

Анализ причин повторного стенозирования коронарных артерий после плановых стентирований у пациентов со стабильной стенокардией напряжения

А.Ю. Филатова¹, А.К. Осокина¹, А.В. Потехина¹, И.В. Ромасов¹, Т.И. Коткина¹, А.М. Шинова¹, Е.А. Ноева¹, Т.И. Арефьева¹, Е.А. Барабанова², Е.В. Меркулов¹, А.Н. Самко¹, С.И. Проваторов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Стентирование коронарных артерий в настоящее время является наиболее широко применяемым методом лечения стабильной стенокардии напряжения.

Цель. Определить частоту развития рестеноза и прогрессии коронарного атеросклероза, приведших к повторному выполнению коронароангиографии (КАГ), по данным регистра повторных обращений.

Материалы и методы. В исследование включены 3732 пациента (в том числе 2897 мужчин), перенесших стентирование коронарных артерий по поводу стабильной стенокардии I–III функционального класса в 2010–2014 гг. В течение последующих 4 лет повторно обратились 1487 (в том числе 1173 мужчины) пациентов. Причиной повторных обращений было рецидивирование стенокардии напряжения или другие проявления ишемии миокарда. Повторная КАГ выполнена у 699 пациентов.

Результаты. При повторной КАГ рестеноз стентированного сегмента выявлен в 84 (12% ангиографического контроля) случаях, прогрессирование коронарного атеросклероза – в 307 (44%), сочетание рестеноза и прогрессирования коронарного атеросклероза – в 63 (9%), отсутствие указанных осложнений – в 245 (35%) случаев. Прогрессирование атеросклероза явилось основной причиной, приведшей к необходимости повторной КАГ и повторной реваскуляризации миокарда (в 44 и 58% случаев соответственно); $p < 0,05$. Исходная концентрация высокочувствительного С-реактивного белка ≥ 2 мг/л в крови являлась прогностическим фактором риска в отношении развития сочетанного поражения после выполненного стентирования: АУС 0,63 (95% доверительный интервал 0,52–0,73), $p < 0,05$, отношение шансов 2,4 (1,1–5,1), $p < 0,05$.

Заключение. Основной причиной повторных обращений и показанием к выполнению повторной реваскуляризации миокарда у пациентов с рецидивом стенокардии напряжения в течение 2 лет после коронарного стентирования является прогрессирование атеросклероза. Исходная концентрация высокочувствительного С-реактивного белка ≥ 2 мг/л обладает прогностической значимостью в отношении развития комбинированной конечной точки (рестеноз и прогрессирование коронарного атеросклероза).

Ключевые слова: коронарное стентирование, атеросклероз, воспаление, высокочувствительный С-реактивный белок, холестерин липопротеидов низкой плотности

Для цитирования: Филатова А.Ю., Осокина А.К., Потехина А.В. и др. Анализ причин повторного стенозирования коронарных артерий после плановых стентирований у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (1): 59–65. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200594

Analysis of the causes of repeat stenosis of the coronary arteries after elective stenting in patients with stable angina pectoris

A.Yu. Filatova¹, A.K. Osokina¹, A.V. Potekhina¹, I.V. Romasov¹, T.I. Kotkina¹, A.M. Shchinova¹, E.A. Noeva¹, T.I. Arefieva¹, E.A. Barabanova², E.V. Merkulov¹, A.N. Samko¹, S.I. Provatorov¹

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. Coronary stenting is the evidence-based treatment approach of stable angina. The objective was to determine the incidence of restenosis or atherosclerosis progression which led to the need for coronary angiography according to a single center registry data.

Materials and methods. The procedure and clinical data of 3732 (2897 males) consecutive stable coronary artery disease patients undergoing coronary stenting, over five years between March 2010 and September 2014, were subject of this study. Over the next 4 years, 1487 (1173 males) patients were re-evaluated due to angina reoccurrence. 699 patients demonstrated the indications for coronary angiography.

Results. The restenosis of the previously stented segment was detected in 84 (12%) cases, the progression of coronary atherosclerosis – in 306 (44%), the combination of restenosis and atherosclerosis progression in 63 (9%), and the absence of these complications in 245 (35%) cases. The progression of coronary atherosclerosis was the leading indication for the repeat angiography and revascularization (44 and 58%, respectively); $p < 0.05$. The basal level of hsCRP ≥ 2 mg/l had a prognostic significance for the development of combined event (the restenosis and atherosclerosis progression): AUC 0.65 (0.50–0.75), OR 3.0 (1.1–7.9), $p < 0.05$.

Conclusion. The progression of coronary atherosclerosis was the leading indication for the repeat angiography and repeat revascularization during 2 years after coronary stenting. The hsCRP level ≥ 2 mg/l at baseline had a prognostic significance for the development of restenosis in previously stented segment and coronary atherosclerosis progression.

Keywords: coronary stenting, atherosclerosis, inflammation, high-sensitivity C-reactive protein, low-density lipoproteins

For citation: Filatova A.Yu., Osokina A.K., Potekhina A.V., et al. Analysis of the causes of repeat stenosis of the coronary arteries after elective stenting in patients with stable angina pectoris. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (1): 59–65. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200594

АГ – артериальная гипертензия
 вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМ – инфаркт миокарда
 КАГ – коронароангиография
 КШ – коронарное шунтирование

ЛКА – левая коронарная артерия
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 СД – сахарный диабет
 СКА – стентирование коронарных артерий
 ХС – холестерин
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Введение

Стентирование коронарных артерий (СКА) в настоящее время является наиболее широко применяемым методом лечения стабильной стенокардии напряжения. По данным ряда ранних исследований и метаанализов, проведение реваскуляризации миокарда при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) ассоциировалось с лучшей выживаемостью и качеством жизни данной категории пациентов по сравнению с проведением только медикаментозной терапии [1]. Исследования последних лет демонстрируют сопоставимость инвазивной и фармакологической стратегий в отношении прогноза заболевания у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, однако качество жизни у больных с наличием клиники стенокардии напряжения улучшается после проведения эндоваскулярного лечения [2]. Повторное сужение сосуда в стентированном сегменте (рестеноз) и прогрессирование атеросклероза в сегментах, не подвергавшихся эндоваскулярному лечению, являются основными причинами рецидивирования стенокардии после проведенного стентирования и основанием для повторных вмешательств.

Цель исследования – определить частоту развития рестеноза и прогрессии коронарного атеросклероза, приве-

ших к повторному выполнению коронароангиографии (КАГ), по данным регистра повторных обращений одного из крупнейших федеральных центров с большим объемом ежегодно проводимых вмешательств.

Материалы и методы

В исследование включены 3732 пациента, 2897 мужчин и 835 женщин в возрасте 60 (53; 68) лет с верифицированной ИБС (стабильной стенокардией I–III функционального класса), перенесших СКА (с имплантацией паклитаксел-, сиро-, эверо-, зотаролимуссодержащих стентов) в 2010–2014 гг. в ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

В исследование не включали пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ), острым нарушением мозгового кровообращения, хирургическими или эндоваскулярными вмешательствами в предшествующие 6 мес, злокачественными новообразованиями, тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, воспалительными/инфекционными заболеваниями, сахарным диабетом (СД) в стадии декомпенсации, а также пациентов, принимавших иммуотропные препараты. Каждому пациенту в периоперационном периоде и в дальнейшем назначали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75–100 мг/сут, клопидогрел 75 мг/сут, статины исходя из уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в соответствии с действующими рекомендациями, а также β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/сартаны, нитраты по показаниям.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническо-инструментальное обследование, включавшее: общеклиническое обследование (сбор анамнеза, физикальные методы обследования), общий и биохимический анализы крови, электрокардиографическое исследование, эхокардиографию, пробу на стрессиндуцированную ишемию миокарда, селективную КАГ. КАГ проводилась лучевым доступом с контрастированием левой коронарной артерии (ЛКА) не менее чем в 4 проекциях, правой коронарной артерии – не менее чем в 2 ортогональных проекциях. Рестеноз определялся как появление 50% или более выраженного стеноза в стентированном участке, прогрессирование коронарного атеросклероза – при формировании «нового» стеноза более 50% в ранее интактном участке либо при увеличении выраженности имевшегося ранее >30% стеноза на 20% и более. Содержание в крови высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) определяли латексным иммунохимическим методом на приборе ARCHITECT C8000 (фирма Abbott). Все измерения проводили при включении в исследование перед проведением эндоваскулярного вмешательства.

Проводился анализ причин повторных обращений пациентов по данным регистра повторных обращений с выполнением КАГ и, при наличии показаний, – реваскуляризации.

Сведения об авторах:

Осокина Анна Константиновна – аспирант отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-8127-4609

Попехина Александра Викторовна – к.м.н., науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-9290-9884

Ромасов Иван Васильевич – аспирант отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9918-9995

Коткина Татьяна Ивановна – к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики отд-ния клинической лабораторной диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-5483-7143

Шинова Александра Михайловна – аспирант отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-3631-5026

Ноева Елена Александровна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-3147-8050

Арефьева Татьяна Игоревна – д.б.н., гл. науч. сотр., и.о. зав. лаб. клеточной иммунологии Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9500-1940

Барабанова Елена Александровна – доц. каф. общей врачебной практики ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2095-8879

Меркулов Евгений Владимирович – д.м.н., ст. науч. сотр., зав. 1-м отд-нием рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0001-8193-8575

Самко Анатолий Николаевич – д.м.н., проф., рук. отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-1628-5851

Проваторов Сергей Ильич – д.м.н., вед. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца, отд. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-7936-3634

Контактная информация:

Филатова Анастасия Юрьевна – мл. науч. сотр. лаб. клеточной иммунологии Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(925)625-50-15; e-mail: AYFilatova@cardio.ru, anastasia.m088@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8911-1628

Таблица 1. Ангиографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=3732)

Показатель	Значение
<i>Количество пораженных магистральных коронарных артерий</i>	
Однососудистое поражение, n (%)	1237 (33)
Двухсосудистое поражение, n (%)	1369 (37)
Трехсосудистое поражение, n (%)	921 (25)
Поражение ствола ЛКА, n (%)	204 (5)
Среднее количество пораженных сосудов у 1 пациента, среднее ± стандартное отклонение	2,0±0,89
Среднее количество имплантированных стентов у 1 пациента, среднее ± стандартное отклонение	1,7±0,94
Среднее количество установленных стентов в пораженной артерии, среднее ± стандартное отклонение	1,3±0,67
Средний диаметр имплантированных стентов у 1 пациента, среднее ± стандартное отклонение	3,11±0,54
Средняя длина имплантированных стентов у 1 пациента, среднее ± стандартное отклонение	24,81±8,45
<i>Характеристика имплантированных стентов, n (%)</i>	
Стенты I поколения	644 (10)
Стенты II поколения	5321 (83)
Голометаллические стенты	473 (7)

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: данные представлены в виде абсолютного числа n (%) или как среднее ± стандартное отклонение.

Таблица 2. Ангиографическая характеристика пациентов, которым выполнена повторная КАГ (n=699)

Показатель	Значение
Пол (мужчины/женщины), n (%)	532 (76)/167 (24)
<i>Степень стеноза коронарных артерий, n (%)</i>	
Отсутствие значимого стенозирования	120 (17)
Однососудистое поражение	253 (36)
Двухсосудистое поражение	210 (30)
Трехсосудистое поражение	69 (10)
Поражение ствола ЛКА	41 (6)
<i>Прогрессирование в артерии</i>	
Целевая артерия, n (% от числа случаев прогрессирования коронарного атеросклероза)	136 (44)
Передняя нисходящая артерия, n (% от количества вмешательств на целевом сосуде)	81 (59)
Огибающая артерия, n (% от количества вмешательств на целевом сосуде)	45 (33)
Правая коронарная артерия, n (% от количества вмешательств на целевом сосуде)	55 (40)
Нецелевая артерия, n (% от числа случаев прогрессирования коронарного атеросклероза)	171 (56)
Среднее количество пораженных сосудов на пациента	1,50±1,07
<i>Ангиографический контроль, n (%)</i>	
Стенты I поколения	181 (28)
Стенты II поколения	899 (17)
Голометаллические стенты	77 (16)
<i>Рестеноз в стенке, n (% от количества имплантированных стентов соответствующего поколения)</i>	
Стенты I поколения	28 (4,3)
Стенты II поколения	93 (1,7)
Голометаллические стенты	20 (4,2)

Статистический анализ данных

Данные представлены как медиана (25-й перцентиль; 75-й перцентиль) ввиду несоответствия их параметрам нормального распределения. Для представления ангиографических характеристик применяли среднее ± стандартное отклонение (табл. 1, 2). Для оценки множественных межгрупповых сравнений использовали критерий Краскела–Уоллиса, для оценки парных межгрупповых сравнений – U-критерий Манна–Уитни. Для сопоставления групп по качественным признакам (пол, распространенность артериальной гипертензии – АГ, СД и др.) использовали двусторонний критерий Фишера и χ^2 . В работе

применяли пакет статистических программ Excel и Statistica 9,0 (Statsoft, США). ROC-анализ проводили с использованием программного обеспечения PRISM (Graphpad, США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Первичные обращения пациентов

В исследование включены 3732 пациента: 2897 (77,6%) мужчин, 835 (22,3%) женщин, средний возраст составил 60,0±10,6 года.

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с/без развития повторного события (n=699)

Показатель	Нет прогрессии и рестеноза (n=245)	Повторное событие (n=454)	p
Возраст на момент первичного обращения, лет	60 (54; 67)	60 (53; 68)	0,77
Возраст на момент повторного обращения, лет	62 (56; 69)	63 (56; 71)	0,51
ИМТ, кг/м ²	29 (26; 32)	29 (27; 32)	0,30
Время повторного обращения, мес	18 (12; 36)	23 (12; 38)	0,07
АГ, n (%)	196 (80)	391 (86)	0,04
СД, n (%)	32 (13)	94 (20)	0,01
Общий ХС, ммоль/л (исходно)	4,7 (4,1; 5,8)	4,8 (4,0; 6,0)	0,52
Общий ХС, ммоль/л (повторно)	4,3 (3,6; 4,9)*	4,4 (3,7; 5,3)*	0,20
Триглицериды, ммоль/л (исходно)	1,6 (1,2; 2,2)	1,6 (1,1; 2,3)	0,82
Триглицериды, ммоль/л (повторно)	1,5 (1,1; 1,9)*	1,5 (1,1; 2,1)*	0,46
ХС ЛПВП, ммоль/л (исходно)	1,0 (0,9; 1,2)	1,0 (0,8; 1,2)	0,42
ХС ЛПВП, ммоль/л (повторно)	1,1 (0,9; 1,3)	1,0 (0,9; 1,2)	0,08
ХС ЛПНП, ммоль/л (исходно)	2,8 (2,3; 3,8)	2,8 (2,3; 3,7)	0,88
ХС ЛПНП, ммоль/л (повторно)	2,3 (1,9; 2,9)*	2,5 (2,0; 3,1)*	0,04
Достижение целевого уровня ХС ЛПНП ≤ 1,8, n (%)	19 (7,7)	34 (7,5)	0,10
вЧСРБ, мг/л (исходно)	2,0 (0,9; 4,6)	2,3 (1,2; 5,0)	0,18
вЧСРБ, мг/л (повторно)	1,6 (0,6; 2,9)	1,6 (0,9; 3,5)	0,94

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: по наличию остальных традиционных факторов риска, времени повторного обращения после стентирования, другим лабораторных показателям группы пациентов не различались. Данные представлены в виде абсолютного числа n (%) или как медиана и интерквартильный размах; *p<0,05 по сравнению с исходным значением показателя. ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

Ангиографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в **табл. 1**.

Повторные обращения пациентов

С 2014 по 2017 г. повторно обратились 1487 пациентов: 1173 (79%) мужчины и 314 (21%) женщины. Причиной повторных обращений было рецидивирование стенокардии напряжения или другие проявления ишемии миокарда. У 788 (53%) из них в ходе обследования наличие ишемии миокарда не подтверждено, и повторная КАГ не выполнялась. Повторная КАГ выполнена у 699 (47%) пациентов, и у 378 (25%) выполнена повторная реваскуляризация.

При повторной КАГ рестеноз ранее стентированного сегмента выявлен в 84 (12% ангиографического контроля) случаях, прогрессирование коронарного атеросклероза – в 307 (44% ангиографического контроля) случаях, сочетание рестеноза и прогрессирования коронарного атеросклероза (далее именуемое как развитие сочетанного поражения) – в 63 (9% ангиографического контроля), отсутствие указанных осложнений – в 245 (35% ангиографического контроля) случаях. Прогрессирование атеросклероза явилось основной причиной, приведшей к проведению повторной КАГ (44% всех повторных КАГ), и наиболее частым показанием к проведению повторной реваскуляризации (58% всех повторных реваскуляризацій); p<0,05. Сочетание прогрессирования атеросклероза в целевой и нецелевой артериях отмечено в 44 (14%) случаях. В **табл. 2** приведена ангиографическая характеристика повторных обращений, в **табл. 3, 4** – сравнительная характеристика повторных обращений пациентов.

Группы различались по частоте АГ и СД, уровню ХС ЛПНП к моменту повторного обращения. В обеих группах

наблюдалось значимое снижение уровней общего ХС, триглицеридов, ХС ЛПНП к моменту повторного обращения.

Выявлено, что рестеноз стента или сочетанное поражение коронарных артерий у пациентов с признаками ишемии миокарда при повторном обращении ассоциировались с наличием СД. У лиц без прогрессирования коронарной болезни сердца по данным КАГ отмечались более низкие показатели ХС ЛПНП. Несмотря на значимое снижение уровня общего ХС к моменту повторного обращения, целевые уровни ХС ЛПНП в соответствии с действующими на тот момент рекомендациями [3] достигнуты в среднем лишь у 15% повторно обратившихся пациентов.

Исходная концентрация вЧСРБ ≥ 2 мг/л в крови являлась прогностическим фактором риска в отношении развития сочетанного поражения после выполненного стентирования [AUC 0,63 (95% доверительный интервал 0,52–0,73), p<0,05, отношение шансов 2,4 (1,1–5,1), p<0,05].

Обсуждение

В настоящее время СКА является широко применяемым малоинвазивным методом лечения ИБС, однако долгосрочный прогноз и исходы после данного вида вмешательства остаются актуальным вопросом для изучения.

Ранние исследования демонстрировали преимущество СКА у пациентов со стабильной стенокардией напряжения по сравнению с медикаментозной антиангинальной терапией. Так, в метаанализе 17 рандомизированных исследований показан лучший долгосрочный прогноз у пациентов с подтвержденной ишемией миокарда после выполненного СКА (снижение общей смертности на 20%, смертности от сердечно-сосудистых причин на 26%) за средний период на-

Таблица 4. Сравнительная характеристика повторных обращений пациентов (n=699)

Показатель	Нет поражения (n=245)	Рестеноз (n=84)	Прогрессирование (n=307)	Сочетанное поражение (n=63)	p
Возраст на момент первичного обращения, лет	60 (54; 67)	59 (51; 66)	61 (54; 69)	59 (52; 65)	0,12
Возраст на момент повторного обращения, лет	62 (56; 69)	61 (55; 68)	64 (57; 71)	62 (54; 68)	0,13
ИМТ, кг/м ²	29 (26; 32)	29 (27; 32)	29 (27; 32)	29 (27; 32)	0,76
Время повторного обращения, мес	18 (11; 36)	22 (11; 39)	23 (12; 37)	24 (12; 44)	0,27
АГ, n (%)	196 (80)	75 (89)	263 (86)	53 (84)	0,32
СД, n (%)	32 (13)	20 (24)	58 (19)	16 (25)	0,03
Общий ХС, ммоль/л (исходно)	4,7 (4,1; 5,8)	5,1 (4,3; 6,0)	4,8 (4,0; 5,8)	4,8 (4,0; 6,3)	0,66
Общий ХС, ммоль/л (повторно)	4,3 (3,6; 4,9)*	4,4 (3,6; 5,3)*	4,4 (3,8; 5,2)*	4,2 (3,7; 5,7)*	0,66
Триглицериды, ммоль/л (исходно)	1,6 (1,2; 2,2)	1,7 (1,1; 2,5)	1,6 (1,1; 2,3)	1,6 (1,1; 2,3)	0,93
Триглицериды, ммоль/л (повторно)	1,5 (1,1; 1,9)	1,5 (1,2; 2,3)	1,5 (1,1; 2,1)	1,4 (1,1; 2,0)	0,78
ХС ЛПВП, ммоль/л (исходно)	1,0 (0,9; 1,2)	0,9 (0,8; 1,3)	1,0 (0,9; 1,2)	0,9 (0,8; 1,1)	0,12
ХС ЛПВП, ммоль/л (повторно)	1,1 (0,9; 1,3)	1,0 (0,9; 1,2)	1,0 (0,9; 1,2)	1,0 (0,9; 1,1)	0,10
ХС ЛПНП, ммоль/л (исходно)	2,8 (2,3; 3,8)	3,2 (2,3; 3,6)	2,8 (2,3; 3,8)	3,1 (2,1; 4,5)	0,97
ХС ЛПНП, ммоль/л (повторно)	2,3 (1,9; 2,9)*	2,5 (1,9; 3,2)	2,5 (2,0; 3,1)	2,8 (2,3; 4,2)	0,04
Достижение целевого уровня ХС ЛПНП ≤ 1,8 к моменту повторного обращения, %	15	18,6	15	11	0,21
вчСРБ, мг/л (исходно)	2,0 (0,9; 4,2)	2,0 (0,8; 3,9)	2,0 (1,0; 4,4)	2,9 (1,6; 6,2)	0,14
вчСРБ, мг/л (повторно)	1,9 (0,7; 3,5)	2,0 (1,0; 3,4)	1,5 (0,8; 3,6)	2,3 (1,2; 5,8)	0,31

блюдения 51 мес [4]. В то же время при сравнении долгосрочных исходов в течение 3–4 лет у пациентов с выполненным СКА и пациентов, получающих только медикаментозную терапию, дополнительное вмешательство (чрескожное коронарное вмешательство – ЧКВ или коронарное шунтирование – КШ) требовалось 9,4% пациентов группы медикаментозной терапии и 33,2% пациентов группы ЧКВ [5]. В более поздних исследованиях преимуществ проведения ЧКВ в отношении частоты смерти от любых причин, сердечно-сосудистой смерти, ИМ или рецидивирования клиники стенокардии напряжения по сравнению с группой пациентов, получавших только медикаментозную терапию, не обнаружено [6]. Проведение ЧКВ ассоциируется с меньшей вероятностью развития спонтанного ИМ во внепроцедурном периоде на фоне повышенного риска развития перипроцедурного ИМ по сравнению с группой медикаментозной терапии [7]. Тем не менее положительное влияние эндоваскулярного лечения на качество жизни больных со стенокардией напряжения демонстрируется как в ранних [1], так и более поздних [2] исследованиях.

Значительное совершенствование конструкции стентов, оптимизация структур элюирования антипролиферативных агентов и молекулярной структуры агентов привели к дополнительному распространению ЧКВ, формированию значительного количества больных, перенесших ЧКВ, тем самым поддерживая актуальность исследований долгосрочного прогноза после вмешательства. Недавно опубликованы результаты 3-летнего исследования ISCHEMIA [2], куда включались пациенты с верифицированной по данным неинвазивной диагностики умеренной или тяжелой преходящей ишемией миокарда. Больные рандомизированы в группу инвазивной стратегии в сочетании с оптимальной медика-

ментозной терапией или только оптимальной медикаментозной терапией. Частота первичной и вторичной конечных точек сопоставима в группах больных, однако эндоваскулярное лечение ассоциировалось с лучшим качеством жизни больных стенокардией напряжения после вмешательства.

Большое количество исследований посвящено сравнению клинических исходов после проведения эндоваскулярного и хирургического лечения ИБС. По данным P. Seung et al. [8], через 5 лет наблюдения за пациентами с многососудистым поражением коронарного русла, перенесшими операцию КШ или стентирования, не обнаружено различий в общей смертности, частоте ИМ или инсульта между группами. Однако частота тяжелых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий и необходимости повторной реваскуляризации выше у пациентов с перенесенным коронарным стентированием. В работе С. Cheng и соавт. [9] изучены долгосрочные исходы у пациентов с перенесенным КШ или стентированием «незащищенного» ствола ЛКА: выживаемость у пациентов с выполненным КШ выше, а частота повторной реваскуляризации ниже, в то время как у пациентов группы коронарного стентирования (с имплантацией как голометаллических, так и стентов с лекарственным покрытием) частота повторной реваскуляризации целевого поражения выше; по частоте смертности от сердечно-сосудистых причин группы пациентов не различались. По результатам исследования SYNTAX [10], сравнивавшего долгосрочные исходы (в течение 5 лет) после проведения КШ или стентирования у пациентов с поражением ствола ЛКА или трехсосудистым поражением коронарного русла, частота тяжелых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, ИМ и необходимости повторной реваскуляризации значительно выше у пациентов группы стентирования, в то

время как по частоте общей смертности и инсульта группы не различались.

Таким образом, несмотря на широкую доступность в настоящее время коронарного стентирования как малоинвазивной методики лечения ИБС, весьма часто в долгосрочной перспективе отмечается необходимость повторного вмешательства, ассоциированного с реваскуляризацией целевого поражения или целевого сосуда. Согласно результатам анализа повторных обращений нашего регистра, основной причиной проведения повторной КАГ и повторной реваскуляризации миокарда явилось прогрессирование коронарного атеросклероза, за которым следовало рестенозирование ранее стентированного сегмента.

Хронический провоспалительный статус лежит в основе развития нестабильной уязвимой атеросклеротической бляшки и является причиной развития неблагоприятных исходов после ЧКВ. В настоящее время активно изучаются различные биохимические показатели и сопутствующие заболевания, способствующие поддержанию воспалительного процесса и развитию прогрессирования коронарного атеросклероза и рестенозирования ранее стентированного сегмента. В настоящей работе мы проанализировали причины и частоту развития повторного стенозирования коронарных артерий после проведения планового стентирования, а также биохимические параметры, в частности показатели липидного спектра и уровень вЧСРБ, при разделении пациентов на группы по развитию повторного события.

СД как один из традиционных факторов риска ИБС вносит значительный вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза, ассоциируется с пролонгированными стенотическими поражениями и поражением сосудов малого диаметра вследствие ремоделирования стенки коронарных артерий [11]. Пациенты с СД демонстрируют более высокую частоту развития неблагоприятных клинических исходов после коронарного стентирования [12, 13]. По данным метаанализа S. Qin и соавт. [14], наличие сопутствующего СД являлось важным фактором риска развития таких неблагоприятных клинических исходов после проведения коронарного стентирования, как рестеноз внутри стента, тяжелые сердечно-сосудистые нежелательные события, ИМ с подъемом сегмента ST, реваскуляризация целевого поражения и целевого сосуда. Результаты нашего наблюдения согласуются с мировыми данными: частота развития повторного события существенно выше у больных СД.

Уровень С-реактивного белка крови является одним из наиболее чувствительных маркеров воспаления, который в настоящее время признается диагностическим и прогностическим фактором при ассоциированных с атеротромбозом состояниях и отражает течение субклинического воспалительного процесса на сосудистом уровне. По данным достаточно ранних исследований [15–17], повышенный уровень вЧСРБ ассоциирован с худшими сердечно-сосудистыми исходами как у пациентов с ИБС, так и у лиц без атеросклероза. В исследовании SANTOS [18] у пациентов с анамнезом ранее перенесенного ИМ, достигших концентрации С-реактивного белка <2 мг/л на фоне введения канакиумаба (моноклональное антитело к интерлейкину-1 β), отмечалось снижение частоты тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных событий на 25%, общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин – на 31% по сравнению с пациентами с уровнем вЧСРБ \geq 2 мг/л. Краткосрочные и долгосрочные клинические исходы у пациентов после перенесен-

ного ЧКВ ассоциированы с провоспалительным статусом (повышенный уровень вЧСРБ) как в пред-, так и постпроцедурном периоде [19]. Показана роль вЧСРБ в отношении как прогрессирования коронарного атеросклероза, так и развития рестенозирования внутри стента. Так, по данным метаанализа 6 проспективных исследований, у пациентов с ИБС уровень вЧСРБ обладал предсказательной значимостью в отношении развития рестеноза ранее стентированного сегмента и определял худший прогноз у пациентов с ИБС после перенесенного СКА [20]. В нашей работе мы выделили группу пациентов с развитием сочетанного поражения (рестеноз и прогрессирование атеросклероза), у которых, согласно нашим данным, в наибольшей степени отмечалась персистенция воспалительного фона, что проявлялось высокими уровнями вЧСРБ. Исходный уровень вЧСРБ \geq 2 мг/л является прогностическим фактором риска развития сочетанного события в коронарных артериях.

ХС ЛПНП крови является основным фактором риска атеросклероза и ассоциированных с ним осложнений. Снижение уровня ХС ЛПНП ассоциируется с улучшением прогноза у пациентов после проведения СКА, но, несмотря на достижение целевых значений ХС ЛПНП, у многих пациентов сохраняется высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (данные исследований PROVE IT-TIMI 22 и IDEAL) [21, 22]. По нашим данным, у пациентов с наиболее высоким уровнем ХС ЛПНП наблюдалось развитие сочетанного поражения коронарных артерий при повторном обращении. Во всех исследуемых группах пациентов отмечалось снижение уровня ХС ЛПНП к моменту повторного обращения. Следует подчеркнуть, что в настоящем исследовании, подразумевавшем анализ причин повторного обращения достаточно значительного количества пациентов в условиях «реальной клинической практики», значения ХС ЛПНП, которые можно отнести к «целевым», достигнуты в среднем у 15% повторно обратившихся пациентов. Данные обстоятельства демонстрируют необходимость разработки подходов амбулаторного и дистанционного контроля за больными после коронарного стентирования, методов повышения приверженности лечению.

Заключение

Основной причиной повторных обращений в связи с рецидивированием стенокардии напряжения в течение 2 лет после коронарного стентирования и проведения повторной КАГ и показанием к выполнению повторной реваскуляризации миокарда является прогрессирование атеросклероза. Исходная концентрация вЧСРБ \geq 2 мг/л обладает прогностической значимостью в отношении развития сочетанного события (рестеноз и прогрессирование коронарного атеросклероза). К моменту повторного обращения с подозрением на рецидив стенокардии целевые значения ХС ЛПНП достигаются у 15% больных, перенесших коронарное стентирование.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена по теме госзадания №АААА-А18-118031390106-1 «Изучение возможности использования маркеров воспаления и показателей клеточного иммунитета для оценки прогноза и выбора оптимальной дозы статинов у пациентов со стабильной ИБС при коронарном стентировании».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wijeyesundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM, et al. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med.* 2010;152(6):370-9. doi: 10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00007
2. Spertus MD. Ischemia trial update. *Am Heart J.* 2019;218:8. doi: 10.1016/j.ahj.2019.09.001
3. Authors/Task Force Members; Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: the task force for the management of dyslipidemias of the European society of cardiology (ESC) and European atherosclerosis society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for cardiovascular prevention and rehabilitation. *Atherosclerosis.* 2016;253:281-344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018
4. Schomig A, Mehili J, de Waha A, et al. A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(11):894-904. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.051
5. Tanihata S, Nishigaki K, Kawasaki M, et al. Outcomes of patients with stable low-risk coronary artery disease receiving medical- and PCI-preceding therapies in Japan: J-SAP study 1-1. *Circ J.* 2006;70(4):365-9. doi: 10.1253/circj.70.365
6. Thomas S, Gokhale R, Boden WE, Devereaux PJ. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with medical therapy in stable angina pectoris. *Can J Cardiol.* 2013;29(4):472-82. doi: 10.1016/j.cjca.2012.07.010
7. Bangalore S, Pursnani S, Kumar S, Bagos PG. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation.* 2013;127(7):769-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.131961
8. Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the arterial revascularization therapies study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):575-81. doi: 10.1016/j.accreview.2005.11.072
9. Cheng CI, Lee FY, Chang JP, et al. Long-term outcomes of intervention for unprotected left main coronary artery stenosis: coronary stenting vs coronary artery bypass grafting. *Circ J.* 2009;73(4):705-12. doi: 10.1016/s0167-5273(08)70426-1
10. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomized, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013;381(9867):629-38. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5
11. Brener SJ, Lytle BW, Casserly IP, et al. Propensity analysis of long-term survival after surgical or percutaneous revascularization in patients with multivessel coronary artery disease and high-risk features. *Circulation.* 2004;109(19):2290-5. doi: 10.1016/j.accreview.2004.07.004
12. Radke PW, Friese K, Buhr A, et al. Comparison of coronary restenosis rates in matched patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2006;98(9):1218-22. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.06.015
13. Iijima R, Ndrepepa G, Mehili J, et al. Impact of diabetes mellitus on long-term outcomes in the drug-eluting stent era. *Am Heart J.* 2007;154(4):688-93. doi: 10.1016/j.ahj.2007.06.005
14. Qin SY, Zhou Y, Jiang HX, et al. The association of diabetes mellitus with clinical outcomes after coronary stenting: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(9):e72710. doi: 10.1371/journal.pone.0072710
15. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336(14):973-9. doi: 10.1056/nejm199704033361401
16. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342(12):836-43. doi: 10.1056/nejm200003233421202
17. Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, et al. Prognostic significance of the centers for disease control/American heart association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation.* 2007;115(12):1528-36. doi: 10.1161/circulationaha.106.649939
18. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomized controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10118):319-28. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32814-3
19. Montone RA, Niccoli G. Predictive value of C-reactive protein after drug-eluting stent implantation: an update view. *Future Cardiol.* 2018;14(5):355-8. doi: 10.2217/fca-2018-0038
20. Zhu X, Chen Y, Xiang L, et al. The long-term prognostic significance of high-sensitive C-reactive protein to in-stent restenosis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(27):e10679. doi: 10.1097/MD.00000000000010679
21. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Eng J Med.* 2004;350(15):1495-504. doi: 10.1016/j.accreview.2004.04.071
22. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled study. *JAMA.* 2005;294(19):2437-445. doi: 10.1001/jama.294.19.2437

Поступила 11.03.2020