

*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

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Нифонтов Евгений Михайлович — доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Болдуева Светлана Афанасьевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующий;

**Хирманов Владимир Николаевич** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства чрезвычайных ситуаций Российской Федерации, отдел сердечно-сосудистой патологии, заведующий.

**Ведущая организация:**

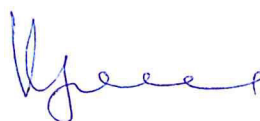
Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «15» февраля 2021 года в 13 часов 15 минут на заседании Диссертационного совета Д 208.054.04 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, Аккуратова, д. 2) и на сайте [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 208.054.04  
доктор медицинских наук, профессор



Недошвин Александр Олегович

## 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 широкое применение реваскуляризации миокарда позволяет улучшить качество и продолжительность жизни пациента, уменьшить риск развития осложнений. Между тем, с введением новых методов лечения перед современной медициной встают новые проблемы, в частности, патологическое ремоделирование стентированных артерий, включающее рестеноз и поздний коронарный тромбоз, что приводит к развитию острых форм ИБС и необходимости повторного коронарного вмешательства (Claessen B. E., 2014, Torrado J., 2018).

Для уменьшения риска рестенозов используются стенты с лекарственным покрытием, что замедляет темп пролиферации и неоэндоотелизации сосуда и снижает вероятность рестеноза, но тем самым повышает риск позднего коронарного тромбоза (Шамес Д. В., 2017, Дыгай А.М., 2018). С целью снижения риска осложнений и уменьшения сроков эндотелизации предложены стенты с биodeградируемым покрытием и цитостатиком, фиксированным на стенте со стороны, непосредственно контактирующей со стенкой сосуда. Наиболее распространенным типом лекарственного вещества, применяющегося в современных платформах, является эверолимус – производное рапамицина. Одним из типов платформ, представляющих особый интерес, являются стенты с биodeградируемым полимером, содержащим эверолимус. Данный тип стента имеет более тонкие страты с биodeградируемым покрытием толщиной 4 мкм, что, предположительно, уменьшает как риск рестеноза, так и риск позднего коронарного тромбоза (Bennett J., 2013). 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. Риск осложнений повышают технические особенности (продолгованное, бифуркационное стентирование, повреждение некротического ядра бляшки и другие), тип имплантированного стента (голометаллический или с лекарственным покрытием 1 поколения), а также индивидуальные особенности пациента и наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность и др.)

(Buccheri D., 2016, Chen J., 2014, Im E., 2016). Выявление дополнительных факторов, влияющих на процесс неэндотелизации и клинических исходов, является актуальной научной задачей.

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 (Räber L., 2016, García-García H. M., 2014), однако исследований факторов, оказывающих влияние на данный показатель, на момент планирования работы не проводилось.

### **Степень разработанности темы исследования**

Согласно данным системы поиска Pubmed 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 (Nakamura K., 2016). Негативное ремоделирование обусловлено гиперпролиферацией неоинтимы за счет разрастания гладкомышечных клеток, что приводит к рестенозу коронарных артерий и необходимостью повторного стентирования (Nakano M., 2013), (Torrado J., 2018), (Buccheri D., 2016). С другой стороны, недостаточное сосудистое заживление после имплантации стента приводит к длительной персистенции непокрытых и мальпозированных страт стента, что повышает риск позднего коронарного тромбоза (Souteyrand G., 2016).

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 (Paramasivam G., 2020), (Шамес Д. В., 2017). 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 с сужением просвета стентированной артерии у пациентов с повторным острым коронарным синдромом после проведенного ранее чрескожного коронарного вмешательства.

3. 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 после установки различных типов эверолимус-покрытых стентов: преобладание мальпозиций при использовании стентов с тонкими стратами и биodeградируемым 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 эндотелизации 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 эверолимуc-покрытых стентов, установленных в связи с развитием острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

Учитывая выявление значительного числа мальпозиционированных страт при имплантации стентов с более тонкими стратами определена целесообразность применения интракоронарной визуализации.

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

### **Методология и методы исследования**

Исследование разделено на 2 части. В первую часть исследования включено 1342 пациента, поступавших в клинику с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС), среди которых выявлены 789 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Оценены данные анамнеза, выявлены пациенты с перенесенными ранее чрескожным вмешательством (ЧКВ), оценены факторы риска отдаленных осложнений стентирования. Во вторую часть исследования были включены 82 пациента с ОКСбпST, которым были установлены эверолимуc-покрытые стенты с постоянным и биodeградируемым полимером. Через 6 месяцев 45 пациентам выполнена оптическая когерентная томография с дальнейшей визуальной постстратной оценкой стентов. Через год оценивалась комбинированная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда в бассейне стентированной артерии, повторная реваскуляризация стентированного сосуда). Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследованных кардиологических пациентов. Примененные методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

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

1. Имплантация эверолимуc-покрытых стентов различных типов больным острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST сопровождается сосудистым ремоделированием, которое характеризуется преобладанием мальпозиций при использовании стентов с тонкими стратами и биodeградируемым 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 при прямой интракоронарной визуализации 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.

### **Личный вклад автора в проведённое исследование**

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.

### **Апробация результатов исследования и публикации**

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 января 2019, 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).

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс, в работу отделений РХМДЛ и НИИ сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова».

## **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, списка литературы и приложения. Работа содержит 20 таблиц и 35 рисунков. Список литературы включает 177 источников (31 отечественных и 146 иностранных авторов).

## **Содержание работы**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование выполнено на базе отделения РХМДЛ НИИ хирургии и неотложной медицины и кардиологического отделения НИИ Сердечно-сосудистых заболеваний клиники научно-клинического исследовательского центра ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. На первом этапе исследования был проведен анализ медицинской документации 1342 пациентов, поступивших в клинику ПСПбГМУ с диагнозом направления «острый коронарный синдром» в течение 2 лет с октября 2016 года по октябрь 2018 года, по данным которой были выявлены 910 пациентов, у которых подтвердился диагноз острого коронарного синдрома, из них 121 пациент с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST и 789 пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Среди данных пациентов выделена группа 168 больных, которым до момента текущей госпитализации было выполнено стентирование коронарных артерий по плановым и экстренным показаниям. Оценивались клинические и лабораторные показатели пациентов на момент их поступления в стационар. Вторым этапом исследования стало динамическое наблюдение за пациентами, которым было выполнено стентирование в ходе госпитализации в ПСПбГМУ по поводу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST. В ходе наблюдения повторная коронарография по плановым или экстренным показаниям выполнялась 140 пациентам, среди которых была выделена группа с повторным сужением просвета стентированной артерии (n=47) и без сужения просвета коронарной артерии (n=93) (рис. 1). Проводилась оценка клинических, анамнестических и лабораторных факторов, которые могли влиять на развитие сужения коронарной артерии.



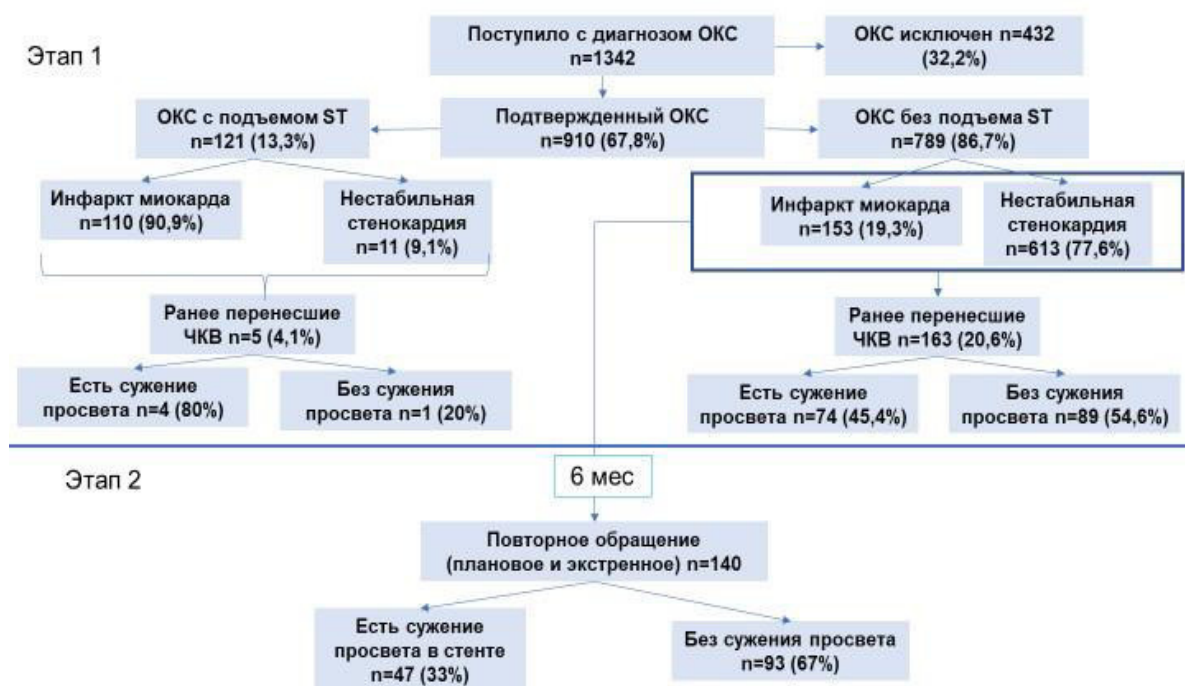


Рисунок 1 – Схема исследования пациентов с острым коронарным синдромом

Третьим этапом стало проспективное исследование, направленное на оценку состояния стентированной артерии с применением различных типов эверолимуспокрываемых стентов, установленных пациентам с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и определение клинических исходов в течение ближайшего года. В данную часть исследования было включено 82 пациента, подходящие под критерии включения и невключения и подписавшие информированное согласие. 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 эверолимуспокрывающим лекарственным покрытием с постоянным и биodeградируемым полимером.

Критерии невключения в исследование:

- Невозможность приема двойной антиагрегантной терапии;
- Наличие в анамнезе перенесенных воспалительных заболеваний сердца (эндо-, мио- и перикардитов), хронического воспалительного заболевания, системных заболеваний и васкулитов в анамнезе;

- Наличие острой сердечной недостаточности на момент поступления (на уровне Killip III-IV) или хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ менее 35%);
- Наличие значимой легочной патологии.
- Наличие значимой патологии почек и печени с развитием тяжелой недостаточности данных органов;
- Наличие установленных злокачественных новообразований.

Стентирование выполнялось в отделениях рентгенхирургических методов диагностики и лечения ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова под ангиографическим контролем без использования внутрисосудистых методов визуализации. Выбор стента определялся шириной артерии и протяженностью поражения соответствующего сосуда. Параметры стентов составляли от 2,0 до 4,5 мм в диаметре и от 8 до 48 мм в длину.

В дальнейшем через  $5,7 \pm 2,2$  месяца 45 пациентам повторно выполнялась коронарография в сочетании с оптической когерентной томографией (ОКТ) с ранее имплантированным стентом. По полученным данным оценивалась степень сосудистого заживления.

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)) (рис. 2).

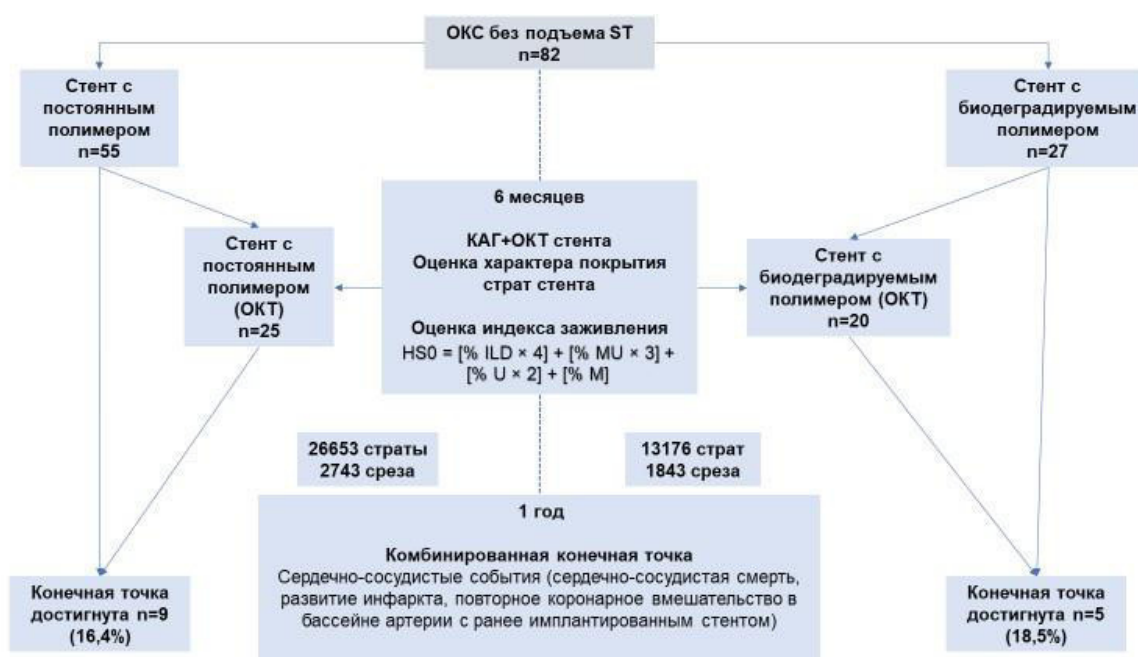


Рисунок 2 – Схема проспективной части исследования пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и установкой эверолимус-покрытых стентов.

### Инструментальные и лабораторные методы исследования

**Эхокардиография** выполнялась на аппарате VIVID 7 (General Electrics, США), оценка глобальной сократимости, зон нарушения локальной сократимости, размеров камер сердца и фракции выброса левого желудочка производилась согласно рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца (Lang R. M. et al., 2006).

**Коронароангиография** выполнялась трансрадиальным 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.

**Оптическая когерентная томография (ОКТ)** выполнялась с использованием аппарата ОКТ в частотной области Terumo Lunawave (Terumo Corporation) с применением катетеров FastView. В ходе получения 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 с визуальным контролем и коррекцией полученных результатов.

Всего проанализировано 39860 страт стентов в 4577 срезах, полученных при оценке изображений ОКТ. Для каждой страты оценивался факт покрытия неоинтимой, наличие или отсутствие мальпозиции страты. Объемные внутрипросветные дефекты определялись как дополнительные образования в просвете сосуда различной оптической плотности в соответствии с рекомендациями по анализу ОКТ (Prati F., 2012), (Regar E., 2012) (рис. 3).

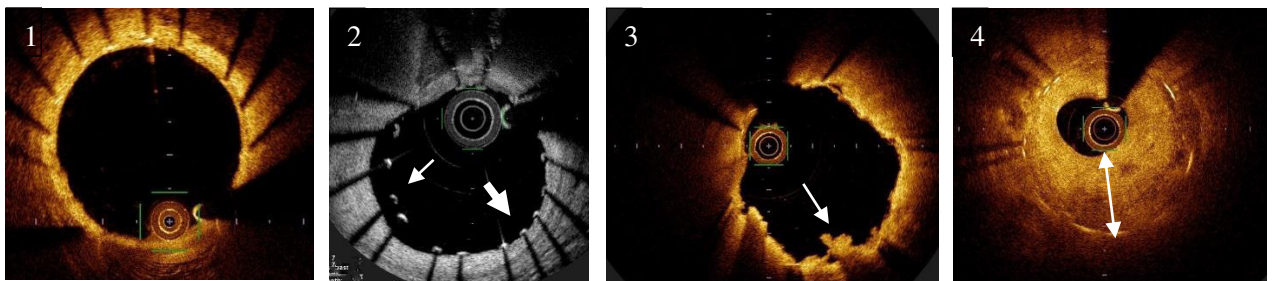


Рисунок 3 - ОКТ-изображение стентированных сосудов. 1 – нормальное покрытие неоинтимой, 2 – наличие мальпозиций (тонкая стрелка) и непокрытых страт (толстая стрелка), 3 – внутрипросветное образование (тромб), 4 – гиперплазия неоинтимы.

Индекс заживления для каждого стента высчитывался по формуле (García-García H. M., 2014):

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

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

В каждом срезе, подходящем для анализа, измерялась площадь стента и площадь просвета сосуда. Для каждого стента измерялось среднее и максимальное значение потери просвета. Потеря просвета рассчитывалась по формуле (Kim J. S., 2010):

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

### **Статистическая обработка полученных 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 и применением поправки Бонферрони при множественных сравнениях. Ненормально распределенные данные оценивались с использованием двустороннего теста Вилкоксона или теста Краскелла-Уоллеса. Для анализа дискретных величин использовался критерий  $\chi$ -квадрат или точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Пирсона. Для выявления порогового уровня исследуемых параметров использовался метод построения классификационных деревьев. При оценке исходов использовался анализ логической регрессии. Для оценки связи между определенным исходом и фактором риска рассчитывалось отношение шансов (ОШ). Для оценки влияния показателей использовался анализ линейной регрессии. Достоверным считалось значение  $p < 0.05$ .

## **Результаты исследования**

### **Клиническая характеристика пациентов с острым коронарным синдромом**

Среди 910 пациентов с ОКС острый коронарный синдром без подъема сегмента ST встречался в 789 (86,7%) случаев. Средний возраст больных с ОКСбпST и с ОКСпST не различался ( $65,3 \pm 10,6$  лет и  $63,3 \pm 12,6$  лет, соответственно;  $p = 0,06$ ). Вместе с тем, в группе больных с ОКСбпST было больше пациентов, перенесших инфаркт миокарда в анамнезе (43,55% и 19,83%, соответственно;  $p < 0,0001$ ), пациентов, перенесших чрескожные

коронарные вмешательства (20,7% и 4,1%, соответственно;  $p < 0,0001$ ) и операции на сердце (АКШ, операции на клапанах) (9,9% и 4,13%, соответственно;  $p = 0,04$ ), чем в группе больных с ОКСпСТ. Коронарография выполнялась в 95,9% случаев ОКСбпСТ и в 99,2% случаев при ОКСпСТ. В дальнейшем стентирование коронарных артерий выполнялось в 81,32% случаев, достоверно чаще при ОКСпСТ чем при ОКСбпСТ (89,3% и 80,1% соответственно,  $p = 0,04$ ). Диагноз инфаркта миокарда при ОКСбпСТ поставлен в 153 случаях (19,4% всех госпитализированных), достоверно реже чем при ОКСпСТ (101 случай, 83,5% всех госпитализированных,  $p < 0,0001$ ).

### **Факторы, ассоциированные с потерей просвета стента у пациентов с острым коронарным синдромом**

При анализе медицинской документации выявлены 168 пациентов, которым ранее выполнялось стентирование коронарных артерий в плановом и экстренном порядке. При выполнении КАГ выявлено наличие нарушения проходимости стента вследствие рестеноза или тромбоза стента у 78 человек, что составляет 46,4%, причем в 54 случаях (32,1%) нарушение проходимости стента в связи с развитием патологического ремоделирования было причиной возникновения острого коронарного синдрома. Группы пациентов с потерей просвета и без потери просвета стента достоверно не различались по полу, возрасту, времени от момента предшествующего стентирования, а также основным и сопутствующим заболеваниям. Одним из наиболее значимых факторов развития поздней потери просвета коронарной артерии стало курение (ОШ = 2,48; 95% ДИ 1,30 - 4,74;  $p = 0,005$ ). Также важным компонентом, который вносил вклад в патологическое ремоделирование, является тип стента (голометаллический стент или с лекарственным покрытием) (ОШ = 2,45; 95% ДИ 1,18-5,07;  $p = 0,007$ ) (рис. 4).

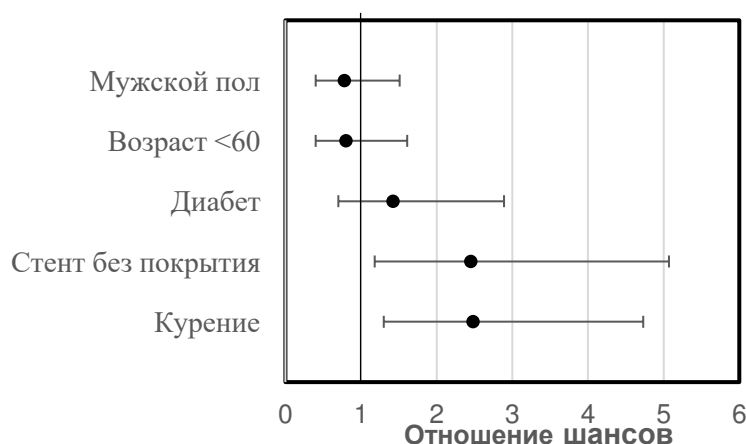


Рисунок 4 – Риск потери просвета стентированного сосуда у ранее стентированных пациентов с острым коронарным синдромом.

Среди лабораторных показателей в группе пациентов с рестенозом или тромбозом отмечался более высокий уровень маркеров воспаления на момент поступления (С-реактивный белок, лейкоциты, нейтрофилы, фибриноген), чем у пациентов без сужения просвета стентированной артерии, однако 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.

#### **Факторы, влияющие на сужение просвета стента, имплантированного в связи с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST**

Среди пациентов, стентированных по поводу ОКСбпST, в ходе проспективного наблюдения выявлено 140 больных, повторно обратившихся в клинику, которым была выполнена КАГ в плановом или экстренном порядке по клиническим показаниям (острый коронарный синдром, плановое оперативное вмешательство). Средний срок между стентированием и повторной КАГ в данной группе составил  $6,1 \pm 4,1$  месяца. У 47 человек (33% случаев среди всех пациентов, повторно обратившихся в стационар, 6% среди всех стентированных пациентов) зафиксировано развитие сужения просвета стентированного сосуда. Сроки между стентированием и контрольной коронарографией между группой без изменения коронарных артерий и группой с патологическим ремоделированием статистически не различались ( $173 \pm 124$  дня и  $200 \pm 117$  дней соответственно,  $p=0,22$ ). Оценивались данные медицинской документации на момент развития ОКС. Указанные группы больных достоверно не различались по полу, возрасту, основным данным анамнеза, характеру поражения коронарных артерий, показателям липидного обмена. 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 ( $p=0,02$ ). При оценке вероятности развития сужения просвета стентированной артерии в зависимости от клинических и лабораторных показателей с применением логического регрессионного анализа выявлено, что наибольшее влияние на риск развития потери просвета оказали имплантация стента без лекарственного покрытия, количество имплантированных стентов, сложное стентирование, установка стента в зону хронической окклюзии, малый диаметр и большая протяженность стента, а также наличие сахарного диабета и низкий уровень ТТГ (субклинический тиреотоксикоз) (табл. 1).

Таблица 1 – 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	р
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	0,038
Длина стентированного сегмента, мм	Увеличение на 1 мм	1,02	1,003 - 1,04	0,022
Количество стентов	Увеличение на 1	2,372	1,275 – 4,414	0,0168
Стент с лекарственным покрытием		0,472	0,24 - 0,926	0,029
Хронические окклюзии		2,86	1,44 – 5,68	0,0026
Сложное стентирование		3,67	1,82 – 7,38	0,0003
Сахарный диабет		3,04	1,53 - 6,06	0,0015
ТТГ, мМЕ/л	Увеличение на 1 мМЕ/л	0,746	0,621 – 0,897	0,0018
Субклинический тиреотоксикоз		3,88	1,68 – 8,97	0,0015

При выполнении пошагового регрессионного анализа наиболее значимыми факторами, включенными в модель риска сужения просвета стентированной артерии, стали тип установленного стента (голометаллический стент) и количество имплантированных стентов. По данным ROC-анализа чувствительность данной модели составляет 81,8%, а специфичность 45,1% AUC=0,713 (рис. 5).

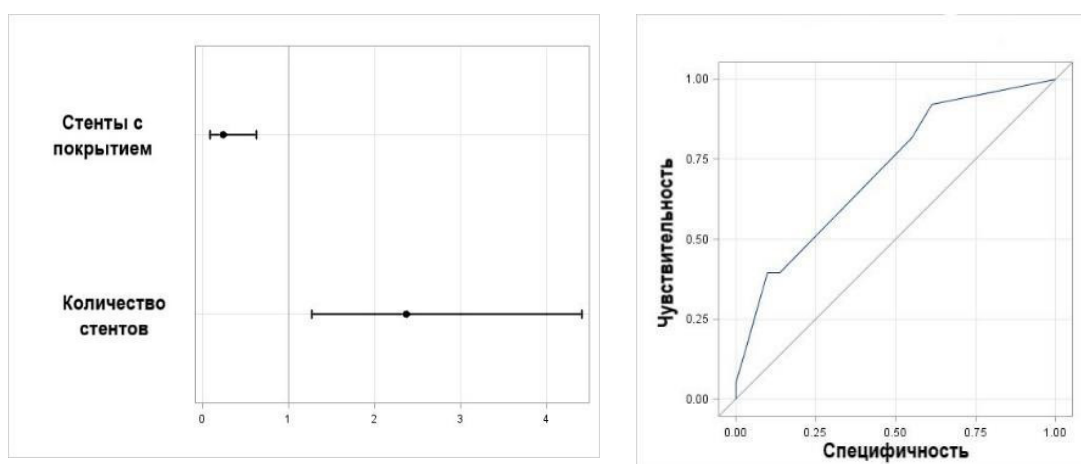


Рисунок 5 – Риск развития сужения просвета стентированной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом по данным регрессионного анализа, чувствительность и специфичность модели.

## Результаты стентирования различными типами эверолимус-покрытых стентов при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST

В исследовании приняли участие 82 пациента, 55 пациентов с установленным стентом с постоянным полимером и более толстыми стратами и 27 пациентов с биodeградируемым полимером и более тонкими стратами. Пациенты обеих групп достоверно не различались по полу, возрасту, наличию в дебюте заболевания инфаркта миокарда, анамнезу курения; в группе стента с биodeградируемым полимером оказалось больше число пациентов с сахарным диабетом (табл. 2).

Таблица 2 - Характеристика пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, стентированных с применением различных типов эверолимус-покрытых стентов.

Показатель	Стенты с постоянным полимером (n=55)	Стенты с биodeградируемым полимером (n=27)	P
Возраст, лет	61,9±9,34	63±10,15	0,83
Мужской пол, n (%)	36 (65%)	16 (59%)	0,58
Текущий инфаркт миокарда, n (%)	5 (9%)	4 (14,8%)	0,43
Сахарный диабет, n (%)	10 (18%)	11 (40,7%)	0,02
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	20 (36%)	10 (38%)	0,85
ФВ ЛЖ, %	57,7±9,82	57,5±7,81	0,80
Курение, n (%)	27 (50%)	14 (53,85%)	0,74
СКФ, мл/мин	73,8±16,4	82,0±23,1	0,14

При оценке комбинированной конечной точки в течение года наблюдения зафиксировано 14 событий, в основном представленных повторной реваскуляризацией стентированного сосуда, при этом частота повторных реваскуляризаций в группе с установленным стентом с биodeградируемым полимером достоверно не различалась с частотой этих событий в группе пациентов с установленным стентом с постоянным полимером (5 пациентов (18,5%) и 9 пациентов (6,3%) соответственно;  $p=0,8$ ). При анализе факторов, влияющих на риск развития повторной реваскуляризации после установки эверолимус-покрытых стентов, наиболее значимыми стали сахарный диабет (ОШ 6,58; 95% ДИ 2,51 – 17,25;  $p=0,0001$ ), инфаркт миокарда при поступлении (ОШ 10,9;



95% ДИ 3,9 – 30,6;  $p < 0,0001$ ), уровень триглицеридов (ОШ 0,29; 95% ДИ 0,08 – 0,96;  $p = 0,04$ ), а также показатели тиреоидного статуса – 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,  $p = 0,001$ ). По данным пошаговой логической регрессии наиболее значимыми факторами, включенными в модель риска повторной реваскуляризации после установки эверолимус-покрытых стентов, стали наличие сахарного диабета и уровень триглицеридов у пациента на момент госпитализации. По данным ROC-анализа чувствительность данной модели составляет 64,3%, а специфичность 72,7%,  $AUC = 0.765$  (рис. 6).

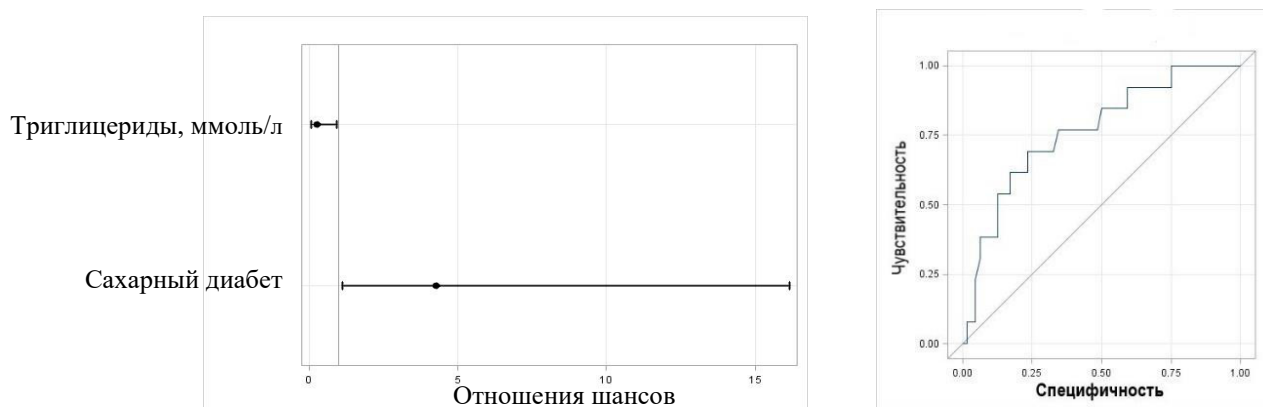


Рисунок 6 – Факторы, влияющие на риск развития повторной реваскуляризации после установки эверолимус-покрытых стентов по поводу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, чувствительность и специфичность модели.

### Характер сосудистого ремоделирования эверолимус-покрытых стентов по данным оптической когерентной томографии

Отдельно выделена группа 45 пациентов, которым выполнена ОКТ, среди которых 20 пациентов с установленным стентом с биодеградируемым полимером и 25 со стентом с постоянным полимером. Группы пациентов достоверно не различались по полу, возрасту, основным клинико-anamnestическим данным. Длительность наблюдения от момента имплантации стента до момента выполнения ОКТ в исследуемых группах также значимо не различалась ( $165 \pm 36$  и  $172 \pm 66$  дней соответственно,  $p = 0,93$ ). При оценке степени эндотелизации страт стента количество непокрытых страт достоверно не различалось между группами (6,30% для стента с постоянным полимером и 6,41% для стента с биодеградируемым полимером, соответственно;  $p = 0,66$ ), как и степень поздней потери просвета ( $12,14 \pm 8,41\%$  для группы с установленным стентом с постоянным полимером и  $9,61 \pm 6,10\%$  для группы с установленным стентом с биодеградируемым полимером,

соответственно;  $p=0,32$ ). Толщина неоинтимы при использовании стента с постоянным полимером была выше, чем при использовании стента с биodeградируемым полимером (60 (30;129) мкм и 53 (31; 98) мкм соответственно,  $p<0,0001$ ). Кроме того, выявлено различие в количестве мальпозированных покрытых страт стента (1,57% для стента с постоянным полимером и 3,68% для стента с биodeградируемым полимером;  $p<0,0001$ ) и мальпозированных непокрытых страт (0,44% для стента с постоянным полимером и 1,67% для стента с биodeградируемым полимером, соответственно;  $p<0,0001$ ). Вероятно, причиной преобладания мальпозиций в данной группе является конструктивная особенность стента.

Особого внимания заслуживало изучение факторов, которые влияли на характер сосудистого ремоделирования. Одним из таких показателей являлись непокрытые страты стентов. Количество непокрытых страт оценивалось как процент к общему числу страт в исследуемом стенте. Процент непокрытых страт различался в зависимости от пола ( $4,3\pm 4,7\%$  у мужчин,  $8,7\pm 7,8\%$  у женщин,  $p=0,03$ ), наличия у пациента на момент поступления инфаркта миокарда ( $6,4\pm 6,4\%$  для нестабильной стенокардии,  $2,0\pm 2,7\%$  для инфаркта миокарда,  $p=0,04$ ), наличия у пациента сердечной недостаточности ( $3,9\pm 4,0\%$  без ХСН  $12,2\pm 8,1$  при наличии ХСН,  $p=0,001$ ). Количество непокрытых страт имело прямую зависимость от возраста пациента на момент поступления ( $r=0,538$ ,  $p=0,0002$ ), индекса массы миокарда левого желудочка ( $r=0,403$ ,  $p=0,009$ ), систолического артериального давления ( $r=0,305$ ,  $p=0,05$ ), уровня мочевины крови ( $r=0,497$ ,  $p=0,0009$ ), и обратную зависимость от уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) на момент поступления ( $r=-0,394$ ,  $p=0,01$ ), скорости клубочковой фильтрации ( $r=-0,303$ ,  $p=0,05$ ), коэффициента атерогенности ( $r=-0,364$ ,  $p=0,02$ ). При многососудистом поражении коронарного русла процент непокрытых страт оказался выше ( $8,1\pm 7,1\%$ ), чем при однососудистом ( $2,8\pm 3,3\%$ ) или двухсосудистом поражении ( $2,7\pm 2,7\%$ ,  $p=0,02$  для однососудистого и многососудистого поражения), при оценке коронарного русла по шкале SYNTAX количество непокрытых страт при значении SYNTAX $<22$  достоверно меньше, чем при SYNTAX $>22$  ( $4,22\pm 5,99\%$  и  $8,17\pm 6,09\%$  соответственно,  $p=0,009$ ). 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. Данная зависимость может быть представлена следующей формулой:

$$\% \text{ непокрытых страт} = 0,098 * (X1) - 3,51 * (X2) + 0,08 * (X3),$$

где  $X_1$  – возраст в годах,  $X_2$  – коэффициент атерогенности,  $X_3$  – индекс массы миокарда в  $г/м^2$ , при котором  $R^2=0,7241$ ,  $p<0,0001$ .

Интегративным показателем сосудистого ремоделирования является «индекс заживления». Показатель индекса заживления различался в зависимости от пола пациента ( $13,7\pm 14,7$  для мужчин и  $26,0\pm 19,9$  для женщин соответственно,  $p=0,04$ ) возраста больных ( $r=0,598$ ,  $p<0,0001$ ), показателей липидного обмена на момент поступления (холестерин ( $r=-0,329$ ,  $p=0,04$ ), ХСЛПНП ( $r=-0,409$ ,  $p=0,009$ ), коэффициент атерогенности ( $r=-0,409$ ,  $p=0,042$ )), уровня систолического АД ( $r=0,399$ ,  $p=0,009$ ), уровня мочевины ( $r=0,431$ ,  $p=0,005$ ). У пациентов с инфарктом миокарда по сравнению с нестабильной стенокардией отмечаются более низкие значения индекса заживления ( $5,5\pm 6,9$  и  $19,8\pm 17,9$  соответственно,  $p=0,045$ ). Также значения индекса заживления были выше у пациентов с наличием сердечной недостаточности, чем у пациентов без сердечной недостаточности ( $12,2\pm 12,4$  и  $36,7\pm 19,0$ ,  $p=0,0006$ ). У больных с многососудистым поражением коронарного русла индекс заживления был достоверно выше, чем у пациентов с однососудистым и двухсосудистым поражением ( $24,8\pm 19,4$ ,  $10,0\pm 8,7$  и  $7,3\pm 6,3$ , соответственно,  $p=0,02$ ). При оценке факторов, влияющих на индекс заживления методом линейной регрессии, было установлено, наибольшее значение имеют возраст пациента, наличие сердечной недостаточности и коэффициент атерогенности, что отражено в следующей формуле:

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

где  $X_1$  - возраст пациента в годах,  $X_2$  - значение коэффициента атерогенности, а  $X_3$  – наличие или отсутствие сердечной недостаточности, при наличии сердечной недостаточности данный коэффициент равен 1, при отсутствии – 0 ( $R^2=0,7970$ ,  $p<0,0001$ ).

Показатель поздней потери просвета представляет собой степень уменьшения площади сосуда после стентирования коронарной артерии и показывает выраженность рестеноза. При расчетах использовалось значение средней поздней потери просвета.

Поздняя потеря просвета различалась в зависимости от пола ( $12,5\pm 7,1\%$  для мужчин,  $9,2\pm 11,6\%$  для женщин,  $p=0,02$ ), возраста пациента ( $r=-0,327$ ,  $p=0,03$ ), а также наличия 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 прямая связь этого показателя с уровнем тропонина I на момент поступления пациента ( $r=0,368$ ,  $p=0,03$ ), также поздняя потеря просвета была достоверно выше у пациентов с наличием инфаркта миокарда, чем при нестабильной стенокардии ( $19,4\pm 8,9\%$  и  $10,2\pm 8,5\%$ , соответственно;  $p=0,02$ ). При

оценке зависимости показателя поздней потери просвета с использованием линейной регрессии выявлена связь показателя поздней потери просвета с уровнем тропонина I и коэффициентом атерогенности. Данную зависимость можно представить в виде формулы:

$$\text{Поздняя потеря просвета} = 4,07 * (X1) + 3,06 (X2)$$

где X1- значение коэффициента атерогенности, а X2 – высокочувствительный тропонин I на момент поступления. R2 = 0,6736, p<0.0001.

### **Выводы**

1. Диагноз острого коронарного синдрома подтвержден у 67% больных, поступивших в сосудистый центр г. Санкт-Петербурга, в том числе у 86,7% больных установлен ОКС без подъема сегмента ST, у 13,3% пациентов диагностирован ОКС с подъемом сегмента ST. Среди пациентов с ОКС без подъема сегмента ST больше больных, ранее перенесших чрескожное коронарное вмешательство и с повторными инфарктами миокарда, чем в группе больных с ОКС 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 лекарственным покрытием.

3. 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 мальпозиций (покрытых и не покрытых неоинтимой) и более 6% непокрытых страт.

5. По данным оптической когерентной томографии индекс заживления, потеря просвета стентированной коронарной артерии за период наблюдения в течение 6 месяцев не зависят от типа установленных эверолимус-покрытых стентов. 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 биodeградируемым лекарственным покрытием и тонкими стратами.

6. Частота сердечно-сосудистых событий: сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, повторное коронарное вмешательство в бассейне артерии с ранее имплантированным стентом в течение года с момента чрескожного вмешательства не зависит от типа установленных эверолимуc-покрытых стентов.

### **Практические рекомендации**

При решении вопроса о стентировании пациента с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST эверолимуc-покрытым стентом возможно использовать как стент с постоянным полимером и толстыми стратами, так и с биodeградируемым полимером и толстыми стратами в связи с отсутствием влияния платформы стента на отдаленные прогнозы реваскуляризации.

При использовании стентов с тонкими стратами и биodeградируемым полимером следует применять внутрисосудистые методы визуализации, в том числе оптическую когерентную томографию, с целью оптимизации имплантации стента и уменьшения числа мальпозиций.

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

### **Список основных работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Трусов И.С. Влияние характеристик лекарственного покрытия на сосудистое ремоделирование: сравнение стентов последних поколений. / Трусов И.С., Нифонтов Е.М., Бирюков А.В., Иванченко Р.Д., Добровольский В.В. // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. – 2019 – Т.26 №1. – С. 74-80.

2. Смирнов К.А. История развития и сравнительная оценка современных стентов для коронарных артерий. / Смирнов, К. А., Бирюков, А. В., Иванченко, Р. Д., Овчаренко, Д. В., Воронков, А. А., Трусов, И. С., Нифонтов, Е. М. // Патология кровообращения и кардиохирургия – 2019 – Т. 23 №1S – С. 9-17.

3. Трусов И.С. Применение оптической когерентной томографии в визуализации сосудистой стенки коронарных артерий до и после стентирования. / Трусов И.С., Нифонтов Е.М., Бирюков А.В., Иванченко Р.Д., Мелиоранская Е.И., Добровольский

**В.В., Гуляева Т.В., Ивлева О.Э. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019 – Т. 18 №1 – С. 77-85**

4. **Трусов И.С.** Характеристика пациентов с острым коронарным синдромом в Санкт-Петербурге по данным одноцентрового регистра. /Трусов И.С., Нифонтов Е.М., Мелиоранская Е.И., Киселева А.И., Рудова М.В.// Тенденции развития науки и образования. – 2019 – Т. 47, № 5 – С. 65 – 70.

5. Trusov I. Influence of the everolimus-eluted stent characteristics on neointimal healing in NSTEMI-ACS patients: OCT analysis. [Electronic resource] / **Trusov I.**, Biryukov A., Nifontov E., Smirnov K., Ivanchenko R.// AICT-AsiaPCR 2019 – 2019, Singapore – Available at URL: (<https://abstractbook.pconline.com/export/pdf/id/140057>)

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКШ – аортокоронарное шунтирование

КАГ – коронароангиография

РХМДЛ – рентген-хирургические методы диагностики и лечения

ОКС – острый коронарный синдром

ОКСбпST – острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

ОКСпST – острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

ОКТ – оптическая когерентная томография

ФВ – фракция выброса

ХСЛПНП – липопротеины низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство