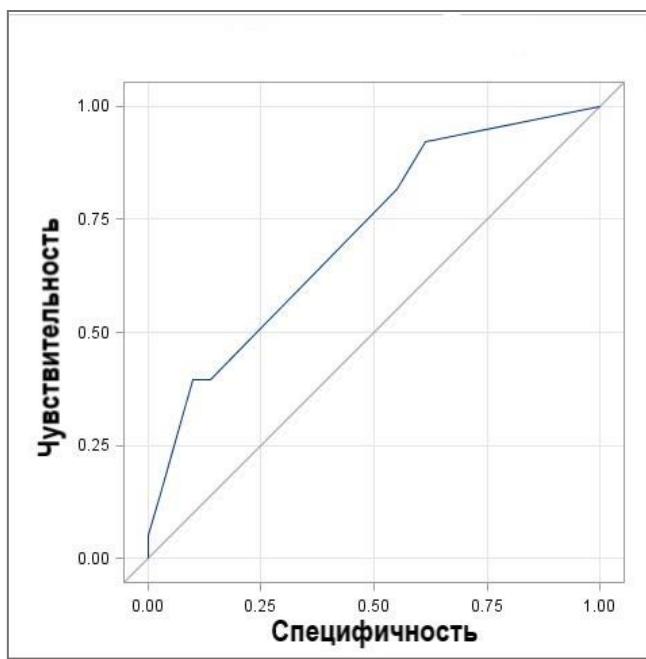


Рисунок 14 – Чувствительность и специфичность модели прогнозирования риска сужения просвета стентированной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с ранее имплантированными стентами

### **3.2. Результаты проспективного исследования: оценка результатов стентирования различными типами эверолимус-покрытых стентов при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST**

#### ***3.2.1 Развитие поздних осложнений в зависимости от типа стента***

В исследовании участвовали 82 пациента, подходящих под критерии включения и невключения, подписавшие информированное согласие, с имплантацией двух типов эверолимус-содержащих стентов, отличающихся характером полимера и толщиной страт.

Данные группы пациентов достоверно не различались по полу, возрасту, наличию в дебюте заболевания инфаркта миокарда, анамнезу курения, отмечалось достоверно большее число пациентов с впервые выявленным или известным

ранее сахарным диабетом в группе имплантации стента с биодеградируемым полимером ( $p=0,03$ ). Основные клинико-анамнестические данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Основные клинико-демографические показатели пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в группах с установленными эверолимус-покрытыми стентами различных типов

| Показатель  | Группы больных                                     |  | р    |
|---|--|--|------|
|   | группа стента с постоянным полимером (n=55), n (%) | группа стента с биодеградируемым полимером (n=27), n (%) |      |
| Возраст   | 61,9±9,3   | 63±10,1  | 0,83 |
| Мужской пол   | 36 (65,0%)   | 16 (59,0%)   | 0,58 |
| Инфаркт миокарда  | 5 (9,0%)   | 4 (14,8%)  | 0,43 |
| Сахарный диабет   | 10 (18,0%)   | 11 (40,7%)   | 0,03 |
| Хроническая сердечная недостаточность   | 20 (36,0%)   | 10 (38,0%)   | 0,85 |
| ФВ ЛЖ, %  | 57,7±9,8   | 57,5±7,8   | 0,80 |
| Курение   | 27 (50,0%)   | 14 (53,8%)   | 0,74 |
| Характер поражения  |  |  |      |
| • однососудистое  | 14 (25,0%)   | 5 (18,5%)  | 0,13 |
| • двухсосудистое  | 17 (30,9%)   | 4 (14,8%)  |      |
| • многососудистое   | 24 (43,6%)   | 18 (66,6%)   |      |
| СКФ, мл/мин   | 73,8±16,4  | 82,0±23,1  | 0,14 |
| Примечание – СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; р – достоверность различий. |  |  |      |

В течение года наблюдения среди всех пациентов зафиксирован 1 летальный исход, не связанный с коронарными событиями, 2 достоверных тромбоза стента, 14 повторных реваскуляризаций (9 (16,4%) в группе стента с постоянным полимером, 5 (18,5%) в группе стента с биодеградируемым полимером, соответственно;  $p=0,80$ ). Таким образом, частота возникновения комбинированной конечной точки одинакова в обеих исследуемых группах.

При сравнении группы, подвергшейся повторной реваскуляризации, с группой без повторных вмешательств убедительной разницы по возрасту, полу сопутствующим заболеваниям не получено (таблица 12).

Таблица 12 – Клинико-демографические и инструментальные показатели в группах больных, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, с повторной и без повторной реваскуляризации стентированной артерии

| Показатель                               | Группы больных   |  | p    |
|--|--|--|------|
|  | повторная<br>реваскуляризация<br>стентированной<br>артерии (n=14), n (%) | без повторной<br>реваскуляризации<br>стентированной артерии<br>(n=68), n (%) |      |
| Возраст                                  | 62,4±11,9  | 62,6±9,1   | 0,93 |
| Мужской пол                              | 7 (50,0%)  | 45 (66,2%)   | 0,25 |
| Инфаркт миокарда                         | 2 (14,3%)  | 7 (10,3%)  | 0,66 |
| Сахарный диабет                          | 6 (42,9%)  | 15 (22,6%)   | 0,10 |
| Хроническая сердечная<br>недостаточность | 4 (28,6%)  | 26 (38,8%)   | 0,47 |
| ФВ ЛЖ, %                                 | 55,1±8,8   | 58,2±9,2   | 0,16 |
| Курение                                  | 7 (53,8%)  | 34 (53,7%)   | 0,83 |
| Диаметр стента, мм                       | 2,7±0,3  | 2,9±0,5  | 0,14 |

## Продолжение таблицы 12

| Показатель                         | Группы больных   |  | p    |
|------------------------------------|--|--|------|
|                                    | повторная<br>реваскуляризация<br>стентированной<br>артерии (n=14), n (%) | без повторной<br>реваскуляризации<br>стентированной артерии<br>(n=68), n (%) |      |
| Длина стентированного сегмента, мм | 42,6±22,5  | 41,0±24,3  | 0,71 |
| Характер поражения                 |  |  | 0,12 |
| • однососудистое                   | 5 (35,7%)  | 14 (20,6%)   |      |
| • двухсосудистое                   | 3 (21,4%)  | 18 (26,5%)   |      |
| • многососудистое                  | 6 (42,9%)  | 36 (52,9%)   |      |

Примечание – ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; p – достоверность различий.

При анализе лабораторных показателей в исследуемых группах не получено различий по уровню маркеров воспаления на момент поступления в стационар с ОКСбпСТ. У пациентов с повторной реваскуляризацией уровень высокочувствительного тропонина перед стентированием был достоверно выше, чем у пациентов, не достигших первичной конечной точки ( $0,50\pm1,52$  нг/мл и  $0,07\pm0,27$  нг/мл, соответственно;  $p=0,009$ ). Также стоит отметить, что у пациентов с повторной реваскуляризацией отмечается достоверно меньший уровень триглицеридов ( $1,3\pm0,4$  ммоль/л и  $1,7\pm0,8$  ммоль/л, соответственно;  $p=0,03$ ) и ХС ЛПОНП ( $0,6\pm0,2$  ммоль/л и  $0,8\pm0,4$  ммоль/л, соответственно;  $p=0,046$ ) (таблица 13). Убедительных различий между группами в зависимости от размера имплантированного стента не получено, однако стоит отметить, что повторная реваскуляризация чаще проводилась при стентировании артерий малого диаметра (менее 3 мм), особенно в группе стента с постоянным полимером ( $2,6\pm0,3$  и  $2,9\pm0,5$ , соответственно;  $p=0,12$ ).

Таблица 13 – Клинико-лабораторные показатели пациентов с повторной реваскуляризацией и без нее

| Показатель                     | Группы больных                                 |  | p     |
|--------------------------------|--|--|-------|
|                                | повторная<br>реваскуляризация<br>(n=14), n (%) | без повторной<br>реваскуляризации<br>(n=68), n (%) |       |
| ОХС, ммоль/л                   | 4,5±1,3  | 4,4±1,2  | 0,73  |
| ХСЛПНП, ммоль/л                | 2,5±1,1  | 2,4±1,1  | 0,67  |
| ХСЛПВП, ммоль/л                | 1,4±0,3  | 1,3±0,3  | 0,07  |
| ХСЛПОНП, ммоль/л               | 0,6±0,2  | 0,8±0,4  | 0,046 |
| Триглицериды, ммоль/л          | 1,3±0,4  | 1,7±0,8  | 0,03  |
| Глюкоза, ммоль/л               | 6,5±1,3  | 6,3±1,9  | 0,17  |
| С-реактивный белок, мг/дл      | 21,9±31,4                                      | 6,3±8,7  | 0,08  |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л  | 7,9±2,5  | 7,9±2,8  | 0,98  |
| Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л | 5,1±2,3  | 4,9±2,3  | 0,88  |
| СКФ, мл/мин                    | 71,8±14,9                                      | 77,6±19,9  | 0,14  |

Примечание – ОХС – общий холестерин; ХСЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХСЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХСЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; p – достоверность различий.

При анализе факторов, влияющих на риск развития повторной реваскуляризации после установки эверолимус-покрытых стентов, наиболее значимыми стали сахарный диабет, инфаркт миокарда при поступлении, уровень триглицеридов, а также показатели тиреоидного статуса. Фактором риска развития потери просвета стали как субклинический гипотиреоз (ОШ 3,69; 95% ДИ 1,40-9,69; p=0,009), так и субклинический тиреотоксикоз (ОШ 13,63; 95%

ДИ 4,02-46,44;  $p=0,001$ ). Нормальный уровень ТТГ ассоциировался со снижением вероятности повторной (таблица 14).

Таблица 14 – Факторы, влияющие на риск повторной реваскуляризации у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, стентированных с использованием эверолимус-покрытых стентов

| Показатель  |                         | Отношение шансов | 95% ДИ     | p       |
|---|-------------------------|------------------|------------|---------|
| Возраст, годы   | Увеличение на 1 год     | 0,99             | 0,93-1,06  | 0,92    |
| Тип эверолимус-покрытого стента   | –                       | 0,86             | 0,26-2,87  | 0,80    |
| Инфаркт миокарда  | –                       | 10,99            | 3,94-30,67 | <0,0001 |
| Сахарный диабет   | –                       | 6,58             | 2,51-17,25 | 0,0001  |
| ОХС, ммоль/л  | Увеличение на 1 ммоль/л | 1,08             | 0,66-1,75  | 0,74    |
| ХСЛПНП, ммоль/л   | Увеличение на 1 ммоль/л | 1,16             | 0,67-2,02  | 0,58    |
| Триглицериды, ммоль/л   | Увеличение на 1 ммоль/л | 0,29             | 0,08-0,96  | 0,04    |
| Нормальный уровень ТТГ  | –                       | 0,28             | 0,11-0,73  | 0,017   |
| Субклинический гипотиреоз   | –                       | 3,69             | 1,4-9,69   | 0,009   |
| Субклинический тиреотоксикоз  | –                       | 13,63            | 4,02-46,44 | 0,001   |
| Примечание – ОХС – общий холестерин; ХСЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТТГ – тиреотропный гормон; p – достоверность различий. |                         |                  |            |         |

При построении классификационных деревьев методом CHAID пограничным значением уровня триглицеридов являлось 1,64 ммоль/л, при уровне триглицеридов ниже этого показателя вероятность повторной реваскуляризации увеличивалась ( $p=0,03$ ). Пороговым уровнем высокочувствительного тропонина I стало значение 0,015 нг/мл, более высокий уровень тропонина увеличивал вероятность повторной реваскуляризации ( $p=0,02$ ). Общий процент чувствительности и специфичности модели 87,8%.

По данным пошаговой логической регрессии наиболее значимыми факторами,ключенными в модель риска повторной реваскуляризации после установки эверолимус-покрытых стентов, стали наличие сахарного диабета и уровень триглицеридов у пациента на момент госпитализации (таблица 15).

Таблица 15 – Основные факторы, влияющие на риск повторной реваскуляризации коронарной артерии, стентированной эверолимус-покрытыми стентами по поводу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (по данным пошагового логического регрессионного анализа)

| Фактор          | B     | Стандартная ошибка | $\chi^2$<br>Вальда | ОШ   | 95% ДИ       | p    |
|-----------------|-------|--------------------|--------------------|------|--------------|------|
| Триглицериды    | -1,38 | 0,674              | 4,221              | 0,25 | 0,067-0,938  | 0,04 |
| Сахарный диабет | 0,72  | 0,34               | 4,506              | 4,25 | 1,117-16,151 | 0,03 |
| Константа       | 0,663 | 0,947              | 0,49               | –    | –            | 0,48 |

Примечание – p – достоверность различий.

По данным ROC-анализа чувствительность данной модели составляет 64,3%, а специфичность 72,7%, AUC=0,765 (рисунок 15).

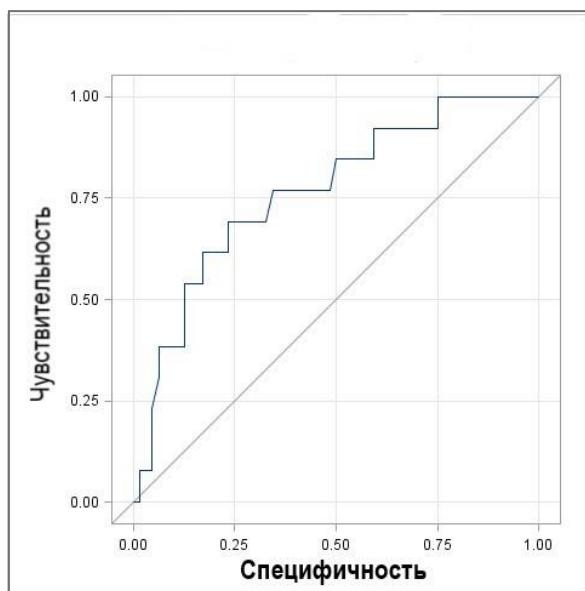


Рисунок 15 – Чувствительность и специфичность модели прогнозирования риска повторной реваскуляризации коронарной артерии, стентированной эверолимус-покрытыми стентами по поводу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST

Таким образом, данные типы стента в целом достоверно не различаются по риску развития отдаленных осложнений. У пациентов с повторной реваскуляризацией миокарда отмечался более высокий уровень высокочувствительного тропонина на момент стентирования, а также меньший уровень триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности. Основными факторами, влияющими на риск повторной реваскуляризации для данных типов стентов стали сахарный диабет и уровень триглицеридов.

### ***3.2.2 Влияние характеристик каркаса и полимерного покрытия стента на сосудистое заживление***

Среди всех больных, включенных в клиническую часть исследования, выделена подгруппа из 45 пациентов, которые были повторно госпитализированы в стационар с дальнейшим выполнением контрольной коронарографии и

оптической когерентной томографии ранее стентированного сосуда. Внутри данной подгруппы 20 пациентам был установлен стент с биодеградируемым полимером и 25 – стент с постоянным полимером. Группы пациентов, которым были имплантированы стенты с постоянным полимером и биодеградируемым полимером, достоверно не отличались по полу, возрасту, анамнезу сахарного диабета. Длительность наблюдения от момента имплантации стента до момента выполнения ОКТ в исследуемых группах также значимо не отличалась. Основные клинико-демографические показатели представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Основные клинико-демографические показатели пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с разными типами эверолимус-покрытых стентов, которым выполнялась повторная коронарография и оптическая когерентная томография

| Показатель  | Группы пациентов                                   |  | p    |
|---|--|--|------|
|   | группа стента с постоянным полимером (n=25), n (%) | группа стента с биодеградируемым полимером (n=20), n (%) |      |
| Возраст, лет  | 60,6±8,7   | 61,4±11,5  | 0,60 |
| Мужской пол   | 16 (64%)   | 12 (60%)   | 0,80 |
| Сахарный диабет   | 8 (32%)  | 7 (35%)  | 0,58 |
| Дни от момента стентирования до ОКТ   | 165±36   | 172±66   | 0,93 |
| Курение   | 15 (60%)   | 11 (55%)   | 1,00 |
| Аспирин+Клопидогрел   | 19 (76%)   | 14 (70%)   | 1,00 |
| Примечание – ОКТ – оптическая когерентная томография; p – достоверность различий. |  |  |      |

Все пациенты в исследуемых группах на момент выполнения ОКТ получали двойную антиагрегантную терапию, а также терапию статинами.

Проанализировано 39 860 страт стентов в 4 576 срезах. При использовании стента с постоянным полимером и биодеградируемым полимером количество непокрытых страт достоверно не различалось (6,3% в группе с постоянным полимером и 6,4% в группе с биодеградируемым полимером, соответственно;  $p=0,66$ ), различий в величине индекса заживления также не получено ( $15,6\pm17,7$  для стента с постоянным полимером и  $21,7\pm17,2$  для стента с биодеградируемым полимером, соответственно;  $p=0,20$ ). В то же время, при оценке степени эндотелизации страт стента толщина неоинтимы при использовании стента с постоянным полимером была выше, чем при использовании стента с биодеградируемым полимером (60 (30;129) мкм и 53 (31; 98) мкм, соответственно;  $p<0,0001$ ) (рисунок 16).

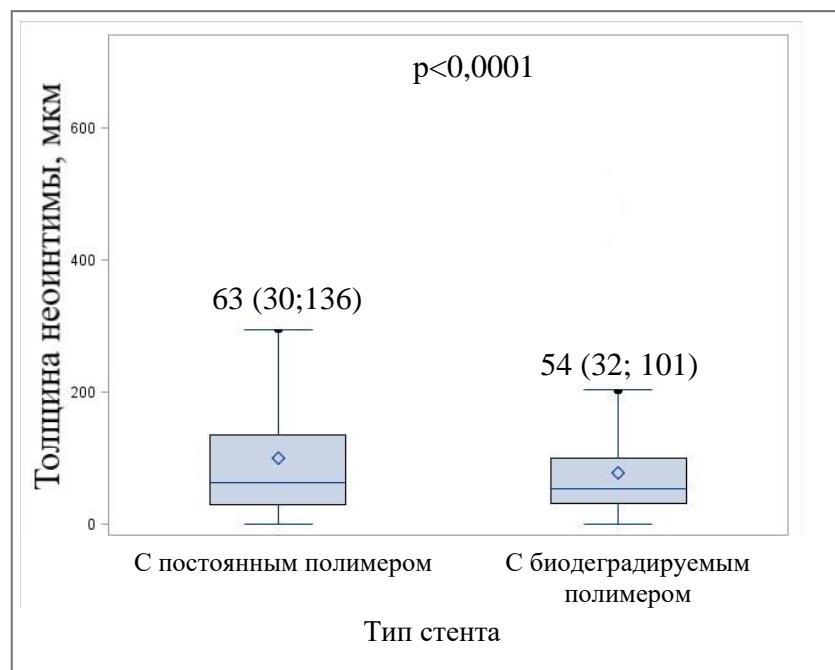


Рисунок 16 – Толщина неоинтимы при использовании разных типов установленного стента по данным оптической когерентной томографии

При этом в группе биодеградируемого полимера выявлено достоверно большее количество мальпозиционных покрытых страт стента (1,6% и 3,7%,

соответственно;  $p<0,0001$ ) и мальпозиционных непокрытых страт (0,4% и 1,7%, соответственно;  $p<0,0001$ ), чем в группе имплантированного стента с постоянным полимером (рисунок 17).

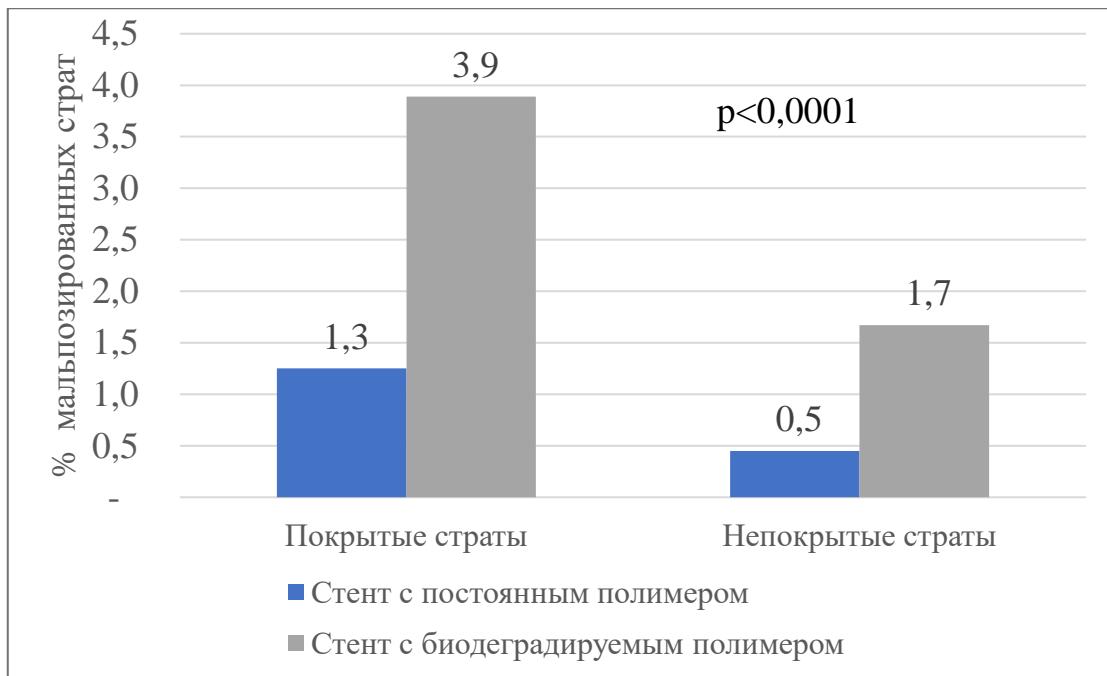


Рисунок 17 – Процент мальпозиционных покрытых и непокрытых страт при разных типах установленного стента по данным оптической когерентной томографии

При оценке степени поздней потери просвета также не получено разницы при разных типах стента ( $12,1\pm8,4\%$  для стента с постоянным полимером и  $9,6\pm6,1\%$  для стента с биодеградируемым полимером,  $p=0,32$ ). При оценке степени поздней потери просвета в зависимости от наличия сахарного диабета у пациентов с сахарным диабетом не получено достоверных различий в степени сужения стентированной артерии. При этом у пациентов без сахарного диабета при установке стента с постоянным полимером максимальная потеря просвета достоверно выше, чем у пациентов после установки стента с биодеградируемым полимером ( $29,2\pm13,4\%$  для стента с постоянным полимером и  $20,5\pm8,0\%$  для стента с биодеградируемым полимером, соответственно;  $p=0,05$ ) (рисунок 18).

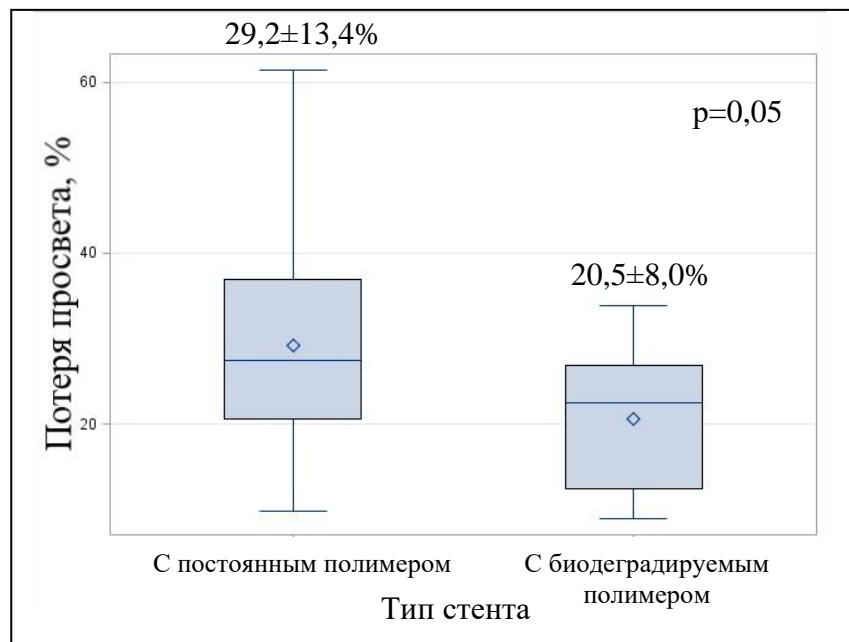


Рисунок 18 – Максимальная потеря просвета в зависимости от типа установленного стента у пациентов без сахарного диабета

Обращает на себя внимание более частая встречаемость мальпозиционных страт при использовании стента с биодеградируемым полимером. Вероятнее всего, данная особенность ассоциирована с меньшей поперечной жесткостью стента в связи с конструктивными особенностями платформы. С целью подтверждения данной гипотезы оценено количество страт разных типов стентов в 4 576 поперечных срезов, полученных по данным ОКТ. Количество страт стента с постоянным полимером в одном срезе больше, чем в стенте с биодеградируемым полимером ( $8,6 \pm 3,6$  и  $7,0 \pm 3,5$ , соответственно;  $p < 0,0001$ ).

Таким образом, относительно меньшее количество страт в сочетании с их меньшей толщиной у стентов с биодеградируемым полимером объясняет выявленное отличие по количеству мальпозиционных страт в сосудах большего диаметра по сравнению со стентами с постоянным полимером. Учитывая также большую толщину неоинтимы в стентах с постоянным полимером, складывается представление о целесообразности дифференцированного применения в зависимости от диаметра сосудов и наличия преимуществ стентов с биодеградируемым полимером для стентирования сосудов малого диаметра.

**3.2.3 Факторы, влияющие на количество непокрытых страт  
эверолимус-покрытых стентов у пациентов  
с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST**

Особый интерес представляет изучение зависимости показателей неоинтимального заживления от клинико-инструментальных и лабораторных показателей пациентов. Основными исследуемыми интегративными показателями были «индекс заживления», показатель средней и максимальной поздней потери просвета стентированной артерии.

Количество непокрытых страт оценивалось как процент от общего числа страт в исследуемом стенте. На количество непокрытых страт не влияли анамнез курения ( $p=0,28$ ), фракция выброса левого желудочка ( $p=0,74$ ), а также маркеры воспаления (нейтрофилы –  $p=0,20$ , моноциты –  $p=0,08$ , эозинофилы –  $p=0,50$ , С-реактивный белок –  $p=0,26$ , фибриноген –  $p=0,85$ ). Процент непокрытых страт был выше у женщин, чем у мужчин ( $8,7\pm7,8\%$  и  $4,3\pm4,7\%$ , соответственно;  $p=0,03$ ). Количество непокрытых страт зависело от наличия у пациента на момент поступления инфаркта миокарда ( $6,4\pm6,5\%$  для нестабильной стенокардии,  $2,0\pm2,7\%$  для инфаркта миокарда, соответственно;  $p=0,04$ ), наличия у пациента сердечной недостаточности ( $4,0\pm4,1\%$  без сердечной недостаточности,  $12,2\pm8,1\%$  при наличии сердечной недостаточности, соответственно;  $p=0,001$ ) (рисунок 19). При оценке влияния диагноза на количество непокрытых страт в зависимости от типа установленного стента не получено достоверных различий между группами. Сердечная недостаточность являлась независимым фактором, и влияла на количество непокрытых страт как в группе пациентов с установленным стентом с постоянным полимером ( $3,9\pm4,4\%$  без сердечной недостаточности,  $16,0\pm11,1\%$  при наличии сердечной недостаточности, соответственно;  $p=0,02$ ), так и в группе пациентов со стентом с биодеградируемым полимером ( $4,0\pm3,6\%$  без сердечной недостаточности,  $9,7\pm4,9\%$  с сердечной недостаточностью, соответственно;

$p=0,02$ ). Количество непокрытых страт также коррелировало с уровнем глюкозы крови на момент поступления ( $r=0,305$   $p=0,049$ ), однако достоверных различий в зависимости от наличия у пациента сахарного диабета не получено ( $p=0,19$ ).

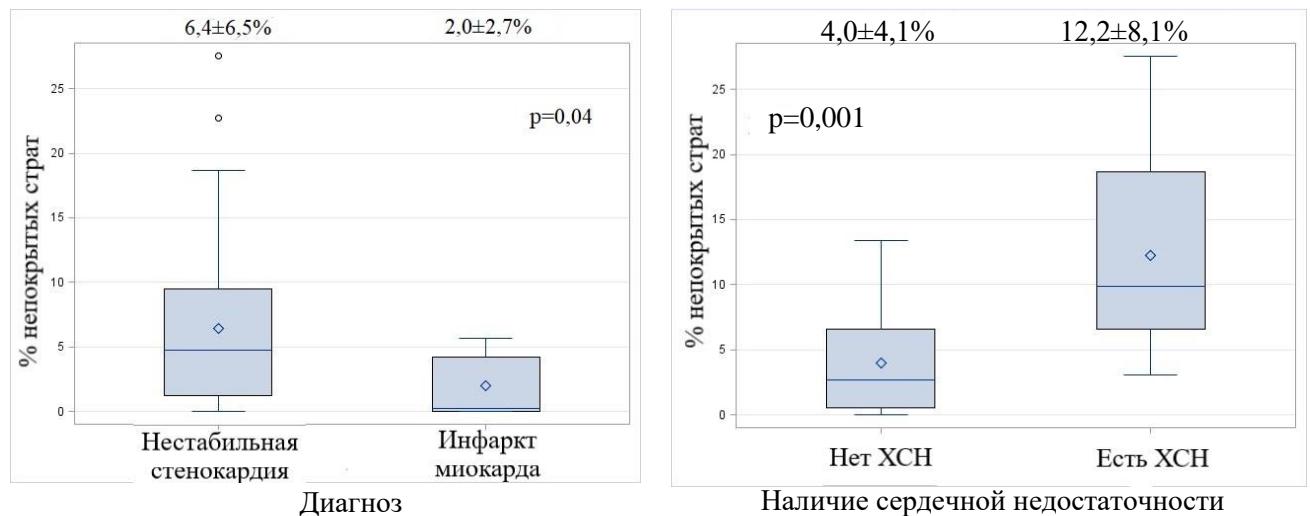


Рисунок 19 – Количество непокрытых страт при разных вариантах острого коронарного синдрома и при сердечной недостаточности

По результатам корреляционного анализа количество непокрытых страт имело прямую связь с возрастом пациента на момент поступления ( $r=0,538$ ,  $p=0,0002$ ), индексом массы миокарда левого желудочка ( $r=0,403$ ,  $p=0,009$ ), систолическим артериальным давлением ( $r=0,305$ ,  $p=0,049$ ), уровнем мочевины крови ( $r=0,497$ ,  $p=0,0009$ ), и обратную связь с уровнем ХСЛПНП на момент поступления ( $r=-0,394$ ,  $p=0,01$ ), скоростью клубочковой фильтрации ( $r=-0,303$ ,  $p=0,05$ ), коэффициентом атерогенности ( $r=-0,364$ ,  $p=0,02$ ) (рисунок 20).

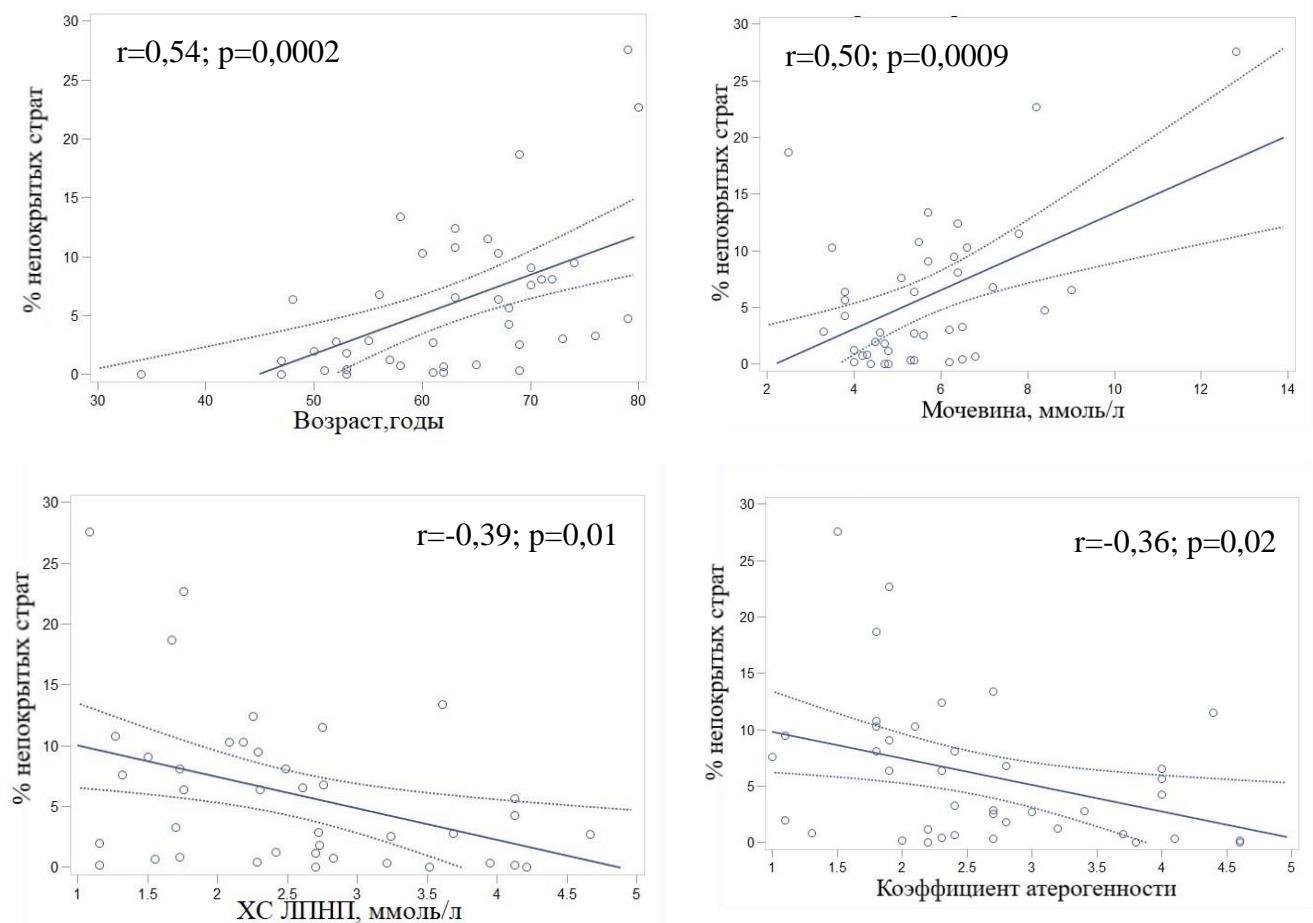
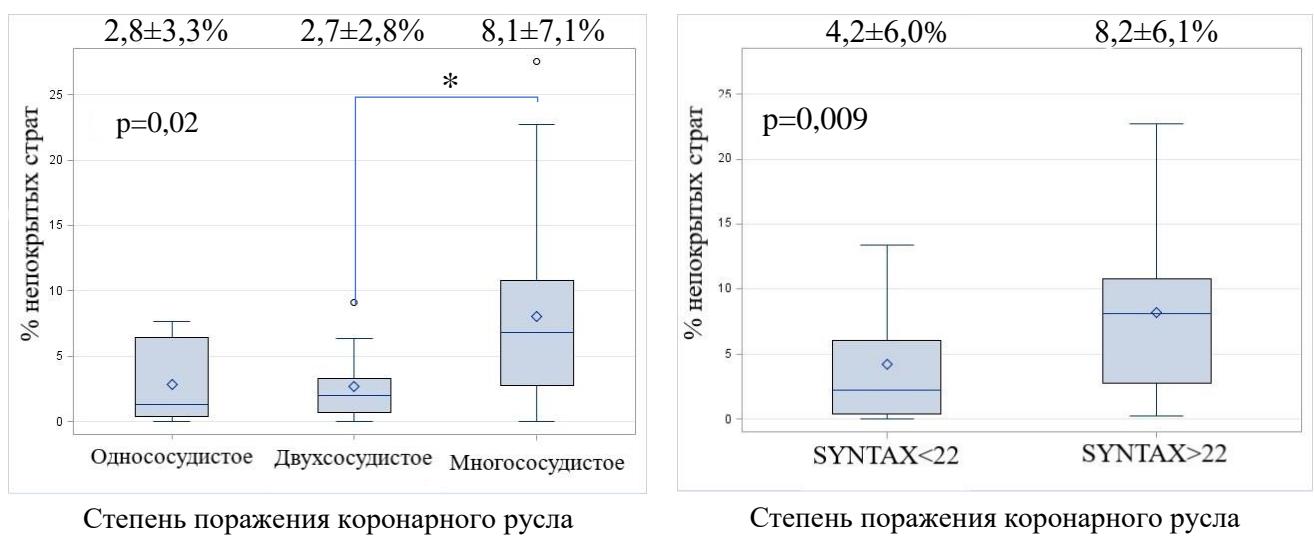


Рисунок 20 – Связь количества непокрытых страт и возраста, уровня мочевины, показателей липидного обмена (данные корреляционного анализа)

Количество непокрытых страт различалось также при различной степени поражения коронарного русла. При многососудистом поражении коронарного русла процент непокрытых страт оказался выше, чем при однососудистом (или двухсосудистом) поражении ( $8,1 \pm 7,1\%$ ,  $2,8 \pm 3,3\%$ , и  $2,7 \pm 2,8\%$ , соответственно;  $p=0,02$ ), причем наибольшая разница отмечалась в группах пациентов с двухсосудистым и многососудистым поражением коронарного русла. Количество непокрытых страт не зависело от значения калькулятора SYNTAX Score ( $p=0,10$ ). Однако, при разделении показателя SYNTAX Score на группы, согласно современным рекомендациям по реваскуляризации, количество непокрытых страт при значении SYNTAX $<22$  достоверно меньше, чем при SYNTAX $>22$  ( $4,2 \pm 6,0\%$  и  $8,2 \pm 6,1\%$ , соответственно;  $p=0,009$ ) (рисунок 21).



\* – уровень значимости  $p<0,05$ .

Рисунок 21 – Количество непокрытых страт при различной степени поражения коронарных артерий (общее количество пораженных артерий и при расчете SYNTAX Score) по данным оптической когерентной томографии

При установке стента в зону рестеноза ранее имплантированного стента также наблюдался больший процент непокрытых страт, чем при стентировании интактной коронарной артерии ( $4,7\pm4,5\%$  и  $15,1\pm10,1\%$ , соответственно;  $p=0,01$ ).

При оценке связи количества непокрытых страт стента с основными шкалами острого коронарного синдрома выявлена прямая корреляционная связь непокрытых страт с показателями шкал кровотечений CRUSADE ( $r=0,47$ ,  $p=0,001$ ) и PRECISE-DAPT ( $r=0,60$ ,  $p<0,0001$ ), а также с показателям шкалы риска неблагоприятных исходов SYNTAX II ( $r=0,52$ ,  $p=0,0004$ ) и обратная связь с показателями шкалы ишемических осложнений DAPT ( $r=-0,35$ ,  $p=0,02$ ).

При оценке факторов, связанных с количеством непокрытых страт с помощью линейной регрессии наиболее важными показателями, влияющими на количество непокрытых страт стали возраст пациента, коэффициент атерогенности и индекс массы миокарда. Результат линейной регрессии представлен следующей формулой (4):

$$\% \text{ непокрытых страт} = 0,098 \times (X_1) - 3,51 \times (X_2) + 0,08 \times (X_3), \quad (4)$$

где  $X_1$  – возраст в годах;

$X_2$  – коэффициент атерогенности;

$X_3$  – индекс массы миокарда в  $\text{г}/\text{м}^2$ , при котором  $R^2=0,724$ ,  $p<0,0001$ .

Основные результаты линейной регрессии представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Показатели, влияющие на количество непокрытых страт по данным линейной регрессии у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с установленными эверолимус-покрытыми стентами

| Показатель   | Коэффициент | Стандартное отклонение | p       | Стандартизованный коэффициент | 95% ДИ |       |
|--|-------------|------------------------|---------|-------------------------------|--------|-------|
| Возраст, годы  | 0,10        | 0,04                   | 0,03    | 0,69                          | 0,01   | 0,18  |
| КА   | -3,52       | 0,76                   | <0,0001 | -1,13                         | -5,05  | -1,98 |
| ИММ, $\text{г}/\text{м}^2$   | 0,08        | 0,03                   | 0,002   | 1,12                          | 0,03   | 0,14  |
| Примечание – КА – коэффициент атерогенности; ИММ – индекс массы миокарда левого желудочка; p – достоверность различий. |             |                        |         |                               |        |       |

Таким образом, количество непокрытых страт через 6 месяцев после установки эверолимус-покрытых стентов у пациентов с ОКСбпST было выше у пациентов с нестабильной стенокардией, наличием в анамнезе сердечной недостаточности, многососудистым поражением коронарного русла, при имплантации стента в зону рестеноза ранее стентированной артерии. Процент непокрытых страт зависит от возраста пациента на момент стентирования, индекса массы миокарда и коэффициента атерогенности липидограммы.

**3.2.4 Факторы, влияющие на «индекс заживления»**  
**эверолимус-покрытых стентов у пациентов**  
**с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST**

Значение индекса заживления не различалось в зависимости от анамнеза курения ( $p=0,21$ ), основных маркеров воспаления (С-реактивный белок –  $p=0,26$ , нейтрофилы –  $p=0,25$ , моноциты –  $p=0,25$ , фибриноген –  $p=0,86$ ). Индекс заживления был ниже у мужчин, чем у женщин ( $13,7\pm14,7$  и  $26,0\pm19,9$ , соответственно;  $p=0,04$ ). Индекс заживления имел прямую связь с возрастом больных ( $r=0,598$ ,  $p<0,0001$ ), уровнем систолического АД ( $r=0,399$ ,  $p=0,008$ ), обратную связь с показателями липидного обмена на момент поступления (общий холестерин ( $r=-0,329$ ,  $p=0,03$ ), ХС ЛПНП ( $r=-0,409$ ,  $p=0,008$ ), коэффициента атерогенности ( $r=-0,410$ ,  $p=0,04$ )). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не оказывала значимого влияния на уровень индекса заживления, однако стоит отметить прямую связь степени заживления от уровня мочевины на момент поступления в стационар ( $r=0,431$   $p=0,005$ ) (рисунок 22).

Показатели углеводного обмена не оказали особого вклада в значение индекса заживления, уровень глюкозы крови на момент поступления влиял на показатель, однако достоверной связи не получено ( $r=0,27$ ,  $p=0,07$ ). При наличии сахарного диабета отмечались более высокие показатели индекса заживления, однако достоверных различий также получено не было ( $p=0,10$ ). У пациентов с инфарктом миокарда отмечаются более низкие значения индекса заживления ( $5,5\pm6,7$  при инфаркте миокарда и  $19,8\pm17,9$  при нестабильной стенокардии, соответственно;  $p=0,045$ ). Также значения индекса заживления были выше у пациентов с наличием сердечной недостаточности ( $12,2\pm12,4$  и  $36,7\pm19,0$ , соответственно;  $p=0,0006$ ) (рисунок 23).

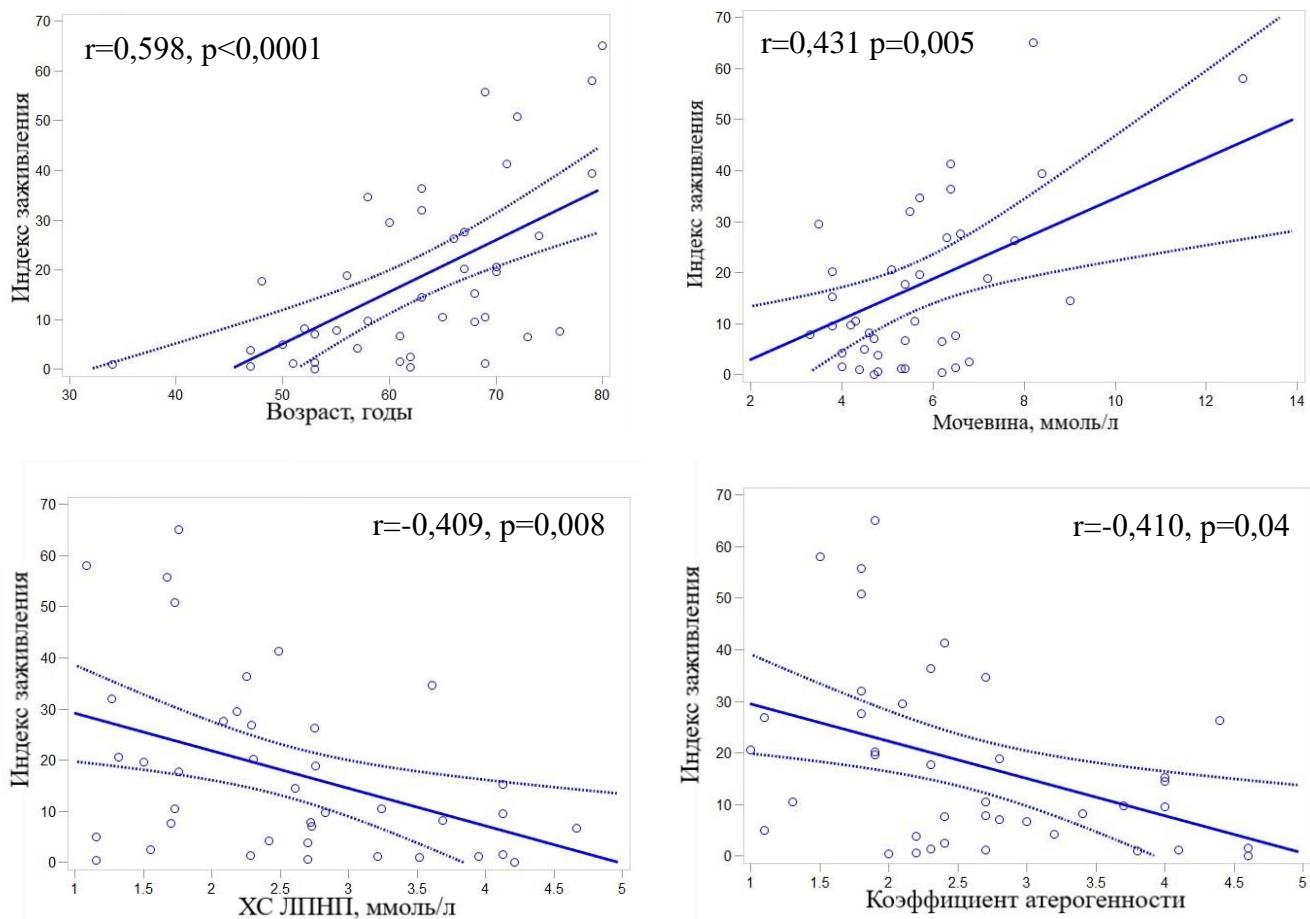


Рисунок 22 – Корреляционная связь индекса заживления от возраста, уровня мочевины и показателей липидного обмена у пациентов, стентированных эверолимус покрытыми стентами по данным оптической когерентной томографии

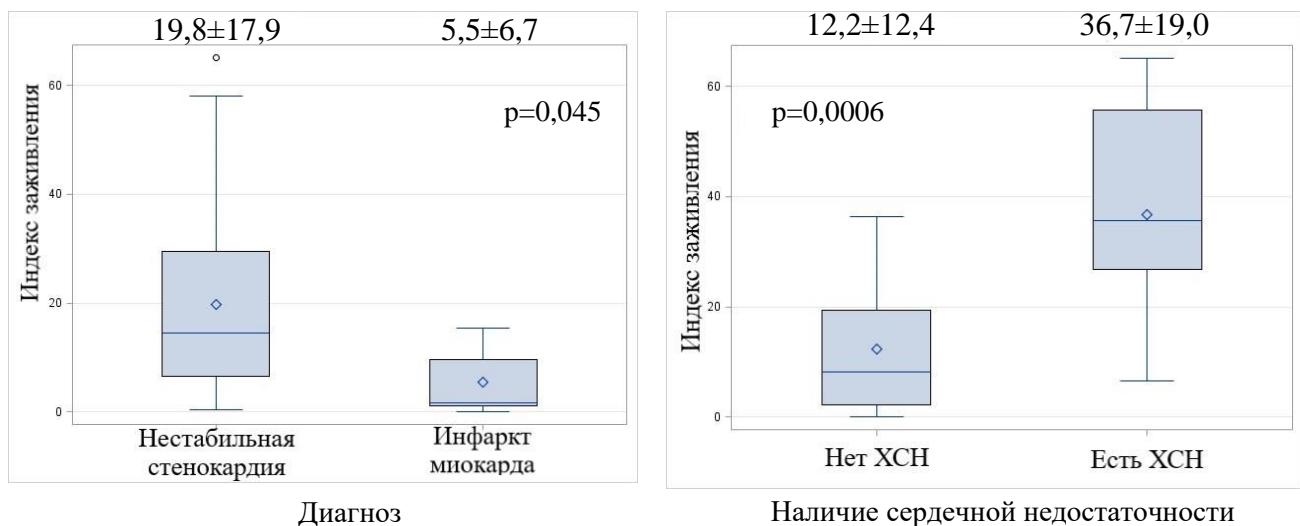


Рисунок 23 – Уровень индекса заживления при различных диагнозах на момент поступления и наличия хронической сердечной недостаточности

Кроме того, степень заживления различалась при разной степени поражения коронарного русла на момент имплантации стента. При наличии у пациента многососудистого поражения коронарного русла индекс заживления был достоверно выше, чем у пациентов с однососудистым и двухсосудистым поражением ( $10,0 \pm 8,7$  для однососудистого поражения,  $7,3 \pm 6,3$  для двухсосудистого поражения,  $24,8 \pm 19,4$  для многососудистого поражения коронарного русла, соответственно;  $p=0,02$ ). С целью уточнения характера связи неоинтимального заживления и характера поражения коронарного русла проводилась оценка SYNTAX Score. Отмечается прямая связь показателя индекса заживления с количеством пунктов по шкале SYNTAX I ( $r=0,330$ ,  $p=0,03$ ). При разделении пациентов на группы в зависимости от значения шкалы SYNTAX I показатель индекса заживления достоверно выше у пациентов со значением показателя SYNTAX $>22$  ( $25,9 \pm 18,8$  и  $12,2 \pm 14,2$ , соответственно;  $p=0,008$ ) (рисунок 24).

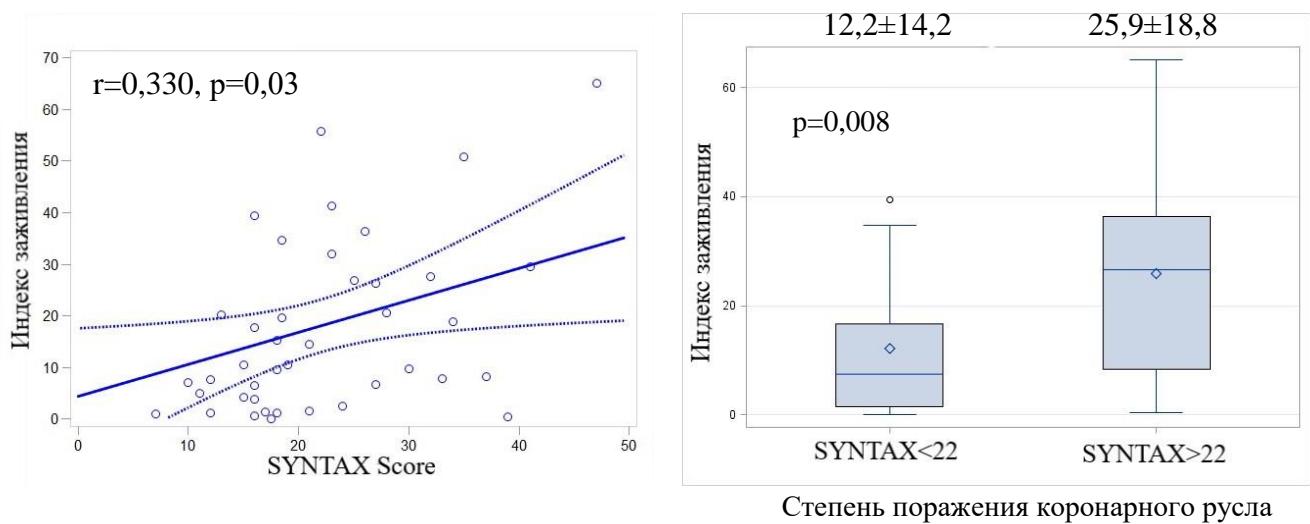


Рисунок 24 – Индекс заживления в зависимости от значения шкалы SYNTAX Score у пациентов с установленным эверолимус-покрытым стентом

При имплантации стентов по поводу рестеноза ранее имплантированного стента также наблюдается повышенный индекс заживления, чем при установке стента в интактную коронарную артерию ( $36,8 \pm 24,8$  и  $15,5 \pm 15,0$ , соответственно;  $p=0,045$ ).

При оценке связи индекса заживления с основными шкалами острого коронарного синдрома выявлена прямая корреляционная связь индекса заживления с показателями шкал кровотечений CRUSADE ( $r=0,44$ ,  $p=0,003$ ) и PRECISE-DAPT ( $r=0,54$ ,  $p=0,0003$ ), а также с показателям шкалы риска неблагоприятных исходов чрескожных вмешательств SYNTAX II ( $r=0,51$ ,  $p=0,0006$ ) и обратная связь с показателями шкалы ишемических осложнений DAPT ( $r=-0,43$ ,  $p=0,005$ ).

При оценке факторов, влияющих на индекс заживления методом линейной регрессии, наибольшее значение имеют возраст пациента, наличие сердечной недостаточности и коэффициент атерогенности. Результат линейной регрессии может быть представлен следующей формулой (5):

$$\text{Индекс заживления} = 0,33 \times (X_1) - 3,03 \times (X_2) + 22,5 \times (X_3), \quad (5)$$

где  $X_1$  – возраст пациента в годах;

$X_2$  – значение коэффициента атерогенности;

$X_3$  – наличие или отсутствие сердечной недостаточности, при наличии сердечной недостаточности данный коэффициент равен 1, при отсутствии – 0 ( $R^2=0,7970$ ,  $p<0,0001$ ).

Основные результаты линейной регрессии представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Показатели, влияющие на индекс заживления эверолимус-покрытых стентов, установленных в связи с развитием острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST по данным линейной регрессии

| Показатель    | Коэффициент | Стандартное отклонение | p      | Стандартизованный коэффициент | 95% ДИ |      |
|---------------|-------------|------------------------|--------|-------------------------------|--------|------|
| Возраст, годы | 0,34        | 0,09                   | 0,0003 | 0,87                          | 0,17   | 0,51 |

## Продолжение таблицы 18

| Показатель  | Коэффициент | Стандартное отклонение | p       | Стандартизованный коэффициент | 95% ДИ |       |
|---|-------------|------------------------|---------|-------------------------------|--------|-------|
| КА  | -3,04       | 1,74                   | 0,09    | -0,35                         | -6,58  | 0,50  |
| ХСН   | 22,48       | 5,09                   | <0,0001 | 0,43                          | 12,16  | 32,80 |
| Примечание – КА – коэффициент атерогенности; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; p – достоверность различий. |             |                        |         |                               |        |       |

Таким образом, индекс заживления является интегративным показателем сосудистого ремоделирования стентированной артерии. Данный показатель связан с возрастом пациента, показателями липидного обмена, уровнем мочевины крови, наличием у пациента инфаркта миокарда и сердечной недостаточности, степенью поражения коронарного русла. Индекс заживления был выше у пациентов, повторно стентированных в связи с рестенозом ранее имплантированного стента. По данным линейной регрессии индекс заживления через 6 месяцев после установки стента зависит от возраста пациента, коэффициента атерогенности, наличия у больного сердечной недостаточности.

**3.2.5 Факторы, влияющие на позднюю потерю просвета  
эверолимус-покрытых стентов у пациентов  
с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST**

Показатель поздней потери просвета представляет собой степень уменьшения площади сосуда после стентирования коронарной артерии и отражает степень рестеноза. При расчетах использовалась среднее значение поздней потери просвета.

Поздняя потеря просвета была выше у мужчин, чем у женщин ( $12,5 \pm 7,1\%$  и  $9,2 \pm 11,6\%$ , соответственно;  $p=0,02$ ), а также при отсутствии у пациента сердечной недостаточности ( $5,6 \pm 3,7\%$  при наличии сердечной недостаточности и  $13,1 \pm 9,4\%$  при отсутствии,  $p=0,009$ ). Отмечалась обратная связь потери просвета стентированной артерии и возраста пациента ( $r=-0,327$ ,  $p=0,03$ ), а также прямая связь этого показателя с уровнем тропонина на момент поступления пациента ( $r=0,368$ ,  $p=0,03$ ). Также поздняя потеря просвета была достоверно выше у пациентов с наличием инфаркта миокарда ( $10,2 \pm 8,5\%$  для нестабильной стенокардии,  $19,4 \pm 8,9\%$  при инфаркте миокарда,  $p=0,02$ ) (рисунок 25).

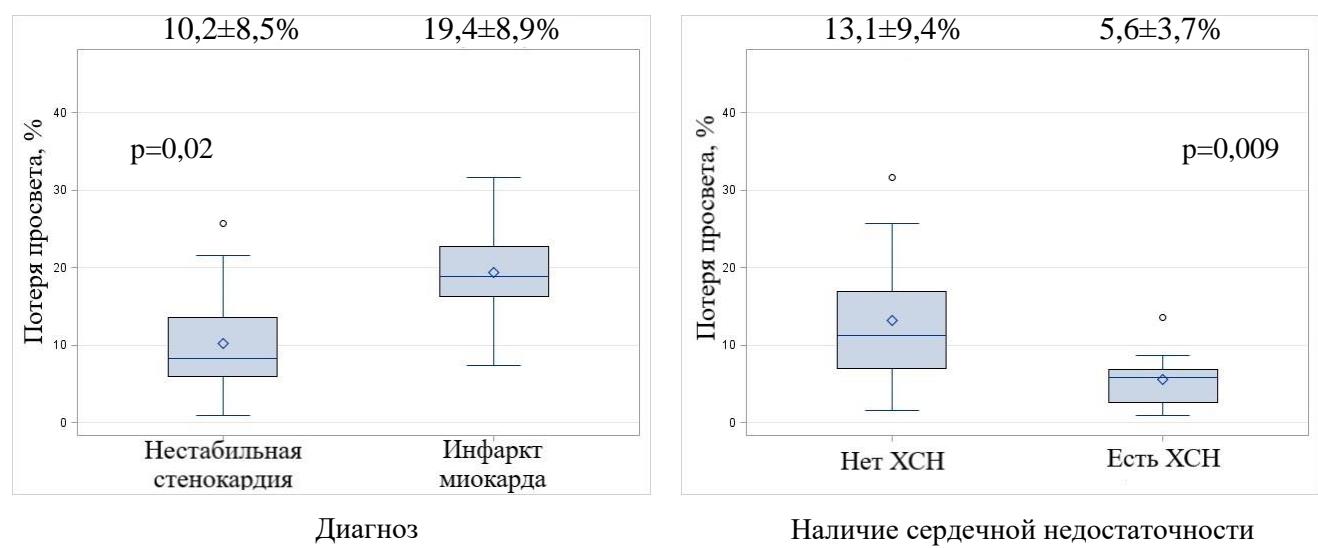


Рисунок 25 – Потеря просвета стентированной артерии у пациентов с разными исходами острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и наличием сердечной недостаточности

При оценке зависимости показателя поздней потери просвета с использованием линейной регрессии выявлена связь данного показателя с уровнем тропонина и коэффициентом атерогенности, которую можно представить в виде формулы (6):

$$\text{Поздняя потеря просвета} = 4,07 \times (X_1) + 3,06 \times (X_2), \quad (6)$$

где  $X_1$  – значение коэффициента атерогенности;

$X_2$  – высокочувствительный тропонин на момент поступления.  $R^2=0,6736$ ,  $p<0,0001$ .

Основные результаты линейной регрессии представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Показатели, влияющие на позднюю потерю просвета эверолимус-покрытых стентов по данным линейной регрессии у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

| Показатель   | Коэффициент | Стандартное отклонение | p       | Стандартизованный коэффициент | 95% ДИ |      |
|--|-------------|------------------------|---------|-------------------------------|--------|------|
| КА   | 4,07        | 0,63                   | <0,0001 | 0,73                          | 2,80   | 5,36 |
| Тропонин вч, нг/мл   | 3,06        | 1,75                   | 0,09    | 0,20                          | -0,52  | 6,65 |
| Примечание – КА – коэффициент атерогенности; p – достоверность различий. |             |                        |         |                               |        |      |

Таким образом, показатель потери просвета стентированной артерии через 6 месяцев после стентирования по поводу ОКСбпST выше у пациентов с повышенным уровнем тропонина, наличием инфаркта миокарда, отсутствием сердечной недостаточности. Потеря просвета стентированной артерии имеет обратную связь с возрастом пациента. По данным линейной регрессии на показатель поздней потери просвета влияет уровень высокочувствительного тропонина на момент поступления и коэффициент атерогенности.

## Глава 4

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST является заболеванием, диагностика которого на догоспитальном этапе может представлять определенные затруднения. Зачастую в дебюте заболевания отсутствуют какие-либо объективные данные, в том числе изменения на электрокардиограмме, особенно вне болевого эпизода, а предварительный диагноз ставится на основании жалоб и анамнеза. По данным М.Я. Руды несовпадение диагноза ОКС на догоспитальном этапе и в стационаре может встречаться до 50% случаев [20]. В исследовании 2010 года в одном из сосудистых центров России при анализе историй болезни 636 пациентов, поступивших с диагнозом направления ОКС, диагноз был подтвержден в 48,2% случаев [2]. По результатам нашего исследования ОКС был подтвержден в 67,8% случаев, что в целом соответствует российской статистике.

Одним из основных методов инвазивного лечения ОКСбпST является стентирование коронарных артерий. Хирургическое вмешательство способствует устраниению ишемических болей, оказывает значимое влияние на качество жизни, а также улучшает прогноз пациентов. Между тем, этот способ реваскуляризации миокарда нередко сопровождается патологическим сосудистым ремоделированием, приводящим к поздней потере просвета стентированной коронарной артерии в результате рестеноза или коронарного тромбоза, что требует повторного эндоваскулярного вмешательства.

В течение последних лет количество пациентов, которым выполнено чрескожное вмешательство, прогрессивно увеличивается, в особенности это касается крупных городов и регионов с развитой системой оказания помощи при ОКС. Увеличение числа вмешательств касается не только ОКСпST, но и ОКСбпST. По данным локального регистра ПСПБГМУ им. И.П. Павлова количество ОКСбпST (86,7%) было выше, чем в регистре РЕКОРД-3 (63,3%)

( $p<0,0001$ ) [31]. При сравнении клинико-демографических характеристик нашего регистра с регистром РЕКОРД-3 стоит отметить, что пациенты Санкт-Петербурга, поступающие с ОКС, достоверно чаще имели в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда и, как следствие, чаще подвергались ЧКВ. Наличием в анамнезе эндоваскулярных вмешательств можно объяснить большую частоту применения антиагрегантов на момент поступления пациентов в стационар (таблица 20). По данным этого регистра ОКСбпСТ чаще встречался у лиц мужского пола (67,7% и 56% в РЕКОРД-3 соответственно,  $p<0,001$ ). Из других анамнестических особенностей стоит отметить большую частоту встречаемости курения. По данным локального регистра пациенты подвергались более активной инвазивной тактике, реваскуляризация миокарда выполнена в 80% случаев против 20% в регистре РЕКОРД-3. Данная особенность объясняется большим количеством неинвазивных стационаров, участвовавших в регистре РЕКОРД-3, однако, стоит отметить, что количество ЧКВ в инвазивных стационарах по данным регистра также было меньше, чем в нашем регистре (коронарография – 68% и 95,9%, ЧКВ – 30% и 80% соответственно) [12]. Стоит отметить, что количество инвазивных процедур при ОКСбпСТ по данным литературы Европе составляет в разных странах от 55% до 67% [54, 77].

Таблица 20 – Сравнение демографических, анамнестических и клинических данных пациентов с ОКС без подъема сегмента ST с регистром РЕКОРД-3 [31]

| Показатель                    | Группы больных               |                                | р      |
|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------|
|                               | регистр РЕКОРД-3<br>(n=1502) | регистр ОКС ПСПбГМУ<br>(n=789) |        |
| Мужской пол                   | 852 (56%)                    | 534 (67,7%)                    | <0,001 |
| Средний возраст               | 65,8±11,6                    | 65,4±10,6                      | Н/д    |
| Старше 65                     | 760 (51%)                    | 413 (52,3%)                    | 0,41   |
| Перенесенный инфаркт миокарда | 570 (38%)                    | 341 (43,6%)                    | 0,02   |

## Продолжение таблицы 20

| Показатель   | Группы больных               |                                | р      |
|--|------------------------------|--------------------------------|--------|
|  | регистр РЕКОРД-3<br>(n=1502) | регистр ОКС ПСПбГМУ<br>(n=789) |        |
| ЧКВ в анамнезе   | 210 (14%)                    | 154 (19,5%)                    | <0,001 |
| Сахарный диабет  | 300 (20%)                    | 154 (19,5%)                    | 0,79   |
| Почечная недостаточность   | 60 (4%)                      | 41 (5,2%)                      | 0,18   |
| Курение  | 331 (22%)                    | 224 (28,5%)                    | <0,001 |
| Терапия на догоспитальном этапе  |                              |                                |        |
| Аспирин  | 687 (46%)                    | 391 (49,6%)                    | 0,08   |
| Клопидогрел  | 150 (10%)                    | 178 (22,6%)                    | <0,001 |
| Тикагрелор   | 6 (<1% )                     | 59 (7,5%)                      | <0,001 |
| Варфарин   | 35 (2%)                      | 12 (1,5%)                      | 0,19   |
| Инвазивное вмешательство   |                              |                                |        |
| Выполнена КАГ и стентирование  | 301 (20%)                    | 632 (80,1%)                    | <0,001 |
| Выполнена только КАГ   | 390 (26%)                    | 125 (15,8%)                    | <0,001 |
| Без инвазивной процедуры   | 811 (54%)                    | 32 (4,1%)                      | <0,001 |
| Примечание – КАГ – коронароангиография; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; р – достоверность различий. |                              |                                |        |

При оценке типов установленных стентов при ОКСбпST в регистре ПСПбГМУ достоверно чаще отмечается имплантация стентов с лекарственным покрытием (41,4% случаев – только DES, 9,2% – в комбинации с BMS, из них сиролимус – 39,2%, эверолимус – 24,7% и зотаролимус – 9,1%, в исследовании РЕКОРД-3 – 28,8% DES) [30]. В 26,8% случаев получить сведения о характеристиках лекарственного покрытия стента не удалось. При анализе отдаленных результатов стентирования коронарных артерий в регистре РЕКОРД-

З оценивались лишь первичные конечные точки (смерть, инфаркт миокарда, новая реваскуляризация), состояние имплантированного стента не анализировалось.

Острый коронарный синдром является частой клинической манифестацией рестеноза стента у ранее стентированных пациентов [32]. Согласно данным, полученным при анализе регистра ПСПБГМУ, 168 человек (18,46%), включенных в регистр, были ранее стентированы. Рестеноз или коронарный тромбоз встречался в 46,4%, случаев, при этом в 32,1% данные изменения потребовали повторной реваскуляризации. Среднее время повторной реваскуляризации после предшествующей имплантации стента составило  $31\pm43$  месяца (от 2 месяцев до 14 лет). Согласно литературным данным, частота рестенозов при имплантации голометаллических стентов составляет от 20% до 35% [32, 135, 148]. Использование стентов с лекарственным покрытием позволило снизить частоту рестенозов стентов до 5-10% [130]. По данным исследуемого регистра частота рестенозов достигала 30% при установке BMS и 15% после имплантации DES. Следует подчеркнуть, что эти данные относятся к пациентам, поступившим в связи с развитием повторного острого коронарного события, и ни в коей мере не позволяет оценивать результаты инвазивного лечения всех больных, подвергшихся реваскуляризации. Необходимо подчеркнуть, что тип имплантированного ранее стента у пациентов, госпитализированных с ОКС, удалось установить лишь в 43% случаев. Поскольку тактика ведения данных пациентов может различаться в зависимости от типа имплантированного стента, очевидна необходимость отражения в медицинской и выписной документации, выдаваемой на руки пациенту, типа установленного стента с указанием его названия.

Причины рестеноза крайне разнообразны и зависят от типа платформы стента. При имплантации голометаллических стентов в коронарной артерии развивается воспалительная реакция, что приводит к гиперплазии неоинтимы и прогрессивному уменьшению просвета сосуда [95]. Другой механизм рестеноза связан с разрастанием атеросклеротической бляшки в просвете имплантируемого стента с формированием неоатеросклероза [5, 81]. При использовании стентов с лекарственным покрытием воспаление также играет значимую роль в

возникновении рестеноза, однако стоит отметить, что более ранним механизмом развития рестеноза может стать неоатеросклероз в стенте. Согласно исследованию Nakazawa, атеросклеротические изменения встречаются чаще и раньше обнаруживаются у пациентов с установленным сиролимус-покрытым DES по сравнению с BMS [120]. Гиперплазия неоинтимы также встречается при имплантации DES, однако, по сравнению с голометаллическими стентами, этот процесс занимает достоверно большее время [167]. Рестенозы стентов с лекарственным покрытием могут быть связаны с нечувствительностью к цитостатику, гиперчувствительностью к компонентам стента, механическими проблемами имплантации (недораскрытие стента, нарушение целостности устройства и другие) [96]. В нашем исследовании основными факторами риска развития рестеноза стали имплантация голометаллических стентов, а также курение, что соответствует представлениям о факторах риска по данным литературы [138]. При этом влияние ряда других ранее описанных факторов (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, сниженная СКФ) не обнаружено [17]. Необходимо заметить, что и другие исследователи не выявляют влияние указанных факторов на риск развития отдаленных осложнений [38]. Возможно, набор факторов риска определяется различными сроками наблюдения, а также применением иного типа стентов. С целью определения риска развития поздних осложнений необходимо указывать тип и название установленного стента в медицинской документации, в том числе в выписных документах.

Согласно ряду исследований, рестеноз стента в анамнезе является предиктором сердечно-сосудистых событий в дальнейшем [1]. Несомненно, это осложнение может происходить в силу множества причин, в числе которых – развитие воспалительной реакции. По данным нашего исследования пациенты с патологической потерей просвета во время госпитализации по поводу ОКСбпСТ имели достоверно более высокий уровень фибриногена, С-реактивного белка, лейкоцитов и нейтрофилов. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов

в ряде исследований отмечается не только в момент выявления рестеноза, но и в ранние послеоперационные сроки [55].

Стоит отметить, что при установке стента при ОКС рестенозы встречаются чаще, чем при стентировании по поводу стабильной стенокардии [33]. При анализе исходов после стентирования из 910 пациентов, включенных в регистр ОКС, выявлено 140 человек (15,3%), которым в течение 2 лет повторно по клиническим показаниям выполнялась коронарография. По данным КАГ у 47 пациентов (33,5% от всех обследованных, 5,16% от всех включенных в регистр) выявлена патологическая потеря просвета (более 50%). Из числа факторов, ассоциированных с потерей просвета в данной группе, наибольший вклад вносили два фактора – имплантация голометаллического стента и установка более одного стента. В качестве фактора, ассоциированного с рестенозом в данной группе выявлено соотношение нейтрофилы/эозинофилы, при этом изолированно количество нейтрофилов и эозинофилов не имело клинической значимости. В ряде исследований показано, что повышенный уровень эозинофилов может рассматриваться как один из причинных факторов развития рестеноза. По данным Rittersma et al. при патоморфологическом анализе материала, полученного при атерэктомии, при рестенозе стента по сравнению с повторным сужением просвета после баллонной ангиопластики выявлено увеличенное количество гладкомышечных клеток, анти-CD3 Т-лимфоцитов, а также эозинофилов [66]. Повышенный уровень эозинофилов крови может быть ассоциирован с высоким риском рестеноза у больных с острым коронарным синдромом при наличии инфаркта миокарда и артериальной гипертензии [159]. Эозинофильная инфильтрация выявляется в том числе и при тромбозах DES при морфологическом анализе аспирированного тромба, в особенности при имплантации сиролимус- и эверолимус-содержащих стентов [80, 171]. Инфильтрация эозинофилами может быть ассоциирована со вторичной мальпозицией, являющейся фактором риска тромбоза стента [101]. Кроме того, после имплантации стента с лекарственным покрытием может развиваться реакция гиперчувствительности немедленного типа – синдром Коуниса [100, 173].

Еще одним фактором, оказавшим влияние на развитие рестеноза, стал тиреоидный статус пациента на момент стентирования коронарной артерии. У пациентов с субклиническим тиреотоксикозом чаще выявлялась потеря просвета стентированной коронарной артерии, чем у пациентов с эутиреозом. Субклинический тиреотоксикоз сам по себе является фактором риска сердечно сосудистых осложнений [23, 154]. У пациентов с субклиническим и явным тиреотоксикозом отмечается более тяжелая степень поражения коронарного русла, выявляется большее число нестабильных бляшек, чем у сопоставимой группы пациентов с эутиреозом [64]. В то же время в ряде исследований показано, что повышенное содержание тиреоидных гормонов является самостоятельным фактором риска рестеноза в голометаллическом стенте [87]. Наличие у пациента субклинического гипотиреоза также является фактором риска отдаленных осложнений. В крупном исследовании M. Zhang et al., где было включено 686 пациентов с гипотиреозом и 1 744 пациентов с эутиреозом, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство, гипотиреоз ассоциировался с достоверно большей частотой развития больших кардиологических событий (ОШ 1,28,  $p=0,0001$ ), в том числе повторного инфаркта миокарда (ОШ 1,25,  $p=0,037$ ) и повторных реваскуляризаций (ОШ 1,26,  $p=0,0008$ ) [46]. Субклинический гипотиреоз также является фактором, влияющим на риск повторной реваскуляризации стентированной артерии в связи с развитием рестеноза [89].

Таким образом, наибольший риск развития повторного коронарного события зависит от типа имплантированного стента, количества одновременно установленных стентов, анамнеза курения. Также значимыми факторами развития потери просвета стентированной артерии являются перипроцедуральные факторы, в частности сложное стентирование, открытие хронических окклюзий, длина и диаметр имплантированного стента. В процессе развития потери просвета определенную роль играет воспалительный ответ, в том числе с вовлечением эозинофилов, что может быть связано с развитием рестеноза. Согласно современным рекомендациям по реваскуляризации миокарда во всех клинических

ситуациях рекомендована имплантация стента с лекарственным покрытием [177], однако характер сосудистого заживления во многом зависит от типа лекарственного покрытия и характера полимера, что было изучено в следующем фрагменте нашей работы.

Мы сравнили между собой две модели эверолимус-покрытых платина-хромовых стентов, которые отличаются типом полимера и характером полимерного покрытия, а также толщиной слоя стента. При оценке поздних осложнений, в частности повторной реваскуляризации, не было получено различий между типами стентов. Данная тенденция отмечается в том числе в ряде современных исследований. Так, согласно исследованию C. Zanchin et al., в котором сравнивался стент Synergy (Boston Scientific) с кобальт-хромовым эверолимус-содержащим стентом с постоянным полимером XIENCE (Abbott Vascular), не было получено достоверных различий между исследуемыми платформами как в композитной конечной точке (7,8% для Synergy и 7,1% для XIENCE; OR 1,12; 95% ДИ 0,81-1,53;  $p=0,49$ ), так и по основным компонентам: сердечная смерть (3,0% и 3,0% соответственно,  $p=1,00$ ), инфаркт миокарда в бассейне стентированного сосуда (3,6% и 3,1% соответственно,  $p=0,53$ ), повторная реваскуляризация стентированного сегмента (3,0% и 2,5% соответственно,  $p=0,41$ ) в течение 12 месяцев наблюдения [68]. Несмотря на данные метаанализа S.H. Kang et al., показывающие превосходство эверолимус содержащих стентов с биодеградируемым покрытием в отношении риска развития тромбоза стента [153], не было получено достоверной разницы между исследуемыми платформами по основным конечным точкам ни в исследовании C. Zanchin et al., ни в нашем исследовании. Тем не менее, применение методов прямой визуализации (ОКТ) позволило нам обнаружить ряд особенностей каждого типа стентов и выявить признаки потенциального риска коронарных осложнений.

Особое внимание обращает на себя влияние размера стента на прогноз. Согласно результатам исследования отмечается, что чаще всего повторной реваскуляризации подвергались сосуды меньшего диаметра. При разделении

данных на группы по размерам стента обнаружилось, что достоверно чаще повторной реваскуляризации подвергались артерии меньшего диаметра (22% артерий  $<3$  мм, 4,35% артерий  $>3$  мм,  $p=0,048$ ). При использовании стента с постоянным полимером в артериях диаметром менее 3 мм чаще возникала потребность в повторной реваскуляризации, чем в артериях большего диаметра (20,9% и 0% соответственно,  $p=0,0887$ ). При анализе данных ОКТ выявлено, что толщина неоинтимы при использовании стента с постоянным полимером больше, чем при использовании стента с биодеградируемым полимером. Проблема стентирования артерий малого диаметра известна, частота развития рестенозов в таких артериях остается значимой [170]. Малый диаметр артерии также является и фактором риска тромбоза стента [139]. Данные литературы, описывающие отдаленные результаты стентирования артерий малого диаметра, крайне противоречивы. Первые исследования ранних поколений DES, содержащих сиролимус, говорят о меньшей частоте рестенозов и повторных реваскуляризаций по сравнению с артериями большего диаметра [165]. Однако частота повторных реваскуляризаций оставалась достаточно высокой.

Размер страт и характер полимерного покрытия имеет определенное значение в риске развития рестеноза. В исследовании PLATINUM SV после установки стента в артериях малого диаметра (менее 2,5 мм) при использовании стентов Promus отмечалась меньшая частота повторных реваскуляризаций, чем в исследованиях с использованием паклитаксел-содержащих стентов (2,4% и 21,1% соответственно,  $p<0,001$ ) [169], а также оказался ниже, чем при использовании других биолимус- и эверолимус-содержащих стентов с более толстыми стратами [90, 160]. Субанализ крупного многоцентрового исследования BIO-RESORT в плане стентирования артерий малого диаметра показывает преимущество стентов с ультратонкими стратами и биодеградируемым полимером по сравнению с обычными стентами с постоянным полимером в плане повторных реваскуляризаций [129].

В то же время, в исследовании C. Zanchin et al. при стентировании артерий крупного диаметра (более 3 мм) стентом с постоянным полимером отмечалась

меньшая частота развития неблагоприятных событий, чем при использовании стента с биодеградируемым полимером, однако статистически достоверных результатов получено не было [68].

В результатах нашего исследования при использовании стента с биодеградируемым лекарственным полимером отмечена большая частота развития мальпозиций, которая, как уже отмечалось ранее, является предиктором развития отдаленных осложнений, что может быть связано с конструктивными особенностями стента и низкой поперечной жесткостью. Таким образом, складывается представление о целесообразности применения стентов с биодеградируемым лекарственным покрытием и тонкими стратами при стентировании артерий малого диаметра, а стенты с постоянным полимером рационально использовать в более крупных артериях.

Согласно полученным данным, наиболее значимым фактором, влияющим на степень сосудистого заживления, в частности на количество непокрытых страт, стал возраст больных. У пациентов более старшего возраста отмечалось большее количество непокрытых страт стента и меньшая поздняя потеря просвета, что также влияло на показатель индекса заживления. В исследовании Z. Han et al., изучавшем влияние возраста на сосудистое заживление сиролимус-покрытых стентов, также наблюдается меньшая скорость эндотелиализации после имплантации стента в группе пациентов старше 65 лет по сравнению с группами 55-65 лет и моложе 55 лет как через 6 месяцев (11,7%, 7,3% и 6,1% соответственно,  $p<0,001$ ), так и через 12 месяцев (4,9%, 3,3% и 3,9% соответственно,  $p<0,001$ ) [86]. Наиболее вероятной причиной является снижение репаративной способности стентированного сосуда с возрастом. Ряд исследований показывает уменьшение пролиферации гладкомышечных клеток в сосудах после стентирования у пожилых пациентов, что в сочетании с применением стентов с лекарственным покрытием значительно снижает риск развития рестеноза. В то же время уменьшение скорости эндотелиализации приводит к более длительной персистенции непокрытых страт, что повышает риск тромбоза ранее имплантированного стента [34, 56]. При этом молодой возраст является фактором риска развития атеросклероза в стенте

и связанной с этим поздней потерей просвета [156]. Несомненно, это связано с более агрессивным течением атеросклеротического заболевания, дебютировавшего в молодом возрасте.

Еще одним фактором, влиявшим на степень сосудистого заживления, является пол. При анализе выявлено, что у женщин чаще встречались непокрытые страты стента, и тем самым, более высокие показатели индекса заживления. А для мужчин была характерна большая поздняя потеря просвета. Вероятно, эти данные определяются не только половыми различиями, но и связаны с возрастом пациентов. Мужчины, участвовавшие в исследовании, были моложе, чем женщины, хотя достоверной разницы в возрасте получено не было ( $60,8 \pm 10,4$  против  $65,4 \pm 7,6$  лет,  $p=0,16$ ). В исследовании PROSPECT при анализе пациентов, поступавших в клиники с острым коронарным синдромом, женщины были старше, чем мужчины, и чаще имели ряд других коморбидных патологий, что в совокупности влияло на характер поражения коронарного русла [76].

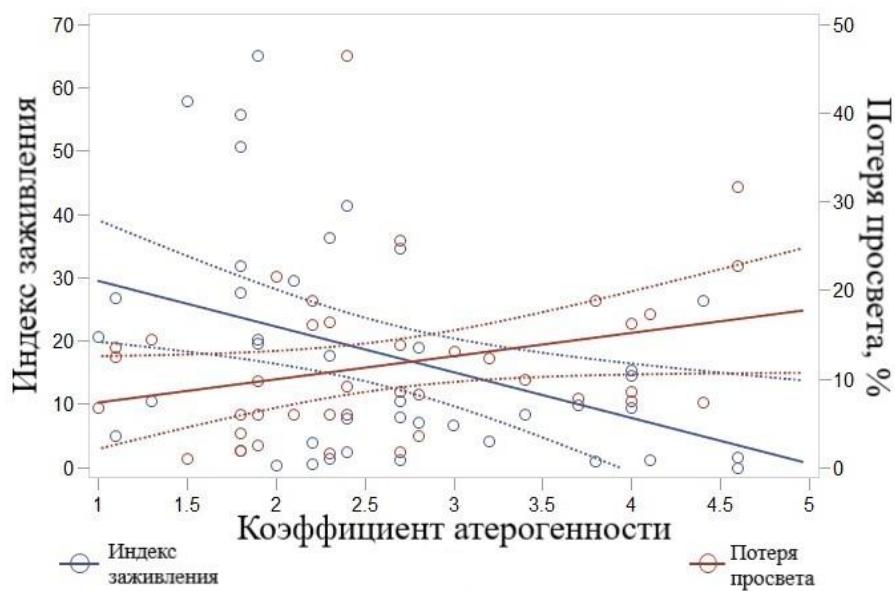
В нашем исследовании среди лабораторных показателей наибольшее влияние на степень неоинтимального заживления и исходы после стентирования оказали показатели липидного обмена. В частности, повторная реваскуляризация стентированного ранее сегмента выполнялась чаще у пациентов с более низким уровнем триглицеридов и ХС ЛПОНП на момент первого стентирования. В ряде работ отмечается, что низкий уровень триглицеридов на момент стентирования у пациентов с острым коронарным синдромом может быть предиктором неблагоприятного прогноза. В исследовании Cheng et al., изучавшем влияние уровня триглицеридов на исходы в ранний и отдаленный период после госпитализации пациентов с ОКСпСТ, было показано, что уровень триглицеридов менее 1,7 ммоль/л являлся фактором риска внутригоспитальной смерти и повторной реваскуляризации по сравнению с более высоким значением данного показателя. При анализе комбинированной конечной точки частота событий в группе с более низкими значениями холестерина была выше, чем в группе с высокими значениями триглицеридов (26,1% и 11,9% соответственно,  $p=0,014$ ). Уровень триглицеридов по данным логической регрессии стал негативным

предиктором повторной реваскуляризации [108]. Похожая тенденция наблюдается и для пациентов с ОКС без подъема ST. В исследовании O.A. Khawaja et al. в группе пациентов с более низким уровнем триглицеридов отмечалось увеличение смертности через три года после начала исследования среди пациентов, поступивших в стационар с ОКСбпST (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,04-5,9,  $p=0,04$ ). У пациентов с более низким уровнем триглицеридов на момент поступления отмечалась большая степень миокардиального повреждения, а также более тяжелая степень дисфункции левого желудочка [107]. Неоднозначное влияние уровня триглицеридов на исходы стентирования в ряде работ объясняется видом жирных кислот, входящих в состав молекулы. Так, при наличии большого количества полиненасыщенных жирных кислот в молекуле может уменьшаться митотическая активность гладкомышечных клеток, которые являются основным компонентом рестенозированной коронарной артерии вне зависимости от общего количества триглицеридов [94]. Некоторые исследования показывают, что эффективность статинотерапии в профилактике вторичных осложнений инфаркта миокарда может зависеть от уровня триглицеридов и ЛПВП на момент развития инфаркта. В частности, наибольшее преимущество терапии статинами было показано в группе с низким уровнем триглицеридов ( $<150$  мг/дл) и высоким уровнем ЛПВП ( $>40$  мг/дл) (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,58-0,79;  $p<0,001$ ) [59].

Показатели сосудистого заживления имеют обратную зависимость от уровня общего холестерина, ХС ЛПНП и коэффициента атерогенности. В то же время степень поздней потери просвета также зависит от коэффициента атерогенности. Стоит отметить, что более низкий уровень холестерина на момент стентирования пациента отмечен у больных с более медленным сосудистым заживлением покрытого стента. Пациенты, имевшие на момент госпитализации в связи с острым коронарным синдромом целевой уровень ХС ЛПНП, имели достоверно больше непокрытых страт ( $9,4\pm8,5\%$  для целевого уровня,  $4,2\pm4,1\%$  для нецелевого уровня,  $p=0,048$ ) и больший показатель «индекса заживления», чем пациенты с нецелевым уровнем ХС ЛПНП ( $27,2\%\pm22,4\%$  для целевого

уровня против  $12,8 \pm 12,0\%$  для нецелевого уровня,  $p=0,047$ ). Обнаруженный феномен стал для нас полной неожиданностью, так как традиционно принято считать, что стентирование в условиях оптимальных параметров липидного статуса должно улучшать результаты вмешательства. Не исключено, что данная особенность относится исключительно к эверолимус-покрытым стентам.

При этом убедительного влияния на степень поздней потери просвета целевого уровня ХС ЛПНП не обнаружено. На характер сосудистого заживления не оказала влияния степень снижения показателей ХС ЛПНП на фоне терапии статинами, как и достигнутый уровень липидного профиля. Обращает на себя внимание разнонаправленность влияния значений коэффициента атерогенности на показатель поздней потери просвета и сосудистое заживление, выраженное в индексе заживления. При оценке уровня коэффициента атерогенности, позволяющего достичь адекватного сосудистого заживления, выявлено, что оптимальный уровень коэффициента равен 2,75 (95% ДИ 1,7-4,6) (рисунок 26).

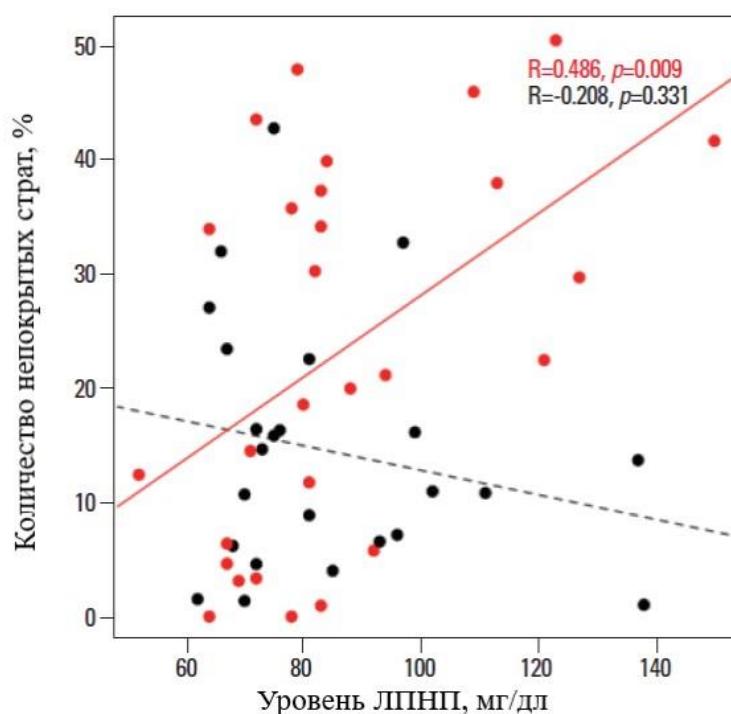


Синий – корреляционная связь с показателем индекса заживления;  
красный – корреляционная связь с поздней потерей просвета.

Рисунок 26 – Связь между коэффициентом атерогенности и показателями поздней потери просвета и индексом заживления

Данные результаты носят весьма противоречивый характер, и ставят вопрос о тактике ведения пациентов. В исследовании J.S. Kim et al. оценивалось влияние высокодозной терапии статинами на сосудистое заживление. При сравнении терапии высокими дозами аторвастатина со средними дозами правастатина через 3 месяца от момента стентирования не было получено достоверной разницы в количестве непокрытых сегментов стента (7,4% и 10,6% соответственно,  $p=0,13$ ), однако через 12 месяцев количество непокрытых сегментов было достоверно ниже в группе, получавшей высокодозную терапию статинами (1,3% и 2,5% соответственно,  $p=0,01$ ) [61]. Однако данное исследование имеет ряд ограничений, в частности, не включались пациенты со сложными поражениями коронарного русла, а также пациенты высокого риска, большая часть из них была стентирована по поводу стабильной стенокардии. Также в данном исследовании применялись сиролимус-содержащие стенты 1 поколения, которые в настоящее время не рекомендуются к использованию. В исследовании H. Yamamoto et al., также изучавшим влияние статинотерапии на сосудистое заживление, выявлено меньшее число непокрытых сегментов и меньшая толщина неоинтимы у пациентов, получавших розувастатин по сравнению с группой, получавшей правастатин, в том числе в группе, стентированной эверолимус-содержащими стентами [58]. Однако в данном исследовании изучалась малая доза статинов ( $3,1\pm1,7$  мг розувастатина против  $11,0\pm3,0$  мг правастатина), уровень ЛПНП не различался между группами как в момент стентирования, так и через 9 месяцев после имплантации стента, при этом уровень ХС ЛПНП не достигал целевых показателей ( $2,34\pm0,57$  для розувастатина,  $2,50\pm0,90$  для правастатина,  $p=0,51$ ). Таким образом эффект розувастатина, вероятно, был обусловлен плейотропными особенностями. Еще одно исследование, посвященное влиянию уровня липопротеинов на сосудистое заживление, представленное Y. Suh et al., сравнивало питавастатин и правастатин при оценке степени потери просвета и сосудистого заживления в стентах, покрытых сиролимусом и биолимусом. В ходе исследования было установлено, что снижение уровня ХС ЛПНП менее 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) приводит к лучшему заживлению стентов, однако это касается

только сиролимус-покрытых стентов. Таким образом, касаясь долгосрочных исходов стентирования, в целом, нет оснований отказываться от высокодозной терапии статинами. Однако следует отметить, что влияние агрессивного снижения уровня липидов крови для стентов с различными типами лекарственного покрытия исследовано явно недостаточно. Так, в исследовании с применением биолимус-покрытых стентов снижение ХС ЛПНП приводило к увеличению процента непокрытых страт, хотя статистически-значимой корреляции в этом исследовании получено не было (рисунок 27) [88].



Красный – сиролимус-покрытый стент; черный – биолимус-покрытый стент.

Рисунок 27 – Процент непокрытых страт в зависимости от уровня ХС ЛПНП для разных типов стентов. Адаптировано из Y. Suh et al. [88].

В нашем исследовании мы обнаружили подобную закономерность. Вероятно, агрессивное снижение ХС ЛПНП при установке эверолимус-покрытых стентов может оказывать негативное влияние на сосудистое заживление в отличие от других типов стента. Согласно рандомизированному клиническому исследованию SECURE-PCI, изучавшему влияние нагрузочной терапии

статинами на развитие больших кардиологических событий в течение 30 дней от момента стентирования, не получено достоверного снижения числа повторных сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо. При дальнейшем post hoc анализе положительный эффект высокодозной статинотерапии в первые часы выявлялся лишь у пациентов с ОКС с подъемом ST, а также пациентов, стентированных с применением BMS. В группах пациентов с ОКСбпST, а также при использовании DES не было получено достоверной разницы между аторвастатином и плацебо, иногда с незначительным преимуществом плацебо [62]. Не исключено, что определенный вклад в эти результаты вносит широкое применение эверолимус-содержащих стентов, к сожалению, такого анализа не проводилось.

В нашей работе при анализе факторов, которые были ассоциированы с повторной реваскуляризацией, выявлена связь с уровнем высокочувствительного тропонина на момент стентирования коронарной артерии. По данным анализа ОКТ уровень высокочувствительного тропонина коррелировал со степенью поздней потери просвета. У пациентов с инфарктом миокарда в дебюте заболевания уровень поздней потери просвета был выше, а количество непокрытых страт и индекс заживления был меньше, чем у пациентов с нестабильной стенокардией. Наличие повышенных маркеров некроза миокарда и наличие инфаркта миокарда является известным фактором риска развития поздних осложнений после стентирования [14]. Наша работа подтверждает это и для эверолимус-покрытых стентов.

Еще одним компонентом, влиявшим на количество непокрытых страт и заживление стента, стала сердечная недостаточность. Стоит отметить, что пациенты с фракцией выброса левого желудочка менее 35% в данное исследование не включались, таким образом речь идет о пациентах с сохрannой или промежуточной фракцией, имеющих умеренную систолическую и/или диастолическую дисфункцию левого желудочка, а также соответствующую клиническую картину во время госпитализации (одышку, хрипы в легких, застойные изменения по данным рентгенологического исследования). Сердечная

недостаточность является известным фактором риска развития тромбоза стента [139]. По данным международных регистров, сердечная недостаточность с низкой фракцией является независимым предиктором позднего тромбоза стента [52]. В нашем исследовании показано, что и у пациентов без значительного снижения фракции выброса сердечная недостаточность является фактором недостаточной эндотелиализации стентов.

Многососудистое поражение коронарного русла также является фактором риска рестеноза и тромбоза стента [170]. Пациенты с многососудистым поражением коронарного русла в нашем исследовании имели большее число непокрытых страт и большее значение индекса заживления, что является потенциальными факторами риска подобных осложнений.

Следует признать, что наше исследование имеет определенные ограничения. В частности, оно не является рандомизированным, стентирование проводилась в условиях реальной клинической практики без дополнительной внутрисосудистой визуализации непосредственно после имплантации стента. Несомненной положительной стороной является привлечение прямой визуализации стентов с возможностью получения прижизненной информации о ремоделировании стентированных коронарных артерий с оценкой множества параметров, касающихся состояния около 40 000 страт, что позволяет оперировать большим массивом данных и получить статистически достоверную информацию.

В настоящее время продолжаются исследования, в которых оценивается оптимальная длительность двойной антиагрегантной терапии после стентирования коронарных артерий. В исследовании STOPDAPT-2 сравнивалась безопасность двойной антиагрегантной терапии в течение одного месяца по сравнению с рекомендованной терапией в течение года после установки кобальт-хромовых эверолимус-покрытых стентов [63]. При приеме двойной антиагрегантной терапии в течение месяца наблюдалось достоверно меньшее количество событий, включавших в себя как ишемические осложнения (смерть, повторные инфаркты, тромбозы стента) так и геморрагические события

(геморрагические инсульты, крупные кровотечения), чем при приеме терапии в течение года (2,4% для месяца, 3,7% для года ДАТ,  $p<0,001$  для non-inferiority,  $p=0,04$  для superiority). Данное преимущество получено в основном за счет снижения риска больших кровотечений (0,4% в группе 1 месяца и 1,5% в группе года,  $p=0,004$ ), при отсутствии достоверной разницы в развитии ишемических осложнений (1,9% в группе 1 месяца и 2,5% в группе года соответственно,  $p=0,34$ ). Однако стоит отметить, что у данного исследования был ряд ограничений. Большая часть пациентов была стентирована по поводу стабильной ИБС, только 38% пациентов имели острый коронарный синдром как показание к вмешательству, из них только у 19,5% имел место ОКСбпST. Чаще всего пациенты имели однососудистое поражение коронарного русла, средний уровень SYNTAX Score составил 9 баллов. Установка стентов выполнялась под контролем внутрисосудистых методов визуализации (ОКТ или ВСУЗИ) в 99,6% случаев. Однако в последующем контрольное исследование не производилось. Естественно, полученные таким способом результаты не могут быть основанием для применения в реальной практике. Наши данные указывают на то, что имплантация стентов, выполняемая по традиционной методике без коррекции положения стентов под контролем ОКТ сопряжена с риском сосудистого ремоделирования, потенциально опасного в отношении неблагоприятных клинических осложнений. Таким образом, при имплантации эверолимус-содержащих стентов, в особенности пациентам с повторными вмешательствами, нет оснований сокращать длительность двойной антиагрегантной терапии.

Согласно результатам нашего исследования, выделяется группа пациентов, которые имеют наиболее высокий риск ишемических осложнений и которым, по-видимому, требуется продленная антиагрегантная терапия. Это пациенты пожилого возраста, с многососудистым поражением коронарного русла, с сахарным диабетом и сердечной недостаточностью.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

### Клинический пример № 1

Пациент А., 35 лет, без наличия в анамнезе гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, поступил в клинику в экстренном порядке в связи с развитием ангинозных болей в грудной клетке длительностью более 30 минут. На догоспитальном этапе зафиксирован пароксизм устойчивой желудочковой тахикардии, купированный электроимпульсной терапией. Болевой синдром купировался применением фентанила, нитроглицерина. Госпитализирован с представлением об остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. На ЭКГ на момент госпитализации – синусовый ритм с ЧСС 65 в минуту, без очаговых ишемических изменений. Высокочувствительный тропонин I на момент госпитализации составил 0,459 нг/мл (норма 0,000-0,005 нг/мл). Выполнена коронароангиография, по данным которой выявлен диффузный стеноз проксимальной трети ПМЖВ ЛКА с максимумом до 90% (рисунок 28).

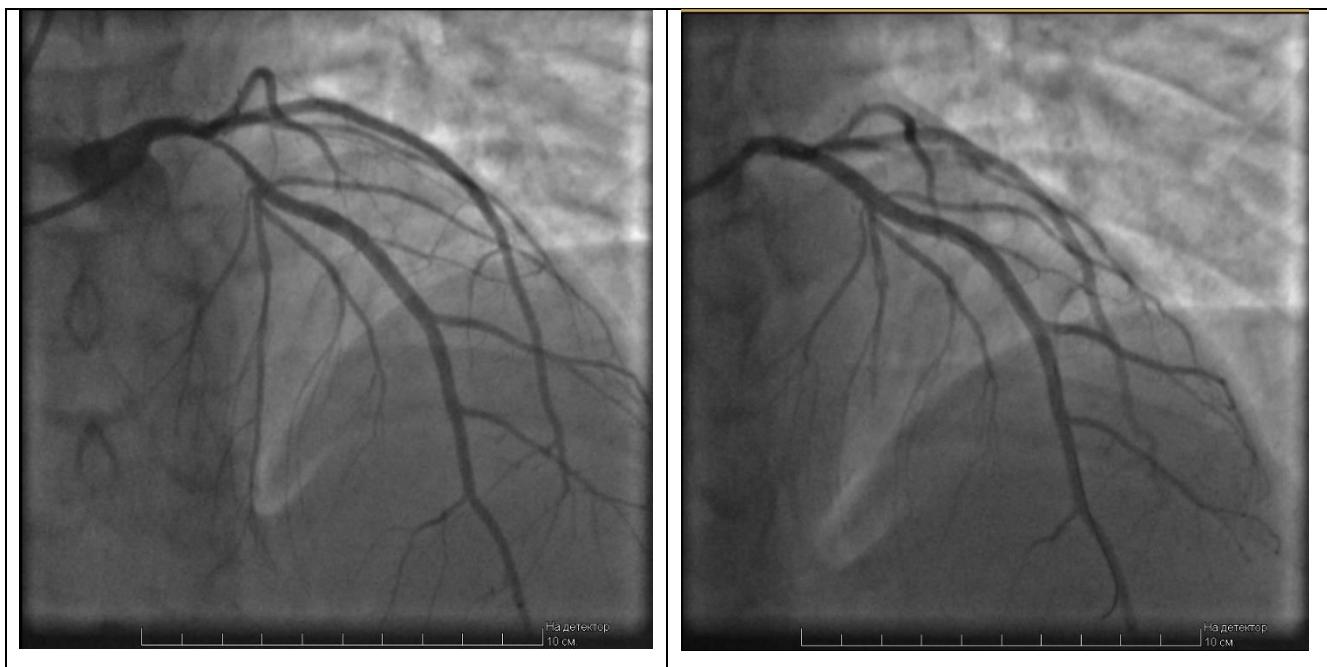


Рисунок 28 – Коронарография пациента А.  
до стентирования и после стентирования ПМЖВ

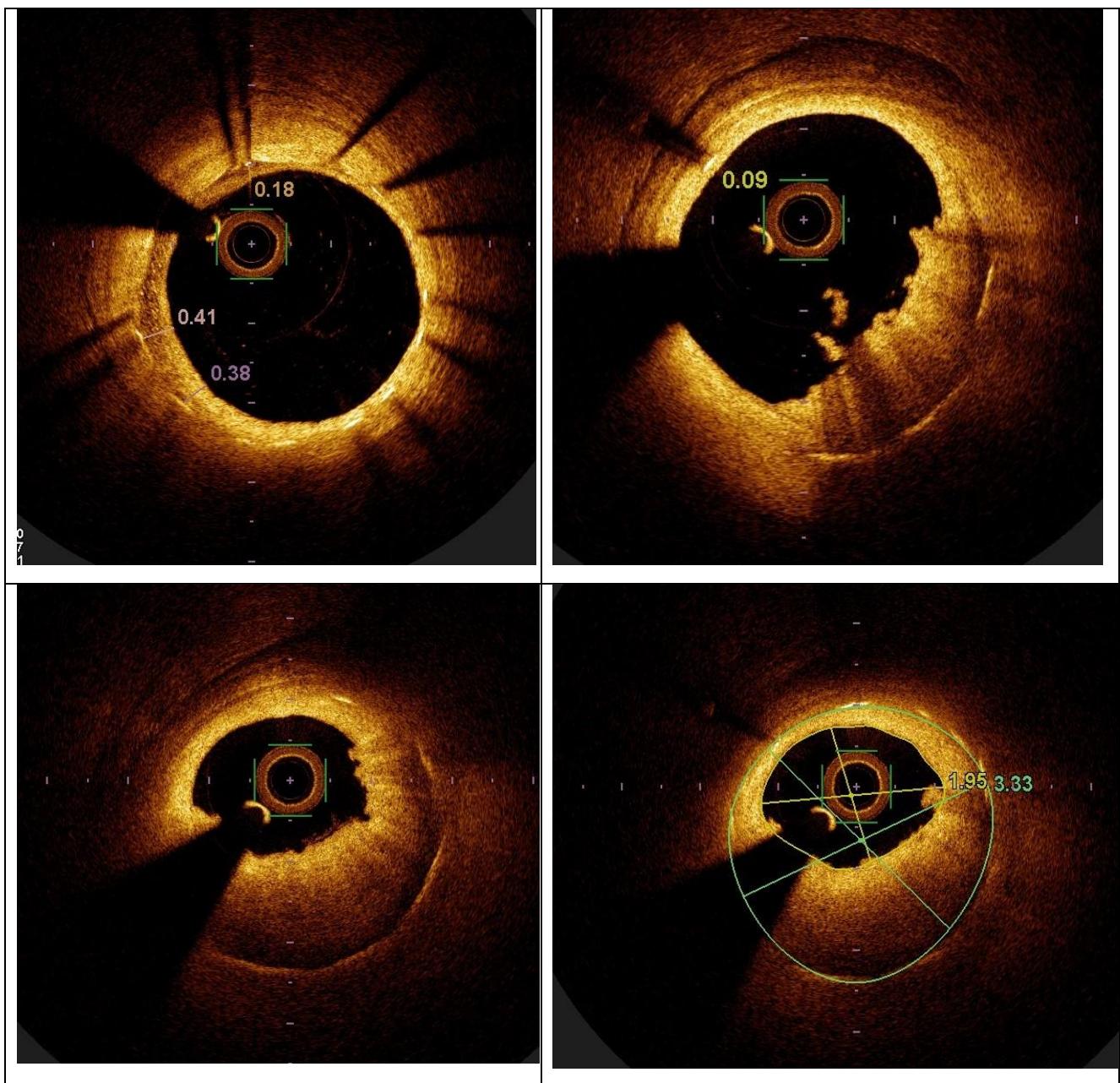
Выполнено одномоментное прямое стентирование ПМЖВ одним стентом с ультратонкими стратами и биодеградируемым лекарственным покрытием. В ходе госпитализации без осложнений. Выписан с диагнозом инфаркт-миокарда без зубца Q. Назначена двойная антиагрегантная терапия, бета-блокаторы, статины.

Повторное обращение в клинику через 8 месяцев в связи с рецидивом болей в грудной клетке при минимальной физической нагрузке, а в дальнейшем и в покое. На ЭКГ синусовый ритм, без очаговых ишемических изменений. Уровень тропонинина I на момент госпитализации 0,526 нг/мл. Повторно выполнена коронарография, по результатам которой выявлено сужение просвета сосуда в области ранее имплантированного стента до 70% (рисунок 29).



Рисунок 29 – Коронарография пациента А.  
при повторном обращении в связи с рецидивом болевого синдрома

С целью уточнения причины потери просвета выполнена ОКТ, по результатам которой выявлено нормальное аппозитное положение стента с адекватным покрытием страт, в проксимальной трети имплантированного стента выявляются патологические массы, флотирующие в просвете сосуда, соответствующие оптическим характеристиками тромбоцитарному («белому») тромбу (рисунок 30). Выполнено рестентирование ПМЖВ одним стентом с лекарственным покрытием.



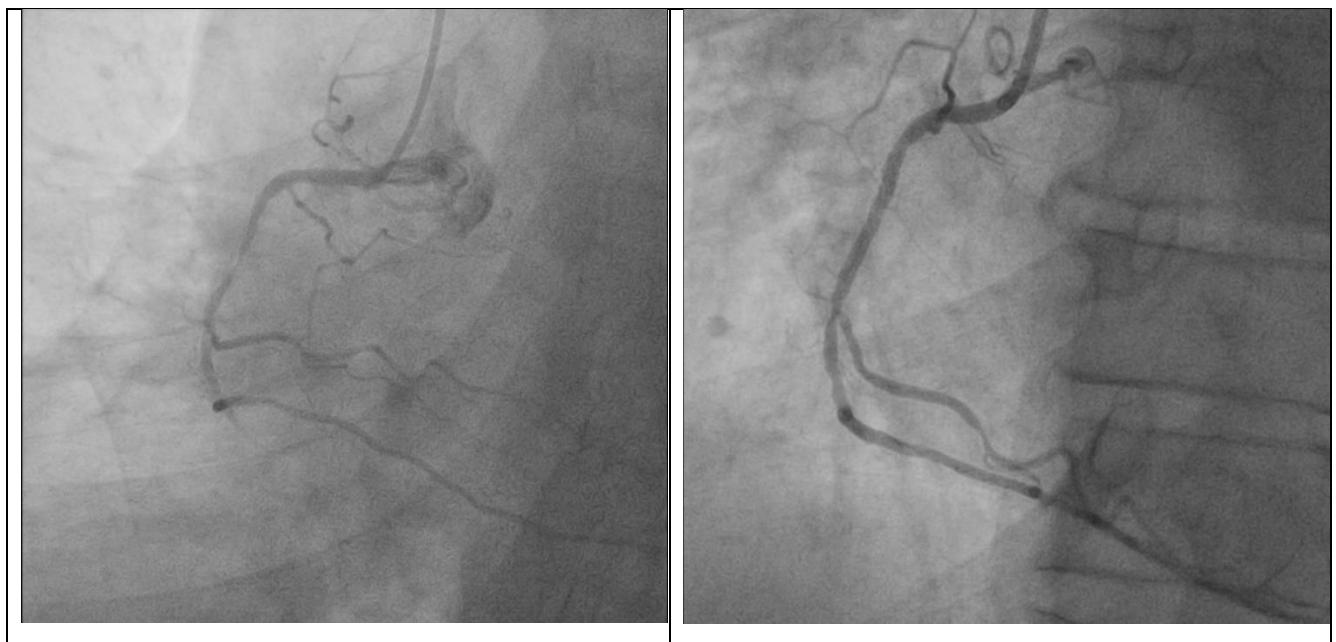
На первом изображении – состояние сосуда после стентирования, адекватная эндотелиализация ранее имплантированного стента. На втором и третьем изображении – ОКТ-признаки пристеночного тромбоза коронарной артерии.

Рисунок 30 – ОКТ-изображение ПМЖВ ЛКА пациента А.

### Клинический пример № 2

Пациентка Н., 78 лет, с длительным анамнезом артериальной гипертензии смешанного генеза (эссенциальная+вазоренальная), ИБС, наличием многососудистого поражения коронарного русла, ангиопластикой

и стентированием в анамнезе ПКА, стентированием левой почечной артерии, наличием хронической сердечной недостаточности, пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, хронической болезнью почек поступила в клинику в связи с прогрессией стенокардии напряжения до уровня III ф.к. Выполнена коронарография, по данным которой на фоне многососудистого поражения коронарного русла выявлен рестеноз стента в средней трети ПКА до 99% (рисунок 31). Выполнена баллонная ангиопластика пораженного сегмента, в дальнейшем установлен один эверолимус-содержащий стент с постоянным полимером с постдилатацией стентированного сегмента баллонным катетером. Уровень общего холестерина – 2,6 ммоль/л, холестерина ЛПНП – 1,08 ммоль/л. Назначена терапия антиагрегантами, антикоагулянтами, иАПФ, блокаторами кальциевых каналов, бета-блокаторами.



слева – до установки стента; справа – после установки.

Рисунок 31 – Коронарография пациентки Н.

Повторная госпитализация через 6 месяцев для плановой реваскуляризации ПМЖВ ЛКА. По данным ОКТ ПКА выявлено правильное стояние исследуемого стента, отмечается незначительный процент мальпозированных сегментов (4/748 (0,53%) мальпозированных покрытых и 6/748 (0,8%) мальпозированных

непокрытых страт) (рисунок 32). При анализе ОКТ выявлено значительное количество непокрытых страт ранее имплантированного стента (206/748 – 27,54%). При расчете индекс заживления составил 58,01. Выполнено плановое стентирование ПМЖВ ЛКА – без осложнений. При дальнейшем наблюдении через 12 месяцев осуществлен телефонный контакт, без отдаленных событий.

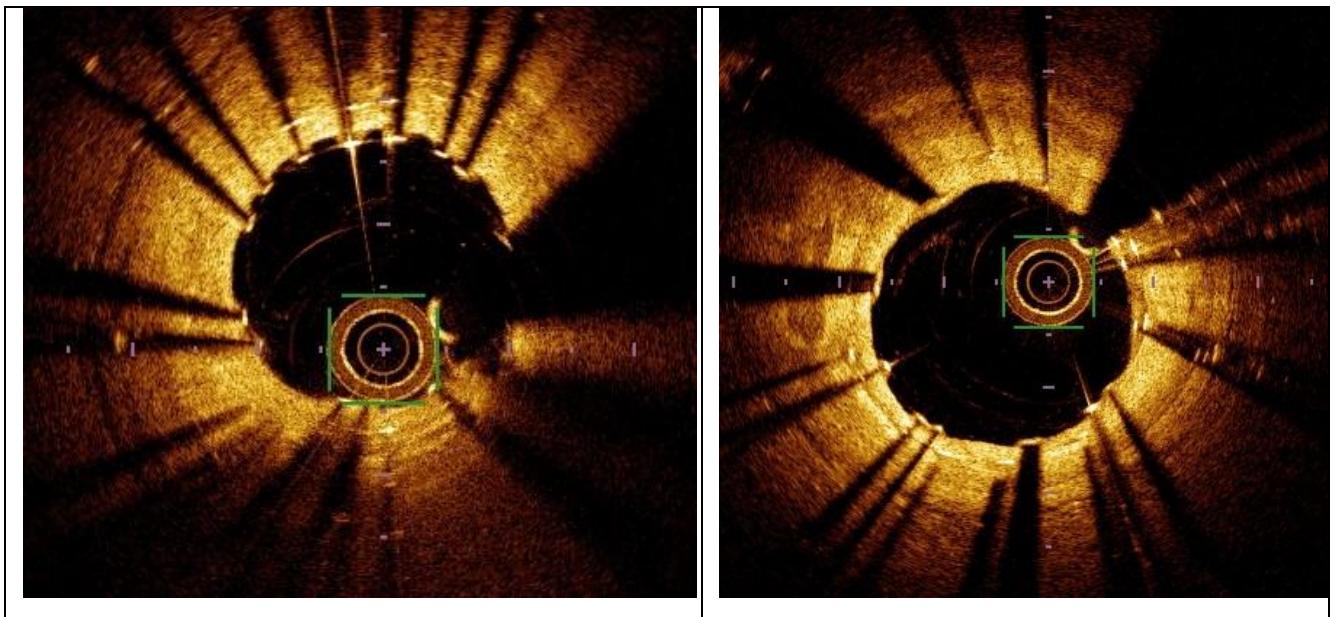


Рисунок 32 – ОКТ-изображение правой коронарной артерии пациентки Н., на представленном изображении страты ранее имплантированного стента хорошо покрыты неоинтимой, страты исследуемого стента не покрыты

### Клинический пример №3

Пациентка Я., 50 лет, с наличием в анамнезе гипертонической болезни, ИБС, перенесенным стентированием ПМЖВ ЛКА по поводу нестабильной стенокардии, госпитализирована в клинику в связи с рецидивом ангинозных болей в грудной клетке. На момент госпитализации на ЭКГ – без очаговых ишемических изменений, тропониновый тест отрицательный. Выставлен диагноз нестабильная стенокардия, выполнена коронарография, по данным которой выявлен 80% стеноз ПМЖВ и субокклюзия устья диагональной ветви ЛКА (рисунок 33). Выполнено стентирование ПМЖВ эверолимус содержащим стентом

с постоянным полимером и бифуркационное стентирование ПМЖВ-ДВ. Процедура прошла без осложнений.

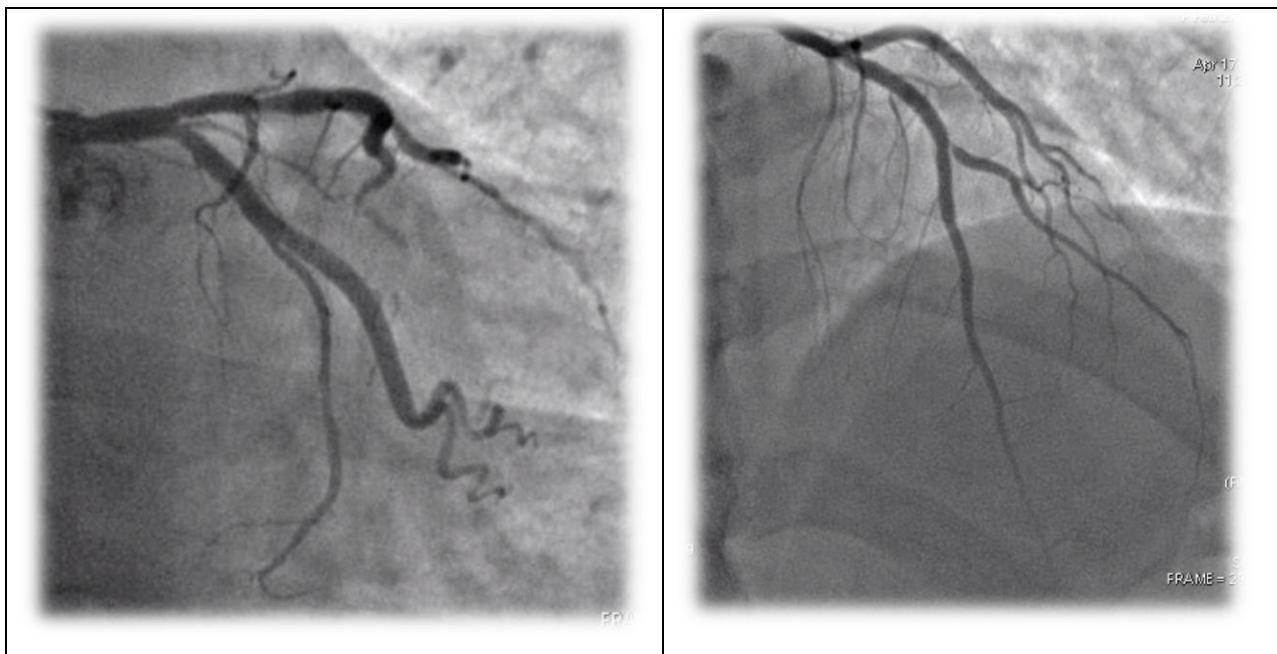


Рисунок 33 – Коронарография пациентки Я. до установки стента в ПМЖВ и ДВ

Через 6 месяцев перед плановой госпитализацией отметила возобновление жалоб на боли в грудной клетке ангинозного характера при минимальной физической нагрузке. Госпитализирована в связи с развитием представления об остром коронарном синдроме без подъема ST. На ЭКГ – ухудшение процессов реполяризации в грудных отведениях. Выполнена коронарография, по результатам которой выявлен рестеноз ранее имплантированного в устье диагональной ветви стента, а также дефект наполнения контрастного препарата в области бифуркации ствола ЛКА (рисунок 34). По данным ОКТ выявлено флоттирующее в просвете ОВ образование, представленное тромботическими массами, фиксированное к страте ранее установленного стента (рисунок 35). После ангиопластики и стентирования ОВ ЛКА данное образование сместилось в просвет ПМЖВ ЛКА. После ангиопластики бифуркации ствола ЛКА удалось фиксировать тромботические массы к стенке сосуда. Данных за инфаркт миокарда получено не было. Интенсифицирована двойная антиагрегантная терапия. В ходе дальнейшего динамического наблюдения – без рецидива болей в грудной клетке.

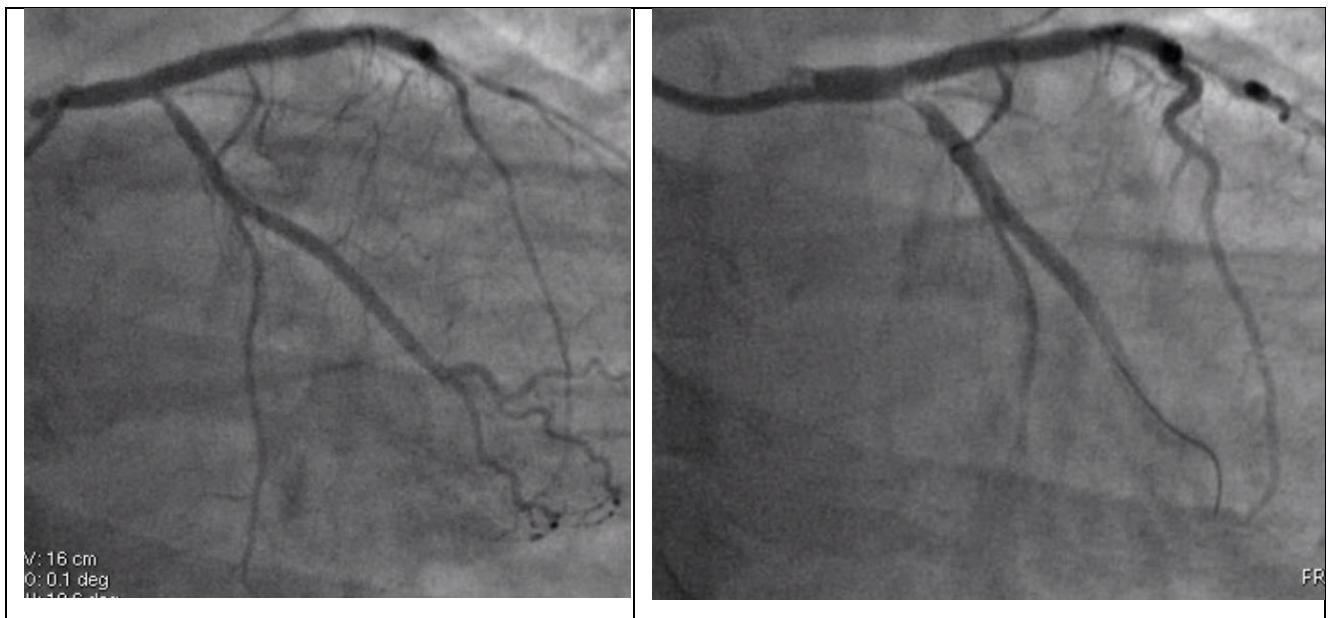
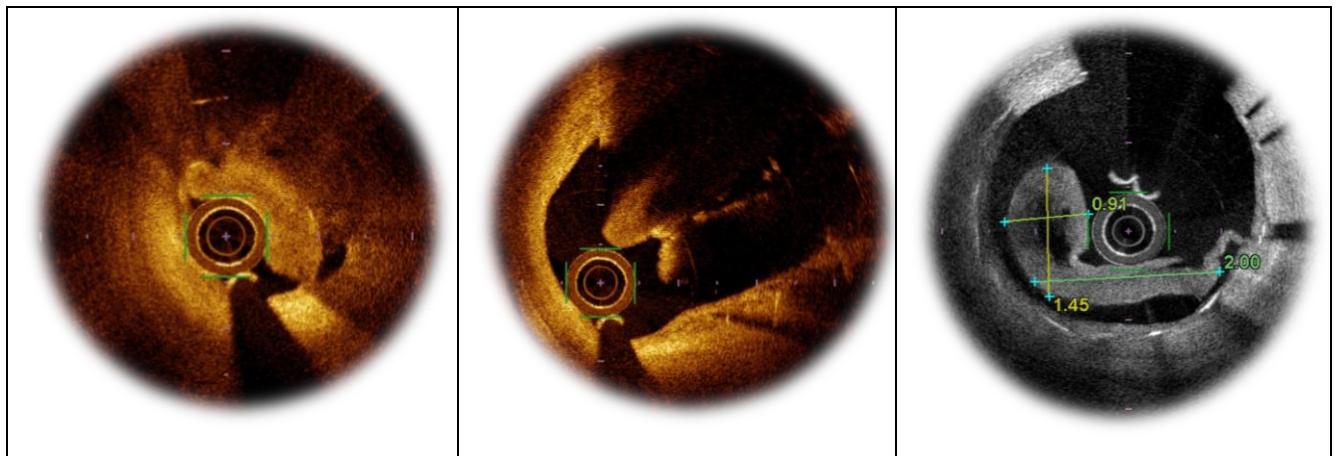


Рисунок 34 – Коронарография пациентки Я. При повторной госпитализации. В устье ОВ ЛКА отмечается сужение просвета сосуда тромботическими массами



Слева – ОКТ-изображение устья огибающей ветви, сужение артерии тромботическими массами смешанного характера. По центру – ОКТ-изображение бифуркации ствола ЛКА, тромботические массы, фиксированные на страту ранее имплантированного стента. Справа – ОКТ изображение ПМЖВ ЛКА после пластики ОВ. Смешанный тромб, фиксированный на тонкой ножке к страте стента в ПМЖВ  $2 \times 1,5$  мм.

Рисунок 35 – ОКТ-изображение коронарных артерий пациентки Я.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST в настоящее время является преобладающим вариантом острого коронарного синдрома. В отличие от группы пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST чаще в анамнезе встречается перенесенный инфаркт миокарда, и, как следствие, перенесенное чрескожное коронарное вмешательство со стентированием коронарных артерий.

Одной из причин повторного острого коронарного синдрома у пациентов с ранее перенесенными чрескожными коронарными вмешательствами является патологическое сосудистое ремоделирование. Частота поздней потери просвета сосуда в зоне предшествовавшего стентирования у пациентов, повторно поступивших в клинику в связи с острым коронарным синдромом, выше у курящих больных, а также после предшествовавшей установки голометаллического стента.

Среди факторов, увеличивающих риск ранних рестенозов в стенте, установленного по поводу острого коронарного синдрома, наиболее значимыми являются сахарный диабет, имплантация нескольких стентов и голометаллических стентов, большая длина стента, малый диаметр стента, сложное стентирование, субклинический тиреотоксикоз. Несмотря на применение эверолимус-покрытых стентов, сохраняется риск развития патологического ремоделирования. Установлено, что факторами риска рестенозов в эверолимус-покрытых стентах являются сахарный диабет, низкий уровень триглицеридов, субклинический тиреотоксикоз и субклинический гипотиреоз.

По данным исследования частота сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, повторное коронарное вмешательство в бассейне артерии с ранее имплантированным стентом) не зависит от типа установленных эверолимус-покрытых стентов.

При использовании стентов с эверолимус-содержащим лекарственным покрытием по данным оптической когерентной томографии через 6 месяцев сохраняются мальпозированные покрытые и непокрытые страты, а также прилежащие к стенке сосуда непокрытые страты стента, вне зависимости от типа установленного стента. При имплантации эверолимус-покрытых стентов с постоянным полимером и толстыми стратами толщина неоинтимы больше, а количество мальпозированных покрытых и непокрытых страт меньше, чем при установке стента с биодеградируемым лекарственным покрытием и тонкими стратами.

Количество непокрытых страт через 6 месяцев после стентирования при использовании эверолимус-покрытых стентов зависит от возраста пациента, показателей липидного обмена, индекса массы миокарда левого желудочка, а индекс заживления, помимо возраста и показателей липидного обмена, зависит от наличия сердечной недостаточности на момент индексного события.

## ВЫВОДЫ

1. Диагноз острого коронарного синдрома подтвержден у 67% больных, поступивших в сосудистый центр г. Санкт-Петербурга, в том числе в 13,3% – с подъемом сегмента ST, а в 86,7% случаев – без подъема сегмента ST. Больных с повторными инфарктами миокарда и ранее перенесших чрескожное коронарное вмешательство было больше среди пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, чем в группе больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST.
2. Частота поздней потери просвета сосуда в зоне стентирования выше у курящих больных и больных с ранее имплантированным голометаллическим стентом, чем у некурящих больных, и больных с ранее имплантированными стентами с лекарственными покрытиями
3. В течение первых 6 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства частота сужения просвета стентированного сосуда составляет от 17% для эверолимус-покрытых стентов до 33% для других типов стентов. Наиболее значимыми факторами, увеличивающими риск ранних рестенозов в стенте являются: сахарный диабет, имплантация нескольких стентов и голометаллических стентов, большая длина стента, малый диаметр стента, сложное стентирование, субклинический тиреотоксикоз; а факторами риска рестенозов в эверолимус-покрытых стентах наряду с сахарным диабетом и субклиническим тиреотоксикозом, являются; низкий уровень триглицеридов и субклинический гипотиреоз.
4. У больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, выявлены признаки патологического сосудистого ремоделирования в зоне имплантации различных типов эверолимус-покрытых стентов: увеличение толщины неоинтимы, сохранение малопозиций (покрытых и непокрытых неоинтимой) и более 6% непокрытых страт.

5. По данным оптической когерентной томографии при имплантации эверолимус-покрытых стентов с постоянным полимером и толстыми стратами толщина неоинтимы больше, а количество мальпозиционных покрытых и непокрытых страт меньше, чем при установке стента с биодеградируемым лекарственным покрытием и тонкими стратами. Индекс заживления, потеря просвета стентированной коронарной артерии не зависят от типа эверолимус-покрытых стентов.
6. Частота сердечно-сосудистых событий: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, повторное коронарное вмешательство в бассейне артерии с ранее имплантированным стентом не зависят от типа установленных эверолимус-покрытых стентов.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Пациентам с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST перед выполнением ЧКВ необходимо определять уровень тиреотропного гормона с целью определения риска сужения просвета стентированной артерии.

Риск повторного коронарного вмешательства после имплантации стентов по поводу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST не зависит от типа установленного эверолимус-покрытого стента.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|         |   |
|---------|---|
| АПФ     | – ангиотензин-превращающий фермент                  |
| ВСУЗИ   | – внутрисосудистое ультразвуковое исследование      |
| Вч      | – высокочувствительный                              |
| ДАТ     | – двойная антиагрегантная терапия                   |
| ДВ      | – диагональная ветвь левой коронарной артерии       |
| ИММ     | – индекс массы миокарда                             |
| ИМТ     | – индекс массы тела                                 |
| КА      | – коэффициент атерогенности                         |
| КАГ     | – коронароангиография                               |
| ЛКА     | – левая коронарная артерия                          |
| НОАК    | – новые оральные антикоагулянты                     |
| ОВ      | – огибающая ветвь левой коронарной артерии          |
| ОКС     | – острый коронарный синдром                         |
| ОКСбпST | – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST |
| ОКСпST  | – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST  |
| ОКТ     | – оптическая когерентная томография                 |
| ОНМК    | – острое нарушение мозгового кровообращения         |
| ПКА     | – правая коронарная артерия                         |
| ПМЖВ    | – передняя межжелудочковая ветвь                    |
| СКФ     | – скорость клубочковой фильтрации                   |
| ТЭЖ     | – толщина эпикардиального жира                      |
| ХСЛПВП  | – холестерин липопротеинов высокой плотности        |
| ХСЛПНП  | – холестерин липопротеинов низкой плотности         |
| ХСЛПОНП | – холестерин липопротеинов очень низкой плотности   |
| ХСН     | – хроническая сердечная недостаточность             |
| ЧКВ     | – чрескожное коронарное вмешательство               |
| BMS     | – bare metal stent – голометаллический стент        |

- CRUSADE – шкала оценки риска кровотечений в период госпитализации у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST
- DAPT – шкала оценки риска ишемических осложнений через год после острого коронарного синдрома без подъема ST
- DES – drug-eluted stent – стент с лекарственным покрытием
- GRACE – шкала стратификации риска пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST
- HS – healing score – «индекс заживления»
- PRECISE-DAPT – шкала оценки риска кровотечений после острого коронарного синдрома
- SYNTAX – Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery – шкала оценки анатомически сложных поражений коронарных артерий

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вершинина, Е.О. Отдаленные исходы плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях / Е.О. Вершинина, А.Н. Репин // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 7. – С. 5-13.
2. Дифференциальная диагностика стенокардии у пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом острый коронарный синдром / Е.Р. Багаутдинова, Р.М. Муратов, Ш.З. Загидуллин [и др.] // Мед. вестн. Башкортостана. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 16-19.
3. Дыгай, А.М. К вопросу об антитромбоцитарном покрытии коронарных стентов / А.М. Дыгай // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 22-29.
4. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего / С.Ю. Марцевич, М.Л. Гинзбург, Н.П. Кутишенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 89-93.
5. Комков, А.А. Неоатеросклероз в стенте / А.А. Комков, В.П. Мазаев, С. Рязанова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 6. – С. 626-633.
6. Куликов, В.А. Фремингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза / В.А. Куликов // Вестн. Витебского гос-го мед. ун-та. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 16-24.
7. Лупанов, В.П. Реальная ли угроза позднего тромбоза стента с лекарственным покрытием? Сравнение стентов с лекарственным покрытием. Фокус на эверолимус / В.П. Лупанов, А.Н. Самко, Г.Н. Бакашвили // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 80-91.
8. Метелица, В.И. Эпидемиология и профилактика ишемической болезни сердца / В.И. Метелица, Н.А. Мазур. – Москва: Медицина, 1976. – 168 с.

9. Механизмы развития рестеноза в стене коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца / Н.М. Абдужамалова, М.Р. Кабардиева, Е.В. Меркулов [и др.] // Кардиологический вестн. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 100-103.
10. Оптическая когерентная томография в оценке состояния коронарных стентов / Д.А. Асадов, О.Е. Сухоруков, Д.С. Куртасов [и др.] // Международный журн. интервенционной кардиоангиологии. – 2014. – Т. 37. – С. 32-36.
11. Плеханова, О.С. Механизмы ремоделирования артерий после их повреждения / О.С. Плеханова, Е.В. Парфенова, В.А. Ткачук // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 7. – С. 63-77.
12. Подходы к диагностике и лечению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в российских стационарах. Результаты регистра РЕКОРД-3 / О.Л. Барбара, В.В. Каштап, И.С. Быкова [и др.] // Сиб. мед. журн. – 2017. – Т. 32, № 3. – С. 88-94.
13. 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.] // Рос. кардиол. журн. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 54-59.
14. Прогнозирование тромбоза коронарного стента в раннем послеоперационном периоде / В.В. Плечев, Р.Ю. Рисберг, И.В. Бузаев [и др.] // Вестн. современной клин. мед. – 2018. – Т. 11, № 2. – С. 24-28.
15. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: что изменилось за прошедшие годы в «Портрете» больного и ближайших исходах заболевания в сравнении с регистром ЛИС-1 / С.Ю. Марцевич, Ю.В. Семенова, Н.П. Кутищенко [и др.] // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 63-68.
16. Результаты стентирования ствола левой коронарной артерии у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца с использованием стентов с биодеградируемым и постоянным полимерами / Р.У. Ибрагимов,

- А.Г. Бадоян, Д.А. Хелимский [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 49-55.
17. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R.M. Lang, M.B. Richard, B. Devereux [et al.] // Рос. кардиол. журн. – 2012. – № 3, прил. – 28 с.
18. Рестенозы после стентирования коронарных артерий: факторы риска возникновения, потенциальные возможности профилактики, способы устранения / Д.В. Шамес, А.С. Галявич, З.М. Галеева [и др.] // Неотложная кардиология. – 2017. – Т. 3. – С. 38-46.
19. Роль генетических факторов в механизмах развития ремоделирования коронарных артерий после имплантации стентов / С.И. Винтизенко, Л.М. Огородова, К.Ю. Рукин [и др.] // Бюл. Сиб. медицины. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 102-110.
20. Руда, М.Я. О системе лечения больных с острым коронарным синдромом / М.Я. Руда // Кардиологический вестн. – 2006. – Т. 1, № 2. – С. 5-9.
21. Сравнительный анализ эндотелиального покрытия эверолимус-выделяющих стентов Synergy с биодеградируемым покрытием и Xience с постоянным полимером с помощью оптической когерентной томографии через 3 месяца после чрескожного коронарного вмешательства на стволе левой коронарной артерии / Р.У. Ибрагимов, А.Г. Бадоян, О.В.Крестьянинов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 59-66.
22. Субклинический гипотиреоз-новый фактор сердечно-сосудистого риска / А.Р. Волкова, С.В. Дора, О.А. Беркович [и др.] // Терапия. – 2016. – Т. 6, № 10. – С. 23-28.
23. Фадеев, В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению субклинического тиреотоксикоза / В.В. Фадеев // Клин. и эксперим. тиреоидология. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 11-15.

24. Факторы риска рестеноза коронарных артерий после стентирования у женщин с ожирением в период менопаузы / Е.С. Осипова, Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова [и др.] // Рос. кардиол. журн. – 2018. – Т. 23, № 5. – С. 34-39.
25. Чазов, Е.И. Оказание медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в рамках программы создания региональных и первичных сосудистых центров в Российской Федерации / Е.И. Чазов, С.А. Бойцов // Кардиологический вестн. – 2008. – Т. III, № 2. – С. 5-11.
26. Шальнова, С.А. Тренды смертности от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований у российских мужчин и женщин 2000-2016 гг. / С.А. Шальнова, О.М. Драпкина // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 1. – С. 77-83.
27. Эрлих, А.Д. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур / А.Д. Эрлих // Кардиология. – 2010. – № 7. – С. 8-14.
28. Эрлих, А.Д. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST в практике российских стационаров: сравнительные данные регистров Рекорд-2 и Рекорд / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 10. – С. 10-16.
29. Эрлих, А.Д. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский // Кардиология. – 2009. – Т. 49, № 7-8. – С. 4-12.
30. Эрлих, А.Д. Связь степени поражения коронарного русла и особенностей стентирования с краткосрочными и отдаленными исходами у пациентов с острым коронарным синдромом (данные регистра РЕКОРД-3) / А.Д. Эрлих // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 5. – С. 5-12.
31. Эрлих, А.Д. Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара / А.Д. Эрлих, Н.А. Грацианский // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 4. – С. 16-24.

32. Acute coronary syndrome is a common clinical presentation of in-stent restenosis / D.L. Walters, S.A. Harding, C.R. Walsh [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 89, № 5. – P. 491-494.
33. 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. – Vol. 98, № 6. – P. 729-733.
34. Aging exacerbates negative remodeling and impairs endothelial regeneration after balloon injury / D. Torella, D. Leosco, C. Indolfi [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiology. – 2004. – Vol. 287, № 6. – P. 2850-2860.
35. Angiography alone versus angiography plus optical coherence tomography to guide decision-making during percutaneous coronary intervention: the Centro per la Lotta contro l'Infarto-Optimisation of Percutaneous Coronary Intervention (CLI-OPCI) study / F. Prati, L. Di Vito, G. Biondi-Zocca [et al.] // EuroIntervention. – 2012. – Vol. 8, № 7. – P. 823-829.
36. Arterial healing following primary PCI using the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold (Absorb BVS) versus the durable polymer everolimus-eluting metallic stent (XIENCE) in patients with acute ST-elevation myocardial infarction / L. Räber, Y. Onuma, S. Brugaletta [et al.] // EuroIntervention. – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 482-489.
37. Bennett, J. A novel platinum chromium everolimus-eluting stent for the treatment of coronary artery disease / J. Bennett, C. Dubois // Biol. Targets Therapy. – 2013. – Vol. 7. – P. 149-159.
38. Byrne, R.A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grünzig Lecture ESC 2014 / R.A. Byrne, M. Joner, A. Kastrati // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36, № 47. – P. 3320-3331.
39. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update / M. Nichols, N. Townsend, P. Scarborough [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 42, № 35. – P. 2950-2959.

40. Characterization of human atherosclerosis by optical coherence tomography / H. Yabushita, B.E. Bouma, S.L. Houser [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 13. – P. 1640-1645.
41. Characterization of in vivo poly(dl-lactic-co-glycolic acid) bioabsorption from a drug-eluting stent / Y.-L. Chen, A. Foss, M. Eppihimer [et al.] // EuroIntervention. – 2012. – Vol. 8. – P. 43.
42. Chesnutt, J.K.W. Computational simulation of platelet interactions in the initiation of stent thrombosis due to stent malapposition / J.K.W. Chesnutt, H.C. Han // Physical Biol. – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 016001.
43. Chieffo, A. Drug eluting stents: Focus on Cypher<sup>TM</sup> sirolimus-eluting coronary stents in the treatment of patients with bifurcation lesions / A. Chieffo, T.C. Aranzulla, A. Colombo // Vascular Health Risk Management. – 2007. – Vol. 3, № 4. – P. 441-451.
44. Classification of mechanisms of strut malapposition after angiographically optimized stent implantation: An optical coherence tomography study / M. Agrawal, A. Hakeem, Z. Ahmed [et al.] // Cathet. Cardiovasc. Interv. – 2017. – Vol. 90, № 2. – P. 225-232.
45. 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.L. Biondi-Zocca [et al.] // Am. Heart J. – 2006. – Vol. 151, № 3. – P. 682-689.
46. Clinical outcomes of patients with hypothyroidism undergoing percutaneous coronary intervention / M. Zhang, J.D. Sara, Y. Matsuzawa [et al.] // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 37, № 26. – P. 2055-2065.
47. Clinical outcomes to 4 years in patients implanted with bioabsorbable polymer SYNERGY versus permanent polymer everolimus-eluting stents: The EVOLVE II randomized trial / R. Jobe, S. Windecker, A. Loli [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2018. – Vol. 71, № 11. – P. A1018.
48. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial /

- G.W. Stone, S.G. Ellis, L. Cannon [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 294, № 10. – P. 1215-1223.
49. Comparison of neointimal coverage of sirolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents using optical coherence tomography at 9 months after implantation / J.S. Kim, J.S. Kim, T.H. Kim [et al.] // Circulation J. – 2010. – Vol. 74, № 2. – P. 320-326.
50. Comparison of the SYNERGY with the PROMUS (XIENCE V) and bare metal and polymer-only Element control stents in porcine coronary arteries / G.J. Wilson, B.A. Huibregtse, D.E. Pennington [et al.] // EuroIntervention. – 2012. – Vol. 8, № 2. – P. 250-257.
51. Comparison of 3 biodegradable polymer and durable polymer-based drug-eluting stents in all-comers (BIO-RESORT): rationale and study design of the randomized TWENTE III multicenter trial / M.K. Lam, H. Sen, K. Tandjung [et al.] // Am. Heart J. – 2014. – Vol. 167, № 4. – P. 445-451.
52. Comparisons of baseline demographics, clinical presentation, and long-term outcome among patients with early, late, and very late stent thrombosis of sirolimus-eluting stents: Observations from the Registry of Stent Thrombosis for Review and Reevaluation / T. Kimura, T. Morimoto, K. Kozuma [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 122, № 1. – P. 52-61.
53. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies / E. Regar, T. Akasaka, T. Adriaenssens [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 59. – P. 1058-1072.
54. Conservatively managed patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome are undertreated with indicated medicines / E. Candela, F. Marín, J.M. Rivera-Caravaca [et al.] // PloS one. – 2018. – Vol. 13, № 11. – P. e0208069.
55. Correlation of serum glutamyl transferase (GGT) and C-reactive protein (CRP) with angiogenesis and inflammation in patients with in-stent restenosis after PCI / J.N. Wei, R.H. Yang, Y.J. Wang [et al.] // J. Hainan Med. Univer. – 2017. – Vol. 23, № 10. – P. 46-50.

56. Curcio, A. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting / A. Curcio, D. Torella, C. Indolfi // *Circulation J.* – 2011. – Vol. 75, № 6. – P. 1287-1296.
57. Delayed coverage in malapposed and side-branch struts with respect to well-apposed struts in drug-eluting stents: in vivo assessment with optical coherence tomography / J.L. Gutiérrez-Chico, E. Regar, E. Nüesch [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, № 5. – P. 612-623.
58. Difference in statin effects on neointimal coverage after implantation of drug-eluting stents / H. Yamamoto, S. Ikuta, K. Kobuke [et al.] // *Coronary Artery Dis.* – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. 290-295.
59. Differential benefit of statin in secondary prevention of acute myocardial infarction according to the level of triglyceride and high density lipoprotein cholesterol / K.H. Kim, C.H. Kim, M.H. Jeong [et al.] // *Korean Circ. J.* – 2016. – Vol. 46, № 3. – P. 324-334.
60. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study / J. Daemen, P. Wenaweser, K. Tsuchida [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369, № 9562. – P. 667-678.
61. Effect of high-dose statin therapy on drug-eluting stent strut coverage / J.S. Kim, J.H. Kim, D.H. Shin [et al.] // *Arteriosclerosis Thromb. Vascular Biol.* – 2015. – Vol. 35, № 11. – P. 2460-2467.
62. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI randomized clinical trial / O. Berwanger, E.V. Santucci, I. de Andrade Jesuíno [et al.] // *Jama*. – 2018. – Vol. 319, № 13. – P. 1331-1340.
63. Effect of 1-Month Dual Antiplatelet Therapy Followed by Clopidogrel vs 12-Month Dual Antiplatelet Therapy on Cardiovascular and Bleeding Events in Patients Receiving PCI: The STOPDAPT-2 Randomized Clinical Trial / H. Watanabe, T. Domei, T. Morimoto [et al.] // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321, № 24. – P. 2414-2427.

64. Effects of hyperthyroidism on coronary artery disease: a computed tomography angiography study / C. Beyer, F. Plank, G. Friedrich [et al.] // Canadian J. Cardiol. – 2017. – Vol. 33, № 10. – P. 1327-1334.
65. Efficacy and safety of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent: the EVOLVE II Randomized Trial / D.J. Kereiakes, I.T. Meredith, S. Windecker [et al.] // Circulation: Cardiovasc. Interv. – 2015. – Vol. 8, № 4. – P. 1-8.
66. Eosinophilic infiltration in restenotic tissue following coronary stent implantation / S.Z. Rittersma, M. Meuwissen, C.M. van der Loos [et al.] // Atherosclerosis. – 2006. – Vol. 184, № 1. – P. 157-162.
67. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome / F. Sanchis-Gomar, C. Perez-Quilis, R. Leischik [et al.] // Ann. Translational Med. – 2016. – Vol. 4, № 13. – P. 1-12.
68. Everolimus-eluting biodegradable polymer versus everolimus-eluting durable polymer stent for coronary revascularization in routine clinical practice / C. Zanchin, Y. Ueki, T. Zanchin [et al.] // JACC: Cardiovasc. Interv. – 2019. – Vol. 12, № 17. – P. 1665-1675.
69. Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting stent thrombosis: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging / G. Guagliumi, V. Sirbu, G. Musumeci [et al.] // JACC: Cardiovasc. Interv. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 12-20.
70. Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis / F. Prati, E. Regar, G.S. Mintz [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 31, № 4. – P. 401-415.
71. Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures / F. Prati, G. Guagliumi, G.S. Mintz [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, № 20. – P. 2513-2520.

72. 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.] // Int. Med. J. Experimental Clin. Res. – 2019. – Vol. 25. – P. 240-247.
73. Final 5-year follow-up of a randomized controlled trial of everolimus-and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization in daily practice: the COMPARE trial / P.C. Smits, G.J. Vlachojannis, E.P. McFadden [et al.] // JACC: Cardiovasc. Interv. – 2015. – Vol. 8, № 9. – P. 1157-1165.
74. Finn, A.V. Neoatherosclerosis: a culprit in very late stent thrombosis / A.V. Finn, F. Otsuka // Circulation: Cardiovasc. Interv. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 6-9.
75. Gaspardone, A. Coronary stenting and inflammation / A. Gaspardone, F. Versaci // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 96, № 12. – P. 65-70.
76. Gender and the extent of coronary atherosclerosis, plaque composition, and clinical outcomes in acute coronary syndromes / A.J. Lansky, V.G. Ng, A. Maehara [et al.] // JACC: Cardiovasc. Imag. – 2012. – Vol. 5, № 3S. – P. S62-S72.
77. Gender differences in therapeutic recommendation after diagnostic coronary angiography: insights from the Coronary Angiography and PCI Registry of the German Society of Cardiology / T. Heer, M. Hochadel, K. Schmidt [et al.] // Clin. Res. Cardiol. – 2015. – Vol. 104, № 6. – P. 507-517.
78. Gruentzig, A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis / A. Gruentzig // Lancet. – 1978. – Vol. 263, № 1. – P. 950-952.
79. Healing score of the Xinsorb scaffold in the treatment of de novo lesions: 6-month imaging outcomes / X. Lv, L. Shen, Y. Wu [et al.] // Int. J. Cardiovasc. Imag. – 2018. – Vol. 34, № 7. – P. 1009-1016.
80. Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium / J. Riegger, R.A. Byrne, M. Joner [et al.] // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 37, № 19. – P. 1538-1549.

81. Histopathological findings of new in-stent lesions developed beyond five years / K. Hasegawa, H. Tamai, E. Kyo [et al.] // Cathet. Cardiovasc. Interv. – 2006. – Vol. 68, № 4. – P. 554-558.
82. Human autopsy study of drug-eluting stents restenosis: histomorphological predictors and neointimal characteristics / M. Nakano, F. Otsuka, K. Yahagi [et al.] // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34, № 42. – P. 3304-3313.
83. IDES-ACS Trial: comparison of titanium-nitride-oxide coated bio-active-stent to the drug (everolimus)-eluting stent in acute coronary syndrome. Study design and objectives / E.B. Colkesen, F.D. Eefting, B.J. Rensing [et al.] // Minerva Cardioangiologica. – 2015. – Vol. 63, № 1. – P. 21-29.
84. Im, E. Drug-eluting stents to prevent stent thrombosis and restenosis / E. Im, M.K. Hong // Exp. Rev. Cardiovasc. Therapy. – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 87-104.
85. Imaging of coronary artery microstructure (in vitro) with optical coherence tomography / M.E. Brezinski, G.J. Tearney, B.E. Bouma [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 77, № 1. – P. 92-93.
86. Impact of age on stent strut coverage and neointimal remodeling as assessed by optical coherence tomography / Z. Han, L. Feng, H. Du [et al.] // Medicine. – 2015. – Vol. 94, № 50. – P. 1-7.
87. Impact of free thyroxine levels and other clinical factors on bare metal stent restenosis / U. Canpolat, O. Turak, F. Özcan [et al.] // Archiv. Endocrinol. Metabolism. – 2017. – Vol. 61, № 2. – P. 130-136.
88. Impact of statin treatment on strut coverage after drug-eluting stent implantation / Y. Suh, B.K. Kim, D.H. Shin [et al.] // Yonsei Med. J. – 2015. – Vol. 56, № 1. – P. 45-52.
89. Impact of subclinical hypothyroidism on clinical outcomes following percutaneous coronary intervention / Y. Lee, Y.H. Lim, J.H. Shin [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2018. – Vol. 253. – P. 155-160.
90. Impact of vessel size on angiographic and clinical outcomes of revascularization with biolimus-eluting stent with biodegradable polymer and sirolimus-eluting stent with durable polymer: the LEADERS trial substudy / J.J. Wykrzykowska,

- P.W. Serruys, Y. Onuma [et al.] // JACC: Cardiovasc. Interv. – 2009. – Vol. 2, № 9. – P. 861-870.
91. In vivo comparison between optical coherence tomography and intravascular ultrasound for detecting small degrees of in-stent neointima after stent implantation / Y. Suzuki, F. Ikeno, T. Koizumi [et al.] // JACC: Cardiovasc. Interv. – 2008. – Vol. 1, № 2. – P. 168-173.
  92. Index matching to improve optical coherence tomography imaging through blood / M. Brezinski, K. Saunders, C. Jesser [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103, № 15. – P. 1999-2003.
  93. Inflammatory Growth Factors and In-Stent Restenosis: Effect of Cytokines and Growth Factors / M. Maleknia, N. Ansari, H. Haybar [et al.] // SN Comprehensive Clin. Med. – 2020. – Vol. 2. – P. 397-407.
  94. Influence of postprandial triglyceride-rich lipoproteins on lipid-mediated gene expression in smooth muscle cells of the human coronary artery / B. Bermúdez, S. López, Y. Pacheco [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2008. – Vol. 79, № 2. – P. 294-303.
  95. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia / R. Kornowski, M.K. Hong, F.O. Tio [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 31, № 1. – P. 224-230.
  96. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era / G.D. Dangas, B.E. Claessen, A. Caixeta [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56, № 23. – P. 1897-1907.
  97. 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.] // Anatolian J. Cardiol. – 2020. – Vol. 23, № 1. – P. 28-34.
  98. Intravascular stents to prevent occlusion and re-stenosis after transluminal angioplasty / U. Sigwart, J. Puel, V. Mirkovitch [et al.] // N. Eng. J. Med. – 1987. – Vol. 316, № 12. – P. 701-706.

99. Kiramijyan, S. The benefits of drug-eluting stents in the treatment of coronary artery disease / S. Kiramijyan, M.W. Liu // Res. Rep. Clin. Cardiol. – 2016. – Vol. 7. – P. 9-25.
100. Kounis, N.G. Coronary stents, hypersensitivity reactions, and the Kounis syndrome / N.G. Kounis, G. Hahalis, T.C. Theoharides // J. Int. Cardiol. – 2007. – Vol. 20, № 5. – P. 314-323.
101. Latest on the pathology of drug-eluting stents / E. Ladich, M. Vorpahl, M. Nakano [et al.] // Int. Cardiol. – 2009. – Vol. 1, № 2. – P. 165-174.
102. Lahmann, A.L. In-Stent Restenosis: Chasing Our Tails in Search of a Solution / A.L. Lahmann, M. Joner // JACC: Basic to Translational Science. – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 12-14.
103. Lee, D.H. The newest generation of drug-eluting stents and beyond / D.H. Lee, J.M. de la Torre Hernandez // Eur. Cardiol. Rev. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. 54-59.
104. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? / R. Virmani, G. Guagliumi, A. Farb [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109, № 6. – P. 701-705.
105. Long-term clinical outcomes after everolimus-and sirolimus-eluting coronary stent implantation: final 3-year follow-up of the Randomized Evaluation of Sirolimus-Eluting Versus Everolimus-Eluting Stent Trial / H. Shiomi, K. Kozuma, T. Morimoto [et al.] // Circulation: Cardiovasc. Interv. – 2014. – Vol. 7, № 3. – P. 343-354.
106. Long-term comparison of everolimus-and sirolimus-eluting stents in patients with acute coronary syndromes / B. Kalesan, G.C. Stefanini, L. Räber [et al.] // Comparative Study. – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 145-154.
107. Low admission triglyceride and mortality in acute coronary syndrome patients / O.A. Khawaja, H. Hatahet, J. Cavalcante [et al.] // Cardiology J. – 2011. – Vol. 18, № 3. – P. 297-303.
108. Lower serum triglyceride level is a risk factor for in-hospital and late major adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated

- with primary percutaneous coronary intervention-a cohort study / Y.T. Cheng, T.J. Liu, H.C. Lai [et al.] // BMC Cardiovasc. Dis. – 2014. – Vol. 14, №1. – P. 143.
109. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) / K.A.A. Fox, S.G. Goodman, W. Klein [et al.] // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23, № 15. – P. 1177-1189.
110. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate–eluting polymer stent system in humans / R. Virmani, F. Liistro, G. Stankovic [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106, № 21. – P. 2649-2651.
111. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry / G. Souteyrand, N. Amabile, L. Mangin [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 15. – P. 1208-1216.
112. Mechanisms of very late bioresorbable scaffold thrombosis: The INVEST registry / K. Yamaji, Y. Ueki, G. Souteyrand [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – Vol. 70, № 19. – P. 2330-2344.
113. Mechanisms of very late drug-eluting stent thrombosis assessed by optical coherence tomography / M. Taniwaki, M.D. Radu, S. Zaugg [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol. 133, № 7. – P. 650-660.
114. Nakamura, K. Pathology of endovascular stents / K. Nakamura, J.H. Keating, E.R. Edelman // Int. Cardiol. Clin. – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 391-403.
115. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment / F. Otsuka, R.A. Byrne, K. Yahagi [et al.] // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36, № 32. – P. 2147-2159.
116. Neointimal healing [Electronic resource]. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=neointimal+healing>
117. Novel drug-eluting stents for coronary revascularization / B.D. Gogas, M. McDaniel, H. Samady [et al.] // Trends Cardiovasc. Med. – 2014. – Vol. 24, № 7. – P. 305-313.

118. Objectives and Design of the Russian Acute Coronary Syndrome Registry (RusACSR) / V.I. Gridnev, A.R. Kiselev, O.M. Posnenkova [et al.] // Clin. Cardiol. – 2016. – Vol. 39, № 1. – P. 1-8.
119. OCT compared with IVUS in a coronary lesion assessment: the OPUS-CLASS study / T. Kubo, T. Akasaka, J. Shite [et al.] // JACC: Cardiovasc. Imag. – 2013. – Vol. 6, № 10. – P. 1095-1104.
120. One step forward and two steps back with drug-eluting-stents: from preventing restenosis to causing late thrombosis and nouveau atherosclerosis / G. Nakazawa, M. Vorpahl, A.V. Finn [et al.] // JACC. Cardiovasc. Imag. – 2009. – Vol. 2, № 5. – P. 625-628.
121. Optical coherence tomographic analysis of in-stent neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation / S.J. Kang, G.S. Mintz, T. Akasaka [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 123, № 25. – P. 2954-2963.
122. Optical coherence tomography and histopathology assessment after implantation of first-and second-generation drug-eluting stents in a porcine coronary model / N. Hiranuma, T. Shinke, G. Nakazawa [et al.] // Circulation J. – 2014. – Vol. 78, № 11. – P. 2665-2673.
123. Optical coherence tomography / D. Huang, E.A. Swanson, C.P. Lin [et al.] // Science. – 1991. – Vol. 254, № 5035. – P. 1178-1181.
124. Optical coherence tomography derived cut-off value of uncovered stent struts to predict adverse clinical outcomes after drug-eluting stent implantation / H. Won, D.H. Shin, B.K. Kim [et al.] // Int. J. Cardiovasc. Imag. – 2013. – Vol. 29, № 6. – P. 1255-1263.
125. Optical coherence tomography findings in patients with coronary stent thrombosis: a report of the PRESTIGE Consortium (Prevention of Late Stent Thrombosis by an Interdisciplinary Global European Effort) / T. Adriaenssens, M. Jone, T.C. Godschalk [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 136, № 11. – P. 1007-1021.
126. Optical coherence tomography to optimize results of percutaneous coronary intervention in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: results

- of the multicenter, randomized DOCTORS study / N. Meneveau, G. Souteyrand, P. Motreff [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol. 134, № 13. – P. 906-917.
127. Otsuki, S. Drug-eluting stents and acute myocardial infarction: A lethal combination or friends? / S. Otsuki, M. Sabaté // World J. Cardiol. – 2014. – Vol. 6, № 9. – P. 929-938.
128. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis / C. Stettler, S. Wandel, S. Allemann [et al.] // Lancet. – 2007. – Vol. 370, № 9591. – P. 937-948.
129. Outcomes in Patients Treated With Thin-Strut, Very Thin-Strut, or Ultrathin-Strut Drug-Eluting Stents in Small Coronary Vessels: A Prespecified Analysis of the Randomized BIO-RESORT Trial / R.A. Buiten, E.H. Ploumen, P. Zocca [et al.] // JAMA Cardiol. – 2019. – Vol. 4, № 7. – P. 659-669.
130. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients / A. Dibra, A. Kastrati, J. Mehilli [et al.] // N Eng. J. Med. – 2005. – Vol. 353, № 7. – P. 663-670.
131. Patel, V.N. In-Stent Restenosis: Is Low Shear Stress to Blame? / V.N. Patel, A. Angbohang, L. Zeng // J. Cardiol. Clinical Res. – 2017. – Vol. 5. – P. 1106-1111.
132. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization / A.V. Finn, G. Nakazawa, J. Newell [et al.] // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 2435-2441.
133. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk / M. Joner, A.V. Finn, A. Farb [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48, № 1. – P. 193-202.
134. Pedoe, H.T. Uses of coronary heart attack registers / H.T. Pedoe // Heart. – 1978. – Vol. 40, № 5. – P. 510-515.
135. Pleva, L. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review / L. Pleva, P. Kukla, O. Hlinomaz // J. Geriatric Cardiol. : JGC. – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 173.

136. Porcine coronary imaging in vivo by optical coherence tomography / G. Tearney, I. Jang, D. Kang [et al.] // *Acta Cardiologica*. – 2000. – Vol. 55, № 4. – P. 233-237.
137. Predictive factors of restenosis after multivessel percutaneous transluminal coronary angioplasty / C. Le Feuvre, R. Bonan, J. Lespkrance [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1994. – Vol. 73, № 12. – P. 840-844.
138. Predictors of in-stent restenosis in coronary heart disease patients complicating with diabetes mellitus within 2 years after drug-eluting stents implantation / J. Chen, Y. Chen, F. Tian [et al.] // *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*. – 2014. – Vol. 42, № 1. – P. 14-18.
139. Predictors of stent thrombosis and their implications for clinical practice / T. Gori, A. Polimeni, C. Indolfi [et al.] // *Nature Rev. Cardiol.* – 2018. – Vol. 16, № 4. – P. 243-256.
140. Primary endpoint results of the EVOLVE trial: a randomized evaluation of a novel bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent / I.T. Meredith, S. Verheye, C.L. Dubois [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59, № 15. – P. 1362-1370.
141. Qualitative assessment of neointimal tissue after drug-eluting stent implantation: comparison between follow-up optical coherence tomography and intravascular ultrasound / S.W. Kwon, B.K. Kim, T.H. Kim [et al.] // *Am. Heart J.* – 2011. – Vol. 161, № 2. – P. 367-372.
142. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes / Grace Investigators // *Am. Heart J.* – 2001. – Vol. 141, № 2. – P. 190-199.
143. Restenosis, stent thrombosis, and bleeding complications: navigating between Scylla and Charybdis / J. Torrado, L. Buckley, A. Durán [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71 № 15. – P. 1676-1695.
144. Role of oxidative stress in the process of vascular remodeling following coronary revascularization / G. Gallo, G. Pierelli, M. Forte [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2018. – Vol. 268. – P. 27-33.

145. Safety and efficacy of a bioabsorbable polymer-coated, everolimus-eluting coronary stent in patients with diabetes: the EVOLVE II diabetes substudy / D.J. Kereiakes, I.T. Meredith, M. Masotti [et al.] // EuroIntervention. – 2017. – Vol. 12, № 16. – P. 1987-1994.
146. Safety and efficacy of sirolimus-and paclitaxel-eluting coronary stents / G.W. Stone, J.W. Moses, S.G. Ellis [et al.] // N Eng. J. Med. – 2007. – Vol. 356, № 10. – P. 998-1008.
147. Safety and feasibility of frequency domain optical coherence tomography to guide decision making in percutaneous coronary intervention / F. Imola, M.T. Mallus, V. Ramazzotti [et al.] // EuroIntervention. – 2010. – Vol. 6, № 5. – P. 575-581.
148. Scott, N.A. Restenosis following implantation of bare metal coronary stents: pathophysiology and pathways involved in the vascular response to injury / N.A. Scott // Advanc. Drug Del. Rev. – 2006. – Vol. 58, № 3. – P. 358-376.
149. Serial optical frequency domain imaging in STEMI patients: the follow-up report of TROFI study / H.M. García-García, T. Muramatsu, S. Nakatani [et al.] // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2014. – Vol. 15, № 9. – P. 987-995.
150. Shi, N. Smooth Muscle Cells in Vascular Remodeling / N. Shi, X. Mei, S.Y. Chen // Arteriosclerosis Thromb. Vascular Biol. – 2019. – Vol. 39, № 12. – P. 247-252.
151. Shreenivas, S.S. Evolution of the SYNERGY bioresorbable polymer metallic coronary stent / S.S. Shreenivas, D.J. Kereiakes // Future Cardiol. – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 307-317.
152. Stent thrombosis: a clinical perspective / B.E. Claessen, J.P. Henriques, F. Jaffer [et al.] // JACC: Cardiovasc. Interv. – 2014. – Vol. 7, № 10. – P. 1081-1092.
153. Stent thrombosis with drug-eluting stents and bioresorbable scaffolds: evidence from a network meta-analysis of 147 trials / S.H. Kang, I.H. Chae, J.J. Park [et al.] // JACC: Cardiovasc. Interv. – 2016. – Vol. 9, № 12. – P. 1203-1212.
154. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality / T.H. Collet, J. Gussekloo, D.C. Bauer [et al.] // Archiv. Int. Med. – 2012. – Vol. 172, № 10. – P. 799-809.

155. Thakkar, A.S. Revolution of drug-eluting coronary stents: an analysis of market leaders / A.S. Thakkar, B.A. Dave // Eur. Med. J. – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 114-125.
156. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants: bare-metal and drug-eluting stents / G. Nakazawa, F. Otsuka, M. Nakano [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57, № 11. – P. 1314-1322.
157. The perfect drug-eluting stent / T.A. Fischell, D. Dishmon, A. Elhaddi [et al.] // Cardiac. Interv. Today. – 2009. – Vol. 7. – P. 29-36.
158. The Pt-Cr everolimus-eluting stent with bioabsorbable polymer in the treatment of patients with acute coronary syndromes. Results from the SYNERGY ACS registry / M. Jose, R. Moreno, N. Gonzalo [et al.] // Cardiovasc. Revascularization Med. – 2018. – Vol. 20, № 8. – P. 705-710.
159. The relationship between eosinophil and in-stent restenosis in ACS patients / Y. Shi, Z. Zhong, Z. Yang [et al.] // J. Practical Med. – 2015. – Vol. 31, № 22. – P. 3701-3704.
160. The XIENCE nano™ everolimus eluting coronary stent system for the treatment of small coronary arteries: The SPIRIT small vessel trial / L.A. Cannon, D. Simon, D. Kereiakes [et al.] // Cathet. Cardiovasc. Interv. – 2012. – Vol. 80, № 4. – P. 546-553.
161. Three-year results comparing platinum-chromium PROMUS element and cobalt-chromium XIENCE V everolimus-eluting stents in de novo coronary artery narrowing (from the PLATINUM Trial) / I.T. Meredith, P.S. Teirstein, A. Bouchard [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 113, № 7. – P. 1117-1123.
162. Thyroid hormone and angiogenesis / M.K. Luidens, S.A. Mousa, F.B. Davis [et al.] // Vascular Pharmacol. – 2010. – Vol. 52, № 3-4. – P. 142-145.
163. Thyroid hormone promotes remodeling of coronary resistance vessels / O.V. Savinova, Y. Liu, G.A. Aasen [et al.] // PloS one. – 2011. – Vol. 6, № 9. – P. 1-9.

164. Tissue characterization after drug-eluting stent implantation using optical coherence tomography / C. Malle, T. Tada, K. Steigerwald [et al.] // Arteriosclerosis Thromb. Vascular Biol. – 2013. – Vol. 33, № 6. – P. 1376-1383.
165. Treatment of very small vessels with 2.25-mm diameter sirolimus-eluting stents (from the RESEARCH registry) / P.A. Lemos, C.A. Arampatzis, F. Saia [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93, № 5. – P. 633-636.
166. Trends in incidence of hospitalized acute myocardial infarction in the Cardiovascular Research Network (CVRN) / K. Reynolds, A.S. Go, T.K. Leong [et al.] // Am. J. Med. – 2017. – Vol. 130, № 3. – P. 317-327.
167. Two-year clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: the SPIRIT II trial / B.E. Claessen, M.A. Beijk, V. Legrand [et al.] // Cathet. Cardiovasc. Interv. – 2009. – Vol. 2, № 4. – P. 339-347.
168. Two-year clinical outcome of all-comers treated with three highly dissimilar contemporary coronary drug-eluting stents in the randomised BIO-RESORT trial / M.M. Kok, P. Zocca, R.A. Buiten [et al.] // EuroIntervention. – 2018. – Vol. 14, № 8. – P. 915-923.
169. Two-year safety and effectiveness of the platinum chromium everolimus-eluting stent for the treatment of small vessels and longer lesions / P.S. Teirstein, I.T. Meredith, R.L. Feldman [et al.] // Cathet. Cardiovasc. Interv. – 2015. – Vol. 85, № 2. – P. 207-215.
170. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment / D. Buccheri, D. Piraino, G. Andolina [et al.] // J. Thoracic Dis. – 2016. – Vol. 8, № 10. – P. 1150.
171. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing / A. Finn, G. Nakazawa, M. Joner [et al.] // Arteriosclerosis, Thromb. Vascular Biol. – 2007. – Vol. 27, № 7. – P. 1500-1510.

172. Vascular smooth muscle cell apoptosis is an early trigger for hypothyroid atherosclerosis / P. Wang, T.Y. Xu, Y.E. Guan [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2014. – Vol. 102, № 3. – P. 448-459.
173. Venturini, E. Drug eluting stent-induced Kounis syndrome / E. Venturini, L. Magni, N.G. Kounis // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 146, № 1. – P. e16-e19.
174. Wang, Z. Blood cell parameters and predicting coronary in-stent restenosis / Z. Wang, C. Liu, H. Fang H. // *Angiology*. – 2019. – Vol. 70, № 8. – P. 711-718.
175. Zhou, J. A real world analysis of the angiographic patterns of in-stent restenosis and clinical outcome of second drug-eluting stent implantation / J. Zhou, H. Chen // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2017. – Vol. 10, № 7. – P. 11220-11225.
176. 2017 ESC 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 Socie / B. Ibanez, S. James, S. Agewall [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 39, № 2. – P. 119-177.
177. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization / F.J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 40, № 2. – P. 87-165.