

ФАКТОРЫ РИСКА РЕСТЕНОЗОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ ЭКСТРЕННОМ ИЛИ ПЛАНОВОМ СТЕНТИРОВАНИИ

ШАМЕС ДЕНИС ВИКТОРОВИЧ, ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7613-836X; аспирант кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: denshames@mail.ru

Реферат. Цель – оценить различия в предикторах внутривентрикулярной рестеноза при проведении экстренного или планового стентирования. **Материал и методы.** В исследование было включено 438 пациентов. Критерии включения: пациентам от 45 до 74 лет, была проведена коронарная ангиография и стентирование нативной коронарной артерии в экстренном или плановом порядке, проведена повторная коронарная ангиография, выявлен рестеноз внутри стента. Пациенты были разделены на два плеча: больные с острыми формами ИБС и пациенты с хроническими формами ИБС. Для каждого плеча была набрана контрольная группа пациентов, не отличающаяся по диагнозу, но рестеноз в ранее установленном стенте отсутствовал. В исследуемую группу пациентов, которым было проведено экстренное стентирование, вошли 73 пациента. Контрольная группа с отсутствием рестеноза на повторной коронарной ангиографии составила 67 человек. Исследуемая группа с выявленным рестенозом после планового стентирования составила 145 человек, контрольная группа пациентов – 153 человека. **Результаты и их обсуждение.** Предикторами рестеноза внутри стента при экстренном стентировании коронарной артерии выступили тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (ОШ – 1,043), общий холестерин (ОШ – 1,016), индекс коронарного атеросклероза Gensini (ОШ – 1,06) и количество одновременно имплантированных стентов (ОШ – 2,64). В плече планового стентирования были выявлены следующие предикторы рестеноза: сахарный диабет (ОШ – 4,3), гиперлипидемия (ОШ – 2,5), RDW (ОШ – 1,9), индекс Gensini (ОШ 1,1), фибриноген (ОШ 2,61), количество одновременно имплантированных стентов (ОШ – 1,58). Возрастные группы пациентов также не показали свою значимость как при анализе предикторов экстренного стентирования, так и при анализе предикторов планового стентирования. **Выводы.** Факторами риска возникновения рестенозов коронарных артерий после экстренного стентирования являются: тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, общий холестерин, степень тяжести коронарного атеросклероза. Факторами риска возникновения рестенозов коронарных артерий после планового стентирования являются: ширина распределения эритроцитов по объему, фибриноген, степень тяжести коронарного атеросклероза, количество одновременно имплантированных стентов, сахарный диабет, гиперлипидемия. При сравнении групп пациентов, которым было проведено экстренное или плановое стентирование, возраст больных не показал себя предиктором рестеноза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, рестеноз, голометаллические стенты, стенты с лекарственным покрытием, факторы риска.

Для ссылки: Шамес, Д.В. Факторы риска рестенозов коронарных артерий при экстренном или плановом стентировании / Д.В. Шамес // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 4. – С116–123. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).116-123.

CORONARY ARTERY RESTENOSIS RISK FACTORS IN EMERGENCY OR PLANNED STENTING

SHAMES DENIS V., ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7613-836X; postgraduate student of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: denshames@mail.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to assess the differences in in-stent restenosis predictors in emergency or planned stenting. **Material and methods.** The study included 438 patients. Inclusion criteria were patient age 45–74 years, coronary angiography and native coronary artery emergency or planned stenting, repeated coronary angiography and restenosis. The patients were divided into two groups: the patients with acute CHD types and the patients with chronic CHD. Control group of patients who did not differ in diagnosis, but had no restenosis in a previously installed stent, was recruited for each study group. 73 patients were included in the studied group of patients who underwent emergency stenting. The control group with the absence of restenosis on repeated CAG consisted of 67 people. The study group with restenosis after planned stenting was 145 people; the control group of patients united 153 people. **Results and discussion.** Platelet-lymphocyte ratio (OR – 1,043), total cholesterol (OR – 1,016), coronary atherosclerosis index Gensini (OR – 1,06) and the number of simultaneously implanted stents (OR – 2,64) were predictors of restenosis inside the stent for emergency coronary artery stenting. The following restenosis predictors were found for the patients with planned stenting: diabetes mellitus (OR – 4,3), hyperlipidemia (OR – 2,5), RDW (OR – 1,9), Gensini index (OR – 1,1), fibrinogen (OR – 2,61), and simultaneously implanted stent number (OR – 1,58). Patient age groups did not demonstrate any significance, both in predictor analysis for emergency stenting, and in such for planned stenting. **Conclusion.** Risk factors for coronary artery restenosis after emergency stenting are platelet-lymphocyte ratio, total cholesterol, and severity of coronary atherosclerosis. Risk factors for coronary artery restenosis after planned stenting are the width of the red blood cell volume range, fibrinogen, coronary atherosclerosis severity, simultaneously implanted stent number, diabetes, and hyperlipidemia. When comparing the groups of patients who underwent emergency or planned stenting, the age of patients did not appear as a predictor of restenosis.

Key words: coronary heart disease, restenosis, bare metal stents, drug elusive stents, risk factors.

For reference: Shames DV. Coronary artery restenosis risk factors in emergency or planned stenting. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (4): 116-123. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(4).116-123.

Введение. С 80-х гг. XX в. чрескожное коронарное вмешательство со стентированием коронарных артерий стал один из наиболее эффективных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС). При остром коронарном синдроме (ОКС) экстренное стентирование артерии позволяет избежать осложнений, прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) путем сохранения жизнеспособности миокарда. При хронических формах ИБС (ХИБС) стентирование уменьшает функциональный класс стенокардии, что улучшает качество жизни больного. Ранние недостатки метода чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА), такие как эластическое спадение сосуда после баллонирования, были устранены с изобретением внутрисосудистого каркаса – коронарного стента. Первые стенты были произведены из металлического сплава, внедрение в сосуд которого приводило к миграции и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК), разрастанию внеклеточного матрикса, активации систем клеточного и гуморального иммунитета. Результатом данных процессов был рестеноз внутри ранее имплантированного стента. Дальнейшее развитие различных покрытий веществами-цитостатиками, которые подавляли рост неоинтимальной ткани внутри стента. Несмотря на существование нескольких поколений стентов с лекарственным покрытием, проблема возникновения рестеноза коронарных артерий окончательно не решена, и частота его возникновения составляет около 15% [1]. Актуальным является поиск факторов риска рестенозов коронарных артерий, оценка которых до процедуры позволяет спрогнозировать их возникновение в ближайшем и отдаленном периодах. Исследователями предложено большое число предикторов рестеноза как в голометаллических, так и в покрытых стентах, однако их применение ограничено сложностью определения и экономическими затратами [2]. Ряд ученых предложил использовать результаты рутинного общего анализа крови (ОАК), оценивая количество нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов и их соотношения – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛС), тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (ТЛС), которые легкодоступны и оказались сильными и независимыми предикторами рестеноза [3, 4]. Стентирование сосуда запускает локальный воспалительный ответ из-за баротравмы, выделения компонентов раздавленной атеросклеротической бляшки и реакции на компоненты стента [5]. Воспаление приводит к большей неоднородности размеров эритроцитов, так как незрелые их формы попадают в кровь. Таким образом, величина ширины распределения эритроцитов по объему (RDW) – еще один легкодоступный компонент общего анализа крови, который был использован в качестве предиктора рестеноза некоторыми исследователями [6]. Хроническая болезнь почек, сахарный диабет также известные независимые сильные предикторы рестеноза коронарных артерий после стентирования [7]. В нашем исследовании мы оценивали различия в предикторах рестеноза у больных, подвергшихся

экстренному или плановому стентированию с диагнозами ОКС и ХИБС соответственно.

Цель исследования – оценить различия в предикторах внутривенного рестеноза при проведении экстренного или планового стентирования.

Материал и методы. В исследование было включено 438 пациентов. Критерии включения: пациенты от 45 до 74 лет с диагнозами «инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST», «инфаркт миокарда без подъема сегмента ST», «нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения I–IV функционального класса (ФК)», которым в 2007–2017 гг. была проведена коронарная ангиография и стентирование нативной коронарной артерии в экстренном или плановом порядке, была проведена повторная коронарная ангиография при повторной госпитализации пациента с острым коронарным синдромом или с другой формой ИБС, требующей реваскуляризации из-за возникновения симптомов и/или возврата признаков ишемии миокарда.

Пациенты со стентированием в анамнезе также были включены в наше исследование. Контрольная коронарная ангиография в фиксированные сроки не проводилась. Критерии исключения: возраст моложе 45 лет и старше 74, аортокоронарное шунтирование в анамнезе, онкологическое заболевание, аутоиммунное заболевание, анемия, почечная и печеночная недостаточность, недавнее переливание крови, гипо- или гипертиреоз.

Согласно установленному диагнозу пациенты были разделены на два плеча. В первое плечо были включены больные с острыми формами ИБС: диагнозами «инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST», «инфаркт миокарда без подъема сегмента ST», «нестабильная стенокардия». Во второе плечо вошли пациенты с хроническими формами ИБС: стенокардия напряжения I–IV ФК, постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), безболевого ишемия миокарда (ББИМ). Для каждого исследуемого плеча была набрана контрольная группа пациентов, которая не отличалась по диагнозам, но на повторной коронарной ангиографии рестеноз в ранее установленном стенте отсутствовал. В исследуемую группу пациентов, которым было проведено экстренное стентирование, вошли 73 пациента. Контрольная группа с отсутствием рестеноза на повторной КАГ составила 67 человек. Исследуемая группа с выявленным рестенозом после планового стентирования составила 145 человек, контрольная группа пациентов – 153 человека.

Рестенозом коронарной артерии считалось сужение просвета сосуда, составляющее $\geq 50\%$ на протяжении коронарного стента и/или на участке до 5 мм от его проксимального или дистального конца. Гиперлипидемией считалось повышение уровня общего холестерина – более 5,2 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности – более 3,4 ммоль/л, триглицеридов – более 1,5 ммоль/л. Диагноз «сахарный диабет» выставлялся пациентам, принимающим гипогликемическую терапию. Диагноз «артериальная гипертензия» выставлялся пациентам, у которых на двух повторных амбулаторных приемах у врача

было дважды зарегистрировано АД более 140/90 мм рт.ст., или если пациент принимает гипотензивные препараты.

Из историй болезни отбирались данные о диагнозе, включая наличие/отсутствие сахарного диабета, гиперлипидемии, артериальной гипертензии. Оценивались данные общего анализа крови, биохимического анализа крови [аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий билирубин, креатинин, мочевина, общий холестерин, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, триглицериды, глюкоза], коагулограммы, осуществлялся подсчет индекса тяжести коронарного атеросклероза по шкале Gensini, клеточных индексов (соотношение абсолютного количества нейтрофилов к лимфоцитам, тромбоцитов к лимфоцитам, соотношение абсолютного количества моноцитов к холестерину липопротеинов высокой плотности). Образцы крови на анализ забирались из периферической вены натощак в первый день госпитализации до проведения коронарографии. Пациенты исследуемой и контрольной групп были разделены согласно возрасту на 6 групп: 1) 45–49 лет; 2) 50–54 года; 3) 55–59 лет; 4) 60–64 года; 5) 65–59 лет; 6) 70–74 года.

Пациенты с диагнозом стенокардии напряжения получали лечение следующими препаратами в терапевтических дозах: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, аторвастатин, блокаторы РААС, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, β -блокаторы; пациенты с диагнозом инфаркта миокарда получали следующую терапию: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор, низкомолекулярный гепарин, нефракционированный гепарин, фондапаринукс, аторвастатин, блокаторы РААС, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, β -блокаторы. Исследование было выполнено в

соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистический анализ проводился при помощи программного обеспечения SPSS (IBM SPSS Statistics 23), Statistica 12. Для оценки нормальности распределения использовались тест Шапиро – Уилка. Категориальные переменные были выражены в процентах, в то время как непрерывные переменные были выражены в медиане, 25% и 75% процентиле. Для выявления достоверности различий между группами использовались *t*-критерий Стьюдента и *U*-критерий Манна – Уитни. Тест χ^2 использовался для сравнения категориальных переменных между двумя группами. Для выявления предикторов внутрисенного рестеноза использовался метод логистической регрессии. За статистическую значимость была принята $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При сравнении исследуемой и контрольных групп в плече экстренного стентирования в группе рестеноза было достоверно больше женщин (19,18%) по сравнению с контрольной группой (6,06%; $p=0,018$), чаще встречалась гиперлипидемия (53,42% по сравнению с 34,85%; $p=0,028$). Относительно частоты встречаемости сахарного диабета, артериальной гипертензии достоверных различий между группами не было. По группам параметров (глюкоза, RDW, MPV, количество лимфоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарное, тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношения, общий холестерин, липопротеины низкой плотности, триглицериды, АЛТ, индекс Gensini) были выявлены статистически достоверные различия, что отражено в *табл. 1*.

Таблица 1

Экстренное стентирование нативной коронарной артерии

Показатель	Группа рестеноза (<i>n</i> =73 пациентов)		Группа без рестеноза (<i>n</i> =67 пациентов)		<i>p</i>
	%	Медиана (Q1, Q3)	%	Медиана (Q1, Q3)	
Возраст, лет		58,62±6,88		57,81±7,14	0,23
Пол (мужской/женский)	80,82/19,18		93,94/6,06		0,018
Диабет	30,14		22,73		0,32
Гиперлипидемия	53,42		34,85		0,028
Артериальная гипертензия	89,04		81,82		0,23
Глюкоза		6,5 (5,5; 7,29)		6,08 (5,41; 6,40)	0,03
Гемоглобин		142 (131; 154)		145 (142; 153)	0,13
RDW		12,2 (11,72; 12,55)		11,93 (11,44; 12,44)	0,019
MPV		8,4 (7,9; 9,1)		7,8 (7,7; 9,0)	0,01
Нейтрофилы в 1 мл		4686 (3892; 5722,4)		4567,2 (3549,7; 5441,7)	0,77
Лимфоциты в 1 мл		1995,0 (1670,0; 2415,8)		2640,0 (1935,0; 3209,6)	<0,001
Тромбоциты в 1 мл		250000 (201000; 273000)		257000 (192000; 302000)	0,35
Лейкоциты в 1 мл		7800 (7100; 9700)		8200 (6900; 9200)	0,13
Моноциты в 1 мл		590,4 (411,8; 850,0)		679,0 (557,6; 852,0)	0,053
Эозинофилы в 1 мл		196,8 (140,0; 285,2)		190 (110; 290)	0,65

Показатель	Группа рестеноза (n=73 пациентов)		Группа без рестеноза (n=67 пациентов)		p
	%	Медиана (Q1, Q3)	%	Медиана (Q1, Q3)	
НЛС		2,366 (1,548; 3,182)		1,897 (1,263; 2,366)	0,004
ТЛС		97,399 (85,237; 107,458)		125,094 (101,802; 153,892)	<0,001
Моноциты/ЛПВП		13,525 (10,497; 21,533)		17,935 (9,042; 23,495)	0,34
Общий холестерин, мг/дл		178,407 (145,380; 225,804)		137,772 (134,289; 189,243)	0,002
ЛПНП, мг/дл		108,360 (77,330; 127,595)		69,66 (54,131; 96,75)	<0,001
ЛПВП, мг/дл		39,474 (32,865; 44,465)		36,732 (34,412; 46,011)	0,17
ТГ, мг/дл		169,035 (123,015; 206,205)		125,670 (117,705; 159,300)	0,005
Общий билирубин		9,5 (5,8; 12,7)		9,2 (7,4; 11,7)	0,63
АЛТ		32,0 (23,0; 44,0)		25,0 (18,0; 39,0)	0,01
АСТ		24,0 (18,0; 29,0)		24,0 (21,0; 31,0)	0,16
Креатинин		94,10 (84,07; 110,00)		91,57 (85,72; 98,20)	0,18
Индекс Gensini		41,0 (22,5; 62,0)		13,0 (8,0; 19,5)	<0,001
Фибриноген		2,80 (2,30; 3,30)		3,00 (2,40; 3,40)	0,14
Количество стентов		1,0 (1,0; 2,0)		1,0 (1,0; 2,0)	0,11

Примечание. RDW – ширина распределения эритроцитов по объему; MPV – средний объем тромбоцитов; НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; ТЛИ – тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение; моноциты/ЛПВП – индекс соотношения моноцитов к ЛПВП; ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; индекс Gensini – индекс тяжести коронарного атеросклероза.

Относительно показателей гемоглобина, числа нейтрофилов, тромбоцитов, лейкоцитов, моноцитов, эозинофилов, отношения моноцитов к ЛПВП, ЛПВП, общего билирубина, АСТ, креатинина, фибриногена, количества имплантированных стентов достоверных различий не обнаружено.

Также было проведено сравнение изучаемых параметров в плече планового стентирования при хронической ишемической болезни сердца. В группе рестеноза было достоверно меньше пациентов женского пола (11,03 % по сравнению с контрольной группой 26,9%; $p < 0,001$), относительно встречаемости сахарного диабета, гиперлипидемии, артериальной гипертензии достоверных различий выявлено не было. По следующим группам параметров были выявлены достоверные различия: RDW, число лимфоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, моноцитов, по нейтрофильно-лимфоцитарному и тромбоцитарно-лимфоцитарному соотношению, ЛПНП, ЛПВП, общий билирубин, креатинин, индекс Gensini, фибриноген, количество имплантированных стентов.

Следующие лабораторные параметры не отличались между группами: глюкоза, гемоглобин, MPV, число эозинофилов, отношение моноцитов к ЛПВП, общий холестерин, триглицериды, АЛТ, АСТ. Сравнение отражено в *табл. 2*.

Для оценки возможных предикторов рестеноза внутри стента в плечах пациентов с экстренным и плановым стентированием был проведен регрессионный анализ методом логистической регрессии, результаты которого представлены в *табл. 3 и 4*.

Предикторами рестеноза внутри стента при экстренном стентировании коронарной артерии выступили тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (ОШ – 1,043), общий холестерин (ОШ – 1,016), индекс коронарного атеросклероза Gensini (ОШ – 1,06) и количество одновременно имплантированных стентов (ОШ – 2,64). При анализе возраст пациентов не выступил предиктором рестеноза.

При регрессионном анализе в плече планового стентирования были выявлены следующие предикторы рестеноза: сахарный диабет (ОШ – 4,3), гиперлипидемия (ОШ – 2,5), RDW (ОШ – 1,9), индекс Gensini (ОШ – 1,1), фибриноген (ОШ – 2,61), количество одновременно имплантированных стентов (ОШ – 1,58). Возрастные группы пациентов также не показали свою значимость, как и при анализе предикторов экстренного стентирования.

Из-за широкого применения стентов в клинической практике актуальным является оценка факторов риска рестенозов до процедуры чрескожного вмешательства (ЧКВ). Импантация стента в коронарную артерию вызывает местный васкулит, который проходит 4 стадии: 1) тромботическая стадия; 2) стадия пролиферации и миграции ГМК; 3) стадия синтеза матрикса; 4) стадия собственно рестеноза [8]. Возникает воспалительная реакция, которая на начальных этапах обеспечивается нейтрофилами, на более поздних этапах привлекаются моноциты, которые трансформируются в макрофаги и экспрессируют цитокины и факторы роста [9].

Плановое стентирование нативной коронарной артерии

Показатель	Группа рестеноза (n= 145 пациентов)		Группа без рестеноза (n= 152 пациента)		p
	%	Медиана (Q1, Q3)	%	Медиана (Q1, Q3)	
Возраст, лет		58,62±6,88		57,81±7,14	0,23
Пол мужской/женский	88,97/11,03		73,03/26,97		<0,001
Диабет	20,69		13,16		0,082
Гиперлипидемия	60,69		69,08		0,13
Артериальная гипертензия	84,83		82,89		0,65
Глюкоза		5,60 (5,10; 6,10)		5,70 (5,24; 6,00)	0,48
Гемоглобин		147 (138; 154)		144 (135; 156)	0,50
RDW		12,13 (11,65; 12,59)		11,82 (11,51; 12,71)	0,015
MPV		8,30 (7,80; 9,00)		8,40 (8,10; 9,00)	0,74
Нейтрофилы в 1 мл		3895 (3224; 5258)		4217,4 (3378,4; 4872,0)	0,066
Лимфоциты в 1 мл		1980,9 (1620,0; 2638,4)		2585,0 (1966,8; 3078,3)	<0,001
Тромбоциты в 1 мл		254000 (220000; 297000)		278000 (250000; 313000)	<0,001
Лейкоциты в 1 мл		6800 (5600; 8600)		7300 (6400; 9300)	0,005
Моноциты в 1 мл		490,0 (403,2; 660,0)		560,30 (461,50; 662,85)	0,012
Эозинофилы в 1 мл		160,0 (110,0; 250,0)		186,9 (120,0; 280,0)	0,24
НЛС		1,875 (1,604; 2,624)		1,697 (1,395; 2,244)	0,008
ТЛС		102,891 (88,8240; 171,760)		123,335 (96,270; 158,463)	0,03
Моноциты/ЛПВП		12,11 (8,28; 18,44)		11,484 (8,613; 17,021)	0,27
Общий холестерин, мг/дл		192,339 (168,345; 217,881)		173,993 (157,753; 218,268)	0,12
ЛПНП, мг/дл		112,129 (88,930; 143,190)		116,100 (60,731; 141,255)	0,026
ЛПВП, мг/дл		46,398 (40,600; 59,544)		42,570 (37,152; 48,762)	<0,001
ТГ, мг/дл		129,21 (99,12; 195,59)		136,29 (101,78; 218,60)	0,64
Общий билирубин		11,9 (8,8; 17,3)		9,55 (6,90; 13,43)	<0,001
АЛТ		25,00 (16,00; 37,00)		23,50 (17,50; 34,00)	0,97
АСТ		20,0 (17,0; 27,6)		21,0 (17,0; 30,0)	0,66
Креатинин		96,0 (86,1; 104,7)		90,72 (81,00; 103,70)	0,028
Индекс Gensini		38,00 (19,00; 54,00)		10,00 (4,00; 21,00)	<0,001
Фибриноген		2,80 (2,40; 3,40)		3,40 (3,00; 4,70)	<0,001
Количество стентов		2,0 (1,0; 3,0)		1,0 (1,0; 2,0)	<0,001

Примечание. RDW – ширина распределения эритроцитов по объему; MPV – средний объем тромбоцита; НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; ТЛС – тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение; моноциты/ЛПВП – индекс соотношения моноцитов к ЛПВП; ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; индекс Gensini – индекс тяжести коронарного атеросклероза.

Таблица 3

Предикторы рестеноза внутри стента при экстренном стентировании

Показатель	Значимость	ОШ	ДИ 95,0% для ОШ	
			Нижняя	Верхняя
ТЛС	<0,001	1,043	1,025	1,062
Общий холестерин	0,004	1,016	1,005	1,028
Индекс Gensini	<0,001	1,060	1,035	1,085
Количество стентов	0,001	2,635	1,498	4,636

Примечание. ТЛС – тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, индекс Gensini – индекс тяжести коронарного атеросклероза.

Предикторы рестеноза внутри стента при плановом стентировании

Показатель	Значимость	ОШ	ДИ 95,0% для ОШ	
			Нижняя	Верхняя
Диабет	0,029	4,3	1,158	15,806
Гиперлипидемия	0,032	2,5	1,085	5,814
RDW	0,001	1,9	1,303	2,849
Моноциты/ЛПВП	0,001	0,9	0,845	0,955
ЛПВП	<0,001	0,9	0,873	0,946
Индекс Gensini	<0,001	1,1	1,055	1,106
Фибриноген	<0,001	2,61	1,749	3,881
Количество стентов	0,008	1,58	1,130	2,234

Моноциты, нейтрофилы, Th1-лимфоциты являются участниками классического воспалительного ответа, который характерен для голометаллического стента, в то время как Th2-лимфоциты и эозинофилы вовлечены в патологический процесс в стенте с лекарственным покрытием [7].

Окислительный стресс, поддерживаемый нейтрофилами, представляет собой процесс возникновения кислородных радикалов, которые напрямую повреждают эритроциты, что ведет к их уменьшению времени жизни. Этот процесс находит отражение в изменении ширины распределения эритроцитов по объему (RDW) [11, 12].

Yildiz et al. выявили, что увеличенный RDW имеет значительную предсказательную ценность при развитии рестеноза в непокрытом стенте и может использоваться как инструмент скрининга для определения пациентов в группы низкого и высокого риска возникновения рестеноза [6]. Таким образом, RDW косвенно свидетельствует об активном воспалении, что позволяет поставить его в один ряд с такими воспалительными маркерами, как С-реактивный белок, СОЭ, ФНО α , ИЛ-6. Связь RDW и вышеперечисленных маркеров также была доказана в одном из исследований [13].

Отношение числа моноцитов к холестерину ЛПВП – еще один маркер окислительного стресса. Рядом ученых доказана связь данного показателя с тяжестью коронарного атеросклероза [14], госпитальными и отдаленными большими нежелательными коронарными событиями [15, 16], однако относительно предсказательной ценности для рестеноза после стентирования данные противоречивы [17].

Ввиду активного участия клеточного звена иммунитета в процессе рестенозирования коронарной артерии после стентирования некоторые исследователи обратили внимание на изменение клеточных соотношений в крови у больных рестенозами коронарных артерий, в частности, соотношения абсолютного числа нейтрофилов к числу лимфоцитов в 1 мл крови – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, и отношение абсолютного числа тромбоцитов к числу лимфоцитов – тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение.

Turak et al. включили НЛС в оценку факторов риска рестеноза после стентирования металлическим стентом и выявили, что НЛС является сильным и независимым предиктором рестеноза коронарной артерии после стентирования голометаллическим

стентом [3]. Volca et al. оценивали корреляцию лабораторных параметров и частоты рестеноза после первичного ЧКВ у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. По данным их исследования, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение более 3,84 является предиктором рестеноза с чувствительностью 73,4% и специфичностью 50,8% [18].

Tanindi et al. провели ретроспективное исследование, используя биохимические анализы крови и ангиографические данные 285 пациентов, которым было проведено стентирование стентом с лекарственным покрытием 2-го поколения в 2012–2014 гг. Авторы пришли к заключению, что ни один из лабораторных параметров, полученных до процедуры чрескожного вмешательства, не является предиктором рестеноза [19].

В ряде исследований оценивалась взаимосвязь клеточных соотношений между собой и со степенью тяжести коронарного атеросклероза [4, 20]. По данным Chen et al., нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение – ценный и независимый фактор риска коронарного атеросклероза тяжелой степени (измеренной по шкале Gensini).

Cho et al. доказали полезность НЛС и ТЛС относительно предсказания отдаленных нежелательных коронарных событий [4].

В нашем исследовании мы оценивали предсказательную ценность некоторых лабораторных параметров при экстренном и плановом стентировании коронарных артерий и выявили, что предикторы в этих группах различаются. Это различие может быть вызвано различными патологическими процессами, протекающими в коронарных артериях во время ЧКВ при острых и хронических формах ИБС.

Ограничения исследования. Главным ограничением исследования является его ретроспективная природа. У нас не было возможности вмешаться в процесс с целью серийного измерения лабораторных параметров. Также отсутствовала возможность проведения внутрисосудистого УЗИ или оптической когерентной томографии для четкого описания морфологии стентированного сегмента артерии. Еще одним ограничением исследования явилась невозможность проведения всем стентированным пациентам рутинной контрольной коронарной ангиографии в определенные сроки.

Выводы. Широкое применение стентов с лекарственным покрытием привело к тому, что в последние годы удалось значительно снизить частоту

возникновения рестеноза внутри стента коронарной артерии, однако проблема внутривенного рестеноза полностью все еще не решена. В связи с чем поиск предикторов рестеноза остается актуальным.

В нашем исследовании было выявлено:

1. Факторами риска возникновения рестенозов коронарных артерий после экстренного стентирования являются тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение как маркер хронической воспалительной реакции, общий холестерин, степень тяжести коронарного атеросклероза, измеренная по шкале Gensini, и количество одновременно имплантированных стентов.

2. Факторами риска возникновения рестенозов коронарных артерий после планового стентирования являются такие маркеры хронической воспалительной реакции, как ширина распределения эритроцитов по объему, фибриноген. Нами также было выявлено, что степень тяжести коронарного атеросклероза, измеренная по шкале Gensini, количество одновременно имплантированных стентов, сахарный диабет, гиперлипидемия – сильные и независимые предикторы рестеноза при стентировании пациентов с хроническими формами ИБС.

3. При сравнении групп пациентов, которым было проведено экстренное или плановое стентирование, возраст больных не показал себя предиктором рестеноза.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор лично принимал участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Byrne, R.A.* Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014 / R.A. Byrne, M. Joner, A. Kastrati // *Eur. Heart J.* – 2015. – № 36 (47). – С.3320–3331.
2. *Khousam, R.N.* The important role of inflammatory biomarkers pre and post bare-metal and drug-eluting stent implantation / R.N. Khousam, M. Shaheen, R.K. Aziz, U.N. Ibebuogu // *Can. J. Cardiol.* – 2012. – № 28. – С.700–705.
3. *Turak, O.* Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis / O. Turak, F. Ozcan, A. Isleyen [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – № 110. – С.1405–1410.
4. *Cho, K.I.* Combined Usefulness of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio and the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Long-Term Adverse Events in Patients Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention with a Drug-Eluting Stent / K.I. Cho, S.H. Ann, G.B. Singh [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – № 10 (7). – P.e0133934.
5. *Xu, N.* Incidence and classification of neointimal proliferation and in-stent restenosis in post-stenting patients at 1-year interval: findings from non-invasive coronary computed tomography angiography / N. Xu, J. Zhang, M. Li [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2014. – № 83. – С.1816–1821.
6. *Yildiz, A.* Preprocedural red blood cell distribution width predicts bare metal stent restenosis / A. Yildiz, F. Tekiner, A. Karakurt [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2014. – № 25. – P.469–473.
7. *Niccoli, G.* The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation / G. Niccoli, R.A. Montone, G. Ferrante [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – № 56. – P.1783–1793.
8. *Ломоносова, А.А.* Проблема рестеноза после чрескожных внутрикоронарных вмешательств и перспективы его профилактики с помощью генотерапевтических воздействий / А.А. Ломоносова, С.Ю. Григорова, Ю.И. Афанасьев // *Научные ведомости Белгородского государственного университета.* – 2010. – № 4. – С.5–10.
9. *Tardif, J.G.* Prevention of restenosis with antioxidants: mechanisms and implications / J.G. Tardif, J. Gregoire, P.L. L'Allier // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* – 2002. – № 2 (5). – P.323–410.
10. *Ikeda, U.* Inflammation and coronary artery disease / U. Ikeda // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – № 1 (1). – С.65–70.
11. *Friedman, J.S.* SOD2-deficiency anemia: Protein oxidation and altered protein expression reveal targets of damage, stress response, and antioxidant responsiveness / J.S. Friedman, M.F. Lopez, M.D. Fleming [et al.] // *Blood.* – 2004. – № 104. – С.2565–2573.
12. *Drakopoulou, M.* Association of inflammatory markers with angiographic severity and extent of coronary artery disease / M. Drakopoulou, K. Toutouzas, E. Stefanadi [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2009. – № 206. – С.335–339.
13. *Lippi, G.* Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes / G. Lippi, L. Filippozzi, M. Montagnana [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2009. – № 47. – P.353–357.
14. *Akboga, M.K.* Usefulness of monocyte to HDL-cholesterol ratio to predict high SYNTAX score in patients with stable coronary artery disease / M.K. Akboga, K.G. Balci, O. Maden [et al.] // *Biomark. Med.* – 2016. – № 10 (4). – P.375–383.
15. *Cetin, M.S.* Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome / M.S. Cetin, E.H. Ozcan Cetin, E. Kalender [et al.] // *Heart Lung. Circ.* – 2016. – № 25 (11). – С.1077–1086.
16. *Karataş, M.B.* Monocyte to high-density lipoprotein ratio as a new prognostic marker in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention / M.B. Karataş, Y. Çanga, K.S. Özcan // *Am. J. Emerg. Med.* – 2016. – № 34 (2). – С.240–244.
17. *Verdoia, M.* Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Neutrophil to Lymphocyte Ratio and the Extent of Coronary Artery Disease: Results From a Large Cohort Study / M. Verdoia, L. Barbieri, G. Di Giovine [et al.] // *Angiology.* – 2016. – № 67 (1). – С.75–82.
18. *Bolca, O.* The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with bare-metal stent restenosis in STEMI patients treated with primary PCI / O. Bolca, B. Güngör, K.S. Özcan [et al.] // *Coron. Artery Dis.* – 2015. – № 26 (5). – С.402–408.
19. *Tanindi, A.* Do pre-procedural laboratory parameters predict drug-eluting stent restenosis? / A. Tanindi, B. Ekici, H.F. Töre // *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.* – 2015. – № 43 (5). – С.457–464.
20. *Chen, J.* Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of coronary artery disease: a Gensini score assessment / J. Chen, M.H. Chen, S. Li [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2014. – № 21 (12). – С.1271–1282.

REFERENCES

1. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015; 36 (47): 3320-3331. doi: 10.1093/eurheartj/ehv511.
2. Khouzam RN, Shaheen M, Aziz RK, et al. The important role of inflammatory biomarkers pre and post bare-metal and drug-eluting stent implantation. *Can J Cardiol*. 2012; 28: 700–705. doi: 10.1016/j.cjca.2012.05.012
3. Turak O, Ozcan F, Isleyen A, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2012; 110: 1405–1410. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.07.003.
4. Cho KI, Ann SH, Singh GB, et al. Combined Usefulness of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio and the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Long-Term Adverse Events in Patients Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention with a Drug-Eluting Stent. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0133934. doi: 10.1371/journal.pone.0133934.
5. Xu N, Zhang J, Li M, et al. Incidence and classification of neointimal proliferation and in-stent restenosis in post-stenting patients at 1-year interval: findings from non-invasive coronary computed tomography angiography. *Eur J Radiol*. 2014; 83: 1816–1821. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.07.015.
6. Yildiz A, Tekiner F, Karakurt A, et al. Preprocedural red blood cell distribution width predicts bare metal stent restenosis. *Coron Artery Dis*. 2014; 25: 469–473. doi: 10.1097/MCA.000000000000105.
7. Niccoli G, Montone RA, Ferrante G, et al. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1783–1793. doi: 10.1016/j.jacc.2010.06.045.
8. Lomonosova AA, Grigorova SYu, Afanasev Yul. Problema restenoza posle chreskoznyh vnutrikoronarnyh vmeshatel'stv i perspektivy ego profilaktiki s pomoshch'yu genoterapevticheskikh vozdeystvij [Problem of the restenosis after percutaneous intracoronary interventions and prospects for prevention through genotherapeutic impact]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta [Scientific statements of Belgorod state university]*. 2010; 4: 5-10.
9. Tardif JG, Gregoire J, L'Allier PL. Prevention of restenosis with antioxidants: mechanisms and implications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2002; 2 (5): 323-410. doi: 10.2165/00129784-200202050-00005
10. Ikeda U. Inflammation and coronary artery disease. *Curr Pharm Des*. 2003; 1 (1): 65-70.
11. Friedman JS, Lopez MF, Fleming MD, et al. SOD2-deficiency anemia: Protein oxidation and altered protein expression reveal targets of damage, stress response, and antioxidant responsiveness. *Blood*. 2004; 104: 2565–2573. doi: 10.1182/blood-2003-11-3858.
12. Drakopoulou M, Toutouzas K, Stefanadi E, et al. Association of inflammatory markers with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2009; 206: 335–339. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.041.
13. Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 47: 353–357.
14. Akboga MK, Balci KG, Maden O, et al. Usefulness of monocyte to HDL-cholesterol ratio to predict high SYNTAX score in patients with stable coronary artery disease. *Biomark Med*. 2016; 10 (4): 375-383. doi: 10.2217/bmm-2015-0050.
15. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Kalender E, et al. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome. *Heart Lung Circ*. 2016; 25 (11): 1077-1086. doi: 10.1016/j.hlc.2016.02.023.
16. Karataş MB, Çanga Y, Özcan KS, et al. Monocyte to high-density lipoprotein ratio as a new prognostic marker in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Emerg Med*. 2016; 34 (2): 240-244. doi: 10.1016/j.ajem.2015.10.049.
17. Verdoia M, Barbieri L, Di Giovine G, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and the Extent of Coronary Artery Disease: Results From a Large Cohort Study. *Angiology*. 2016; 67 (1): 75-82. doi: 10.1177/0003319715577529.
18. Bolca O, Güngör B, Özcan KS, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with bare-metal stent restenosis in STEMI patients treated with primary PCI. *Coron Artery Dis*. 2015; 26 (5): 402-408. doi: 10.1097/MCA.0000000000000254.
19. Tanındı A, Ekici B, Töre HF. Do pre-procedural laboratory parameters predict drug-eluting stent restenosis? *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2015; 43 (5): 457-464. doi: 10.5543/tkda.2015.48275.
20. Chen J, Chen MH, Li S, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of coronary artery disease: a Gensini score assessment. *J Atheroscler Thromb*. 2014; 21 (12): 1271-1282.