

На правах рукописи

МОЛОХОЕВ ЕВГЕНИЙ БОРИСОВИЧ

**РЕНТГЕНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОНАРНОГО
РУСЛА И ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С РЕЦИДИВОМ СТЕНОКАРДИИ, В
ПЕРВЫЙ ГОД ПОСЛЕ АНГИОПЛАСТИКИ И СТЕНТИРОВАНИЯ
МНОГОСОСУДИСТЫХ ПОРАЖЕНИЙ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ**

14.01.05 – Кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в отделе инновационных эндоваскулярных методов профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Руденко Борис Александрович

Официальные оппоненты:

Заведующий – врач-рентгенолог отделения
рентгенхирургических
методов диагностики и лечения
ГБУЗ Городская клиническая больница
имени С.П. Боткина Департамента
здравоохранения города Москвы,
доктор медицинских наук

Араблинский Александр Владимирович

Главный научный сотрудник отделения
рентгенохирургических (рентгенэндоваскулярных)
методов диагностики и лечения
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Российский научный
центр хирургии имени академика
Б.В. Петровского», г. Москва
доктор медицинских наук

Пурецкий Михаил Владимирович

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2020 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.016.01, созданного на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (101990, г. Москва, Петроверигский пер. 10, стр. 3) и на сайте www.gnicpm.ru

Автореферат разослан « _____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Бочкарева Елена Викторовна

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
БЦА	– брахиоцефальная артерия
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМ	– инфаркт миокарда
ДИ	– доверительный интервал
КА	– коронарная артерия
КАГ	– коронароангиография
ЛКА	– левая коронарная артерия
НК	– нижние конечности
ОА	– огибающая артерия
ОХС	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
ПКА	– правая коронарная артерия
ПМЖА	– передняя межжелудочковая артерия
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
СД	– сахарный диабет
СБЛП	– стент без лекарственного покрытия
СЛП	– стент с лекарственным покрытием
СН	– стенокардия напряжения
Стресс-ЭхоКГ	– стресс-эхокардиография
ФГБУ «НМИЦ ПМ»	– Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Минздрава России	
ФК	– функциональный класс
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ХС ЛНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭхоКГ	– эхокардиография
NYHA	– New York Heart Association
SYNTAX Score	– SYNERGY between percutaneous coronary intervention with TAXUS and cardiac surgery – шкала для оценки тяжести поражения коронарного русла

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время хирургические и эндоваскулярные методы реваскуляризации занимают лидирующие позиции в лечении ИБС, поскольку позволяют эффективно улучшить качество жизни и отдаленный прогноз. Благодаря интенсивному развитию эндоваскулярных технологий расширяются показания к ЧКВ. Эндоваскулярные вмешательства широко применяются при различных сложных типах поражения КА: хронических окклюзиях, стенозах ствола ЛКА, протяженных и кальцинированных поражениях (Симоненко В.Б. и др., 2008; Матвеева С.А. и др., 2009). Несмотря на высокую эффективность ЧКВ, возврат приступов стенокардии и повторные госпитализации в течение первого года после вмешательства являются актуальной проблемой (Акчурина Р.С. и др., 2013). По данным большинства современных исследований, широкое внедрение технологии использования СЛП позволило радикально снизить частоту развития рестеноза стента до 8-12% (Буза В.В. и др., 2009; Lemos P.A. et al., 2004). Возврат симптомов стенокардии может быть связан с ускоренным прогрессированием атеросклероза в результате травмирующего воздействия на интиму КА эндоваскулярного инструментария при выполнении ЧКВ, особенно, при средней и тяжелой степени поражения КА по шкале Syntax Score (Serruys P.W. et al., 2009). Данный вид прогрессирования атеросклероза можно назвать «ятрогенным».

Механизмы и патогенез повреждения стенки КА являются предметом экспериментального и клинического изучения (Lai H. et al., 2011). Ускоренный атеросклероз был первоначально описан в 1980-х годах у пациентов, перенесших трансплантацию сердца, ЧКВ или аортокоронарное шунтирование (Gao S.Z. et al., 1988). Было показано, что гемодинамически значимый стеноз в КА, вследствие роста атеросклеротической бляшки, развивается, в среднем, в первые 6 месяцев после вмешательства (Ip J.H. et al., 1990). Критическим инициирующим событием в патогенезе спонтанного и ускоренного (ятрогенного) атеросклероза является повреждение эндотелия. При спонтанном атеросклерозе наблюдается хроническое повреждение артериального эндотелия, за счет турбулентного кровотока или других травмирующих факторов, приводящее к функциональному изменению эндотелиальных клеток и накоплению липидов. В отличие от спонтанного атеросклероза, ускоренный атеросклероз инициируется значительным эндотелиальным повреждением, вызванным

механическим воздействием хирургического инструментария. Механическая травма приводит к ранней пролиферации гладкомышечных клеток и фиброзу. Накопление липидов происходит в более позднем периоде ускоренного атеросклероза (Ip J.H. et al., 1990).

В настоящее время ЧКВ выполняют при многососудистых поражениях коронарного русла. Сложная рентгеноморфология поражений КА требует применения более агрессивных манипуляций при ЧКВ для достижения оптимального результата: применения проводниковых катетеров с усиленной поддержкой, направляющих катетеров большого диаметра, нескольких коронарных проводников для повышения устойчивости положения направляющего катетера и др. Эти эндоваскулярные технологии обеспечивают отличный непосредственный результат, однако могут оказывать травмирующее действие на интиму непораженных сегментов КА, неразличимое при ангиографии (Акчурин Р.С. и др., 2013). Поврежденная интима стимулирует пролиферативные клеточные реакции, аналогичные механизму образования рестеноза, что может приводить к формированию новых гемодинамически значимых стенозов в сегментах КА, расположенных проксимальнее места имплантации стента (Willerson J.T. et al., 1991).

С учетом высоких темпов роста количества ЧКВ и доли пациентов со сложными многососудистыми поражениями КА, изучение факторов, как рентгеноморфологических, так и клинических, способствующих возврату симптомов стенокардии, а также поиск эффективных и менее травматичных технологий эндоваскулярных вмешательств является актуальной научно-практической задачей.

Цель исследования. Изучить рентгеноморфологические изменения в КА и факторы, связанные с рецидивом стенокардии у больных с ИБС, в первый год после ангиопластики и стентирования многососудистых поражений коронарного русла.

Задачи исследования:

1. Проанализировать частоту развития рестеноза в стенке после проведения ангиопластики и стентирования многососудистых поражений КА.
2. Определить частоту прогрессирования атеросклероза в КА, где не проводилась ангиопластика и стентирование.
3. Изучить частоту прогрессирования атеросклероза в сегментах КА проксимальнее имплантированных стентов.

4. Выявить рентгеноморфологические и клинические факторы, связанные с развитием рестеноза, прогрессированием атеросклероза в КА, где не проводилась ангиопластика и стентирование, прогрессированием атеросклероза в сегментах КА, расположенных проксимальнее имплантированных стентов и рецидивом стенокардии в первый год после ангиопластики и стентирования многососудистых поражений КА.

Научная новизна исследования. Впервые в отечественной практике дан научный анализ рентгеноморфологических изменений КА у больных с рецидивом стенокардии, в первый год после ангиопластики и стентирования в зависимости от характера и техники проведения эндоваскулярного вмешательства, в условиях многососудистого поражения коронарного русла.

Показано, что одной из причин рецидива стенокардии является ятрогенное «ускоренное» прогрессирование атеросклероза в сегментах КА, расположенных проксимальнее имплантированных стентов. Выявлены факторы, связанные с усугублением степени тяжести стеноза в КА: агрессивные манипуляции во время ангиопластики и стентирования (глубокая интубация направляющего катетера с усиленной поддержкой, использование более одного коронарного проводника, предилатация проксимальных сегментов КА); анатомические особенности и сложный характер поражения КА (выраженная ангуляция $>90^\circ$ сосуда, протяженность поражения >20 мм); наличие АГ 2 и 3 степени, периферического атеросклероза (атеросклероза БЦА и/или артерий НК).

Впервые продемонстрирована возможность профилактики ускоренного прогрессирования атеросклероза с помощью использования современных методик ЧКВ, в частности, удлинителя направляющего катетера, позволяющего снизить травматичность вмешательства.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные данные позволяют в клинической практике оптимизировать тактику выполнения эндоваскулярного вмешательства, выявить категории пациентов с повышенным риском рецидива стенокардии и определить наличие факторов, связанных с ускоренным прогрессированием атеросклероза после ЧКВ. Выявление подобных факторов позволяет сформировать альтернативные подходы к лечению тяжелой категории пациентов с многососудистым поражением коронарного русла, в частности, использование

современных менее травматичных методик ЧКВ, либо применение других видов лечения.

Показано, что эндоваскулярные вмешательства с использованием СЛП следует рассматривать приоритетной тактикой вследствие низкой частоты развития рестеноза стента. При многососудистом поражении КА и сложной рентгеноморфологии атеросклеротического поражения целевого сосуда следует избегать агрессивных методик эндоваскулярного вмешательства, в связи с высоким риском прогрессирования атеросклероза КА в послеоперационном периоде. При необходимости использования агрессивных технических приемов во время ангиопластики и стентирования предпочтение следует отдавать менее травматичным методам селективной катетеризации целевых сосудов, с применением удлинителя направляющего катетера.

Внедрение. Результаты внедрены в научно-практическую работу отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация диссертации. Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных клинических и лабораторных и инструментальных методов, применении стандартных статистических методов, включении достаточного количества пациентов. Апробация диссертации состоялась 07.11.2019 г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень ВАК, из них 2 – в журналах, входящих в международную базу цитирования SCOPUS.

Объем и структура диссертации. Диссертация представлена на 105 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования; выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, состоящего из 12 российских и 209 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 27 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполненная работа представляет собой наблюдательное исследование 102 пациентов с ИБС и рецидивом стенокардии, в первый год после ЧКВ многососудистого

поражения КА, при котором была выполнена полная реваскуляризация миокарда. Протокол исследования и образцы первичной документации одобрены независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

Критерии включения:

- многососудистое поражение КА (степень поражения по шкале Syntax Score >22 балла) до проведения ангиопластики и стентирования: наличие стеноза >50% или окклюзии в двух и более магистральных КА: ПМЖА, ОА, ПКА, артерии первого порядка (диаметром >2 мм – диагональная ветвь, ветвь тупого края, ветвь острого края, задняя нисходящая ветвь, задне-боковая ветвь) и/или стеноз >50% ствола ЛКА;

- достижение полной реваскуляризации миокарда при проведении эндоваскулярного вмешательства (устранение всех гемодинамически значимых поражений);

- рецидив стенокардии и наличие признаков ишемии миокарда по данным функционального обследования (ЭКГ, ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ, тредмил-тест) в течение первого года после ЧКВ;

- наличие на КАГ, выполненной в первый год после ангиопластики и стентирования, одного из следующих морфологических изменений коронарного русла: развитие рестеноза >50% раннее имплантированного стента; прогрессирование атеросклероза с развитием стеноза >50% в КА, где не проводилось вмешательство; прогрессирование атеросклероза в КА с развитием стеноза >50% в сегментах проксимальнее имплантированных стентов.

- подписание Информированного согласия на участие в исследовании (проспективная часть)

Критерии исключения:

- недостижение полной реваскуляризации миокарда при проведении первичного эндоваскулярного вмешательства;

- непереносимость двойной антиагрегантной терапии;

- онкологическое заболевание;

Ход выполнения исследования представлен на рисунке 1.

Ретроспективная часть исследования. Проведен анализ архивной медицинской документации пациентов, прошедших лечение в ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России с 2012 по 2016 г, включавшее первичную КАГ и ЧКВ, а так же повторную контрольную

КАГ по поводу рецидива стенокардии в течение первого года после вмешательства. Всего отобрано 56 пациентов, соответствующих критериям включения и исключения. Оценивали результаты первичной и повторной КАГ, протокол и технику проведения эндоваскулярного вмешательства. Также изучали анамнез, клинический статус пациентов, результаты инструментальных и лабораторных исследований (липидный спектр, ЭКГ, ЭхоКГ, стресс-ЭхоКГ, тредмил-тест и др.), медикаментозное лечение, наличие факторов риска, фоновых и сопутствующих заболеваний (АГ, курение, атеросклероз БЦА и/или артерий НК, СД, ХСН, ожирение и др.).



Рис.1 Дизайн исследования

Проспективная часть исследования. Включено 46 пациентов с рецидивом стенокардии в течение первого года после ЧКВ, проведенного в ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России в период с 2017-2018 гг. Все пациенты были госпитализированы в стационар для уточнения диагноза и определения показаний для повторной КАГ. На

этапе повторного поступления в стационар оценивали жалобы и клинический статус, выполняли инструментальные и лабораторные исследования - ЭКГ, ЭхоКГ, биохимическое и гематологическое исследование крови с оценкой липидного спектра, функциональные нагрузочные тесты - стресс-ЭхоКГ, тредмил-тест. При выявлении признаков ишемии миокарда выполняли повторную КАГ и проводили сравнительный анализ текущего состояния коронарного русла с ангиографической картиной, полученной непосредственно после первичного ЧКВ. На основании архивных материалов изучали клинические данные и результаты лабораторных и инструментальных исследований этих пациентов на момент первой госпитализации. Объём извлекаемых данных соответствовал таковому в ретроспективной части исследования.

При анализе **рентгеноморфологии КА** оценивали: характер поражения (стеноз, окклюзия), степень стенозирования, эксцентричность и локализацию поражения (ствол ЛКА, магистральные артерии, сегмент), наличие кальциноза атеросклеротической бляшки (протяженность поражения, диаметр сосуда), ангуляцию и извитость сосуда в месте поражения, характер поражения артерии с имплантированным стентом и другие параметры.

При анализе **техники выполнения** первичного ЧКВ учитывали: выбор доступа, вид проводникового катетера, преддилатацию проксимальных сегментов, использование двух или более проводников, баллонов высокого давления, удлинителей проводниковых катетеров, вид имплантированного стента и другие особенности проведения вмешательства.

Статистический анализ. Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения по Колмогорову-Смирнову. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа: критерий χ^2 Пирсона, непарный t-критерий Стьюдента. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовали непараметрический тест Манна-Уитни. Для определения взаимного

влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Анализ отношения вероятностей в группах сравнения проводился с вычислением ОШ, 95% ДИ и последующего графического представления результатов – forest-plot. Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика обследованных больных

Из 102 пациентов с рецидивом стенокардии 61 (59,9%) пациент был госпитализирован по поводу СН II – III ФК; 18 (17,6%) - IV ФК; 18 (17,6%) по поводу нестабильной стенокардии, и 5 (4,9%) в связи с развитием острого ИМ без подъема сегмента ST (таблица 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов (n=102)

Показатель		n (%)
Мужчины		74 (72,5)
возраст (лет), М±Б		64,3±12,1
Женщины		28 (27,5)
возраст (лет), М±Б		67,2±14,5
ИБС	СН II – III ФК	61 (59,9)
	СН IV ФК	18 (17,6)
	Нестабильная стенокардия	18 (17,6)
	острый ИМ без подъёма сегмента ST	5 (4,9)
АГ	1 степени	15 (14,7)
	2 степени	47 (46,1)
	3 степени	40 (39,2)
ХСН по NYHA	0 – I ФК	61 (59,8)
	II – III ФК	41 (40,2)
ПИКС		57 (55,9)
СД 2 типа		37 (36,3)
Ожирение	I – II степени	56 (54,9)
	III степени	4 (3,9)
Атеросклероз БЦА		16 (15,7)
Атеросклероз артерий НК		9 (8,8)
Курение		31 (30,4)

Средний возраст пациентов составил 65,5 лет. Пациенты преимущественно имели АГ 2 степени – 46,1%, и 3 степени – 39,2%. В анамнезе у 57 (55,9%) пациентов имелся перенесенный ранее ИМ, и треть пациентов (36,3%) страдала СД 2 типа. Атеросклероз БЦА и НК отмечен у 25 (24,5%) пациентов.

Рентгеноморфологическая характеристика коронарного русла

При анализе данных КАГ установлено, что все пациенты исходно имели многососудистое поражение КА: стеноз >50% и/или окклюзии в двух или трех КА, и/или стеноз >50% ствола ЛКА. По рентгеноморфологическим признакам более протяженные стенозы отмечались в ПМЖА (таблица 2). Гемодинамически значимый стеноз >50% чаще наблюдался в ПМЖА. ОА чаще отходила под неблагоприятным углом >90° от ствола ЛКА, чем ПМЖА. ЧКВ проводились на ПМЖА в 60, ОА – 28, ПКА – 30, стволе ЛКА – 5 случаях.

Таблица 2

Рентгеноморфологическая характеристика КА

Показатель	Ствол ЛКА n=102	ПМЖА n=102	ОА n=102	ПКА n=101
Средний диаметр, мм	3,7±0,5	2,8±0,2	2,9±0,2	2,9±0,4
Средняя длина стеноза, общая, мм	10,9±8,2	30,3±11,5*	28,6±8,4	25,3±10,8
Стеноз >50%, n (%)	5 (4,9)	60 (58,8)**	28 (27,4)	30 (29,7)
Неровность контуров и эксцентричность поражения, n (%)	20 (19,6)	85 (83,3)	80 (78,4)	60 (59,4)
Кальциноз пораженных сегментов, n (%)	9 (8,8)	62 (60,8)	55 (53,9)	50 (49,5)
Извитость артерии, n (%)	-	20 (19,6)	22 (21,6)	10 (9,9)
Угол отхождения >90° от ствола ЛКА, n (%)	-	24 (23,5)	54 (52,9)***	-

Примечание: * p=0,04 vs ОА и ПКА; ** p=0,02 vs ОА и ПКА; *** p=0,01 vs ПМЖА.

Характеристика проведенных эндоваскулярных вмешательств

Эндоваскулярные вмешательства выполнялись трансфеморальным и транскрадиальным доступами (таблица 3). Для катетеризации ЛКА использовались, преимущественно, направляющие катетеры с усиленной поддержкой. Для катетеризации ПКА чаще использовались стандартные направляющие катетеры. Предилатация в проксимальных сегментах целевых артерий, где процент стеноза составлял <50%, выполнялась в 23 случаях; данная методика позволяла успешно провести стент в целевой дистальный сегмент КА, но, зачастую, требовала покрытия

стендом проксимального сегмента, во избежание раннего рестеноза после ангиопластики. Удлинитель направляющего катетера использовался в 11 случаях, данная методика также использовалась для проведения стента через анатомически сложные проксимальные сегменты КА. В случае наличия кальцинированного поражения целевых сегментов для полного прилегания краев стентов, во избежание мальпозиции, проводилась постдилатация «некомплаентными» баллонными катетерами, под высоким давлением.

Таблица 3

Характеристика проведенных эндоваскулярных вмешательств (n=102)

Показатель	n (%)
Доступ: трансфеморальный	63 (61,7)
трансрадиальный	39 (38,2)
Направляющие катетеры для ЛКА: Extra Back-up 6-7Fr	38 (37,2)
Judkins Left 6-7Fr	34 (33,3)
Amplatz Left 6Fr	7 (6,9)
Направляющие катетеры для ПКА: Extra Back-up 6-7Fr	2 (2,0)
Judkins Right 6-7Fr	14 (13,7)
Amplatz Left 6Fr	7 (6,9)
«Глубокая интубация» направляющего катетера	14 (13,7)
Применение удлинителей направляющих катетеров:	
ПМЖА	5 (4,9)
ОА	4 (3,9)
ПКА	2 (2,0)
Использование двух или более проводников	20 (19,6)
Преддилатация проксимальных сегментов:	
ПМЖА	16 (15,7)
ОА	2 (2,0)
ПКА	5 (4,9)

Медикаментозная терапия

Послеоперационное медикаментозное лечение проводилось с применением стандартной двойной антиагрегантной терапии - клопидогрел 75 мг 1 раз в день и ацетилсалициловая кислота 75-150 мг 1 раз в день, либо тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки и ацетилсалициловая кислота 75-150 мг 1 раз в день, назначенной на срок не менее 12 мес. Все пациенты получали гиполипидемическую терапию статинами в стандартных дозировках, исходя из уровней липидного спектра по данным биохимического анализа крови. С учетом наличия у пациентов АГ и ХСН назначались комбинированные антигипертензивные препараты и диуретики.

Развитие рестеноза в имплантированных стентах

Всего имплантировано 276 стентов, из них СЛП - 146 (52,9%), СБЛП-130 (47,1%). Рестеноз в течение года после ЧКВ выявлен в 74 (26,8%) стентированных сегментах. Рестеноз в СБЛП отмечен в 23,2% (n=64) и в СЛП – 3,6% (n=10) случаев. Во всех случаях рестеноз стентов был гемодинамически значимым.

Не найдено различий между пациентами с наличием и отсутствием рестеноза по полу, ХСН, ПИКС, СД 2 типа, АГ, ожирению, атеросклерозу БЦА и артерий НК, курению и приему статинов (таблица 4).

Таблица 4

Клиническая характеристика пациентов с рестенозами стентов (n=74) и без рестеноза (n=28)

Показатель	Рестеноз, n (%)	Без рестеноза n (%)	p
Мужчины	49 (66,2)	20 (71,4)	>0,05
Женщины	25 (33,8)	8 (28,6)	>0,05
ХСН по NYHA	70 (94,6)	26 (92,9)	>0,05
ПИКС	42 (56,8)	15 (53,6)	>0,05
СД 2 типа	28 (37,8)	11 (39,3)	>0,05
АГ	74 (100)	28 (100)	>0,05
Ожирение	51 (68,9)	20 (71,4)	>0,05
Прием статинов	74 (100)	26 (92,9)	>0,05
Курение	14 (18,9)	6 (21,4)	>0,05
Атеросклероз БЦА	14 (18,9)	4 (14,3)	>0,05
Атеросклероз артерий НК	9 (12,2)	3 (10,7)	>0,05

Не выявлено связи между развитием рестеноза стента и клиническими факторами – АГ, СД, ожирением, ХСН, курением, периферическим атеросклерозом (рисунок 2), а также местом имплантации стента (ПМЖА, ОА, ПКА) (таблица 5). Имплантация СБЛП значительно повышала риск развития рестеноза во всех КА (ОШ 79,86; 95% ДИ 15,41-413,81, $p < 0,01$) (рисунок 2). Имплантация СЛП, напротив, ассоциировалась с меньшей вероятностью рестеноза стента (ОШ 21,5, 95% ДИ 1,17-396,87, $p = 0,03$) (рисунок 2) и отрицательно коррелировала с развитием рестеноза $r = -0,36$ ($p < 0,01$). Таким образом, имплантация СЛП сопровождалась низкой частотой рестеноза, и хорошим ангиографическим результатом на контрольной КАГ.

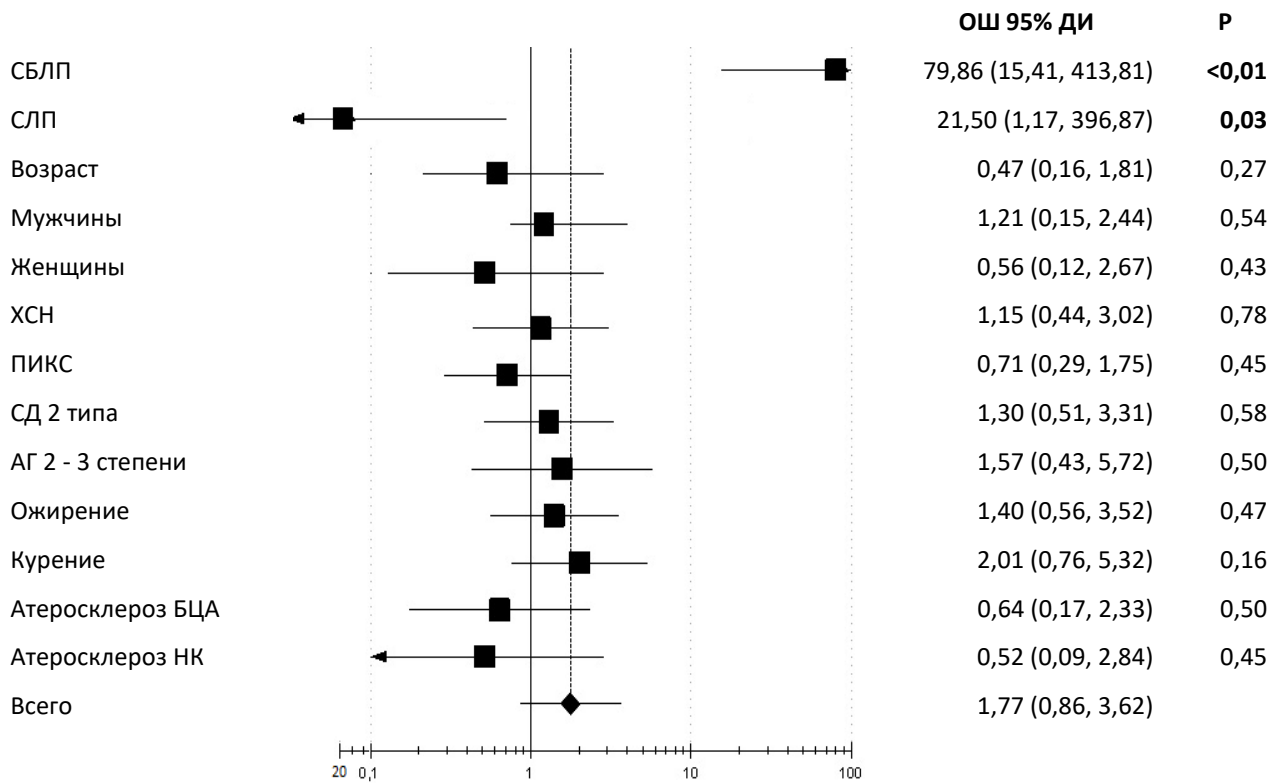


Рис.2 Факторы, связанные с развитием рестеноза стентов всех КА.

Таблица 5

Ангиографическая и клиническая характеристика пациентов с рестенозом в СЛП (n=10) и СБЛП (n=64)

Показатель	Рестеноз в СЛП, n (%)	Рестеноз в СБЛП, n (%)	p
<i>КА с имплантированным стентом</i>			
ПМЖА	6 (60)	38 (59,4)	>0,05
ОА	2 (20)	12 (18,7)	>0,05
ПКА	2 (20)	14 (21,9)	>0,05
<i>Клиническая характеристика</i>			
Мужчины	7 (70)	46 (71,9)	>0,05
Женщины	3 (30)	18 (28,1)	>0,05
ХСН по NYHA	10 (100)	62 (96,9)	>0,05
ПИКС	5 (50)	33 (51,6)	>0,05
СД 2 типа	3 (30)	24 (37,5)	>0,05
АГ	10 (100)	64 (100)	>0,05
Ожирение	6 (60)	39 (60,9)	>0,05
Прием статинов	10 (100)	64 (100)	>0,05
Курение	2 (20)	12 (18,7)	>0,05
Атеросклероз БЦА	2 (20)	11 (17,1)	>0,05
Атеросклероз артерий НК	1 (10)	7 (10,9)	>0,05

Прогрессирование атеросклероза в сегментах КА проксимальнее имплантированных стентов

Среди общего числа анализируемых КА (n=305), прогрессирование атеросклероза в сегментах, расположенных проксимальнее имплантированных стентов, т.е. выше места имплантации, отмечено в 76 случаях (25%).

В подвергнутых стентированию ПМЖА прогрессирование атеросклероза проксимальнее имплантированных стентов отмечено в 66,1% случаев, в ОА – 64,3%, ПКА – 63,3% (p>0,05) (таблица 6).

Таблица 6

Прогрессирование атеросклероза в сегментах КА проксимальнее имплантированных стентов и клиническая характеристика пациентов

Показатель	ПМЖА (n=59)	ОА (n=28)	ПКА (n=30)
	n (%)	n (%)	n (%)
Сегменты с прогрессированием атеросклероза (% от общего количества сегментов)	39 (66,1)	18 (64,3)	19 (63,3)
<i>Клиническая характеристика пациентов с прогрессированием атеросклероза в КА</i>			
ХСН по NYHA	16 (41,1)	9 (50)	10 (52,6)
ПИКС	24 (61,5)	11 (61,1)	11 (57,9)
СД 2 типа	10 (25,6)	5 (27,8)	6 (31,6)
АГ 2 - 3 степени	35 (89,7)	18 (100)	18 (94,7)
Ожирение	21 (53,8)	8 (44,4)	9 (47,4)
Курение	5 (12,8)	3 (16,7)	7 (36,8)
Атеросклероз БЦА	10 (25,6)	2 (11,1)	-
Атеросклероз артерий НК	4 (10,3)	-	4 (21,1)

Выбор доступа (трансрадиальный, трансфеморальный) не оказывал влияния на развитие атеросклероза в КА. Высокая частота сложных стенозов в ПМЖА, в сочетании с кальцинозом, требовала применения направляющих катетеров крупного диаметра ($\geq 7\text{Fr}$) для успешного заведения длинных стентов, с выполнением «глубокой интубации» катетера. Приемы «глубокой интубации» направляющих катетеров, имеющих усиленную поддержку, в стволе ЛКА, были связаны с развитием стеноза в проксимальных сегментах ПМЖА (p=0,04) (таблица 7, рисунок 3). Агрессивные вмешательства на ПМЖА сопровождались, в ряде случаев прогрессированием степени

стеноза в устье артерии, с вовлечением в процесс ствола ЛКА, что в дальнейшем, при повторной госпитализации пациента с рецидивом стенокардии, требовало выполнения более ресурсоёмкого вмешательства на стволе ЛКА и её основных ветвях.

Таблица 7

Факторы связанные с прогрессированием атеросклероза в сегментах КА проксимальнее имплантированных стентов

Показатель	ПМЖА		ОА		ПКА	
	г	р	г	р	г	р
«Глубокая интубация» направляющего катетера	0,302	0,046	0,199	0,35	0,352	0,09
Использование двух или более проводников	0,228	0,12	0,559	0,01	0,352	0,09
Ангуляция ветвей > 90° к стволу ЛКА	0,191	0,19	0,430	0,04	-	-
Предилатация нестентуемых проксимальных сегментов артерий	0,367	0,01	0,194	0,36	0,493	0,03
Длина стеноза (> 20 мм)	0,442	0,02	0,464	0,01	0,716	0,03
Использование удлинителя направляющего катетера	-0,534	0,01	-0,641	0,01	-0,315	0,03
АГ 2-3 степени	-0,188	0,19	0,427	0,04	0,493	0,03
Периферический атеросклероз	0,388	0,01	0,239	0,26	0,060	0,77
ХСН по NYHA	0,234	0,41	0,324	0,49	0,324	0,49
ПИКС	0,103	0,48	0,169	0,43	0,061	0,77
СД 2 типа	0,149	0,46	-0,056	0,79	-0,164	0,43
Ожирение	0,000	0,62	-0,385	0,35	-0,295	0,50
Курение	-0,197	0,18	-0,100	0,64	0,016	0,94
Прием статинов	0,190	1,00	0,423	1,00	-0,243	0,24

Примечание: г = коэффициент корреляции Спирмена

Наличие протяженного стенотического поражения КА >20 мм в сочетании с выраженным кальцинозом было связано с прогрессированием атеросклероза в

проксимальных сегментах ПМЖА ($p=0,02$), ОА ($p=0,01$) и ПКА ($p=0,03$). Данная закономерность обусловлена тем, что кальцинированные жесткие стенозы требуют более агрессивного применения эндоваскулярной техники с использованием баллонов «высокого давления», имеющих жесткий профиль, либо применения «режущих» баллонов, что создает дополнительные условия для повреждения проксимальных малоизмененных сегментов артерии. В редких случаях, требовалось выполнение преддилатации проксимальных сегментов, без последующего покрытия стентом, что также ассоциировалось с прогрессированием стеноза в проксимальных сегментах ПМЖА ($p = 0,01$), ПКА ($p = 0,03$).

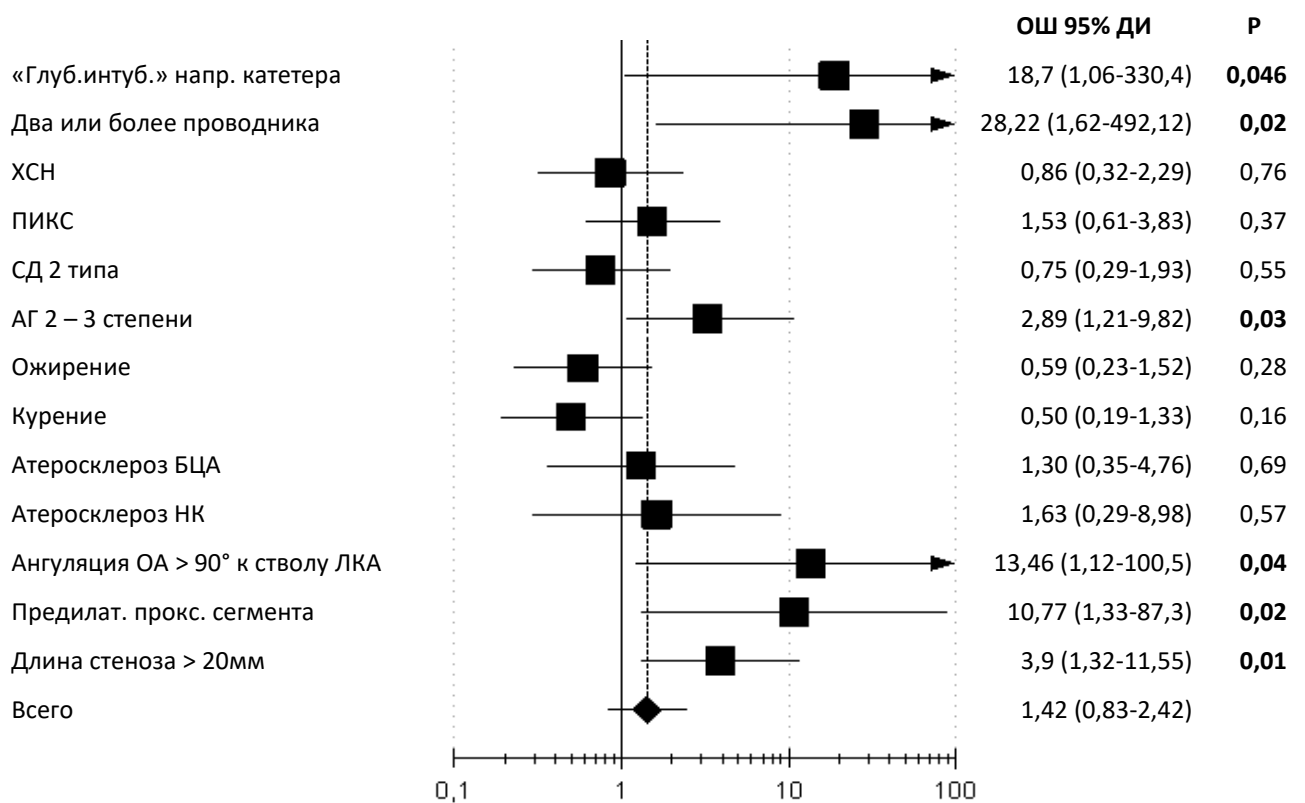


Рис.3 Факторы, связанные с прогрессированием атеросклероза в сегментах всех КА проксимальнее имплантированных стентов.

Отмечено, что ангуляция отхождения сосуда от ствола ЛКА $>90^\circ$ связана с прогрессированием атеросклероза в проксимальных сегментах ОА ($p=0,04$). В реальной клинической практике такой угол отхождения артерии признаётся неблагоприятным, в ряде случаев принимается решение воздержаться от эндоваскулярного вмешательства, если риск интраоперационных осложнений превышает вероятную пользу от самой

операции. В настоящем исследовании при необходимости выполнения операции, использовалась поддержка, с помощью дополнительных коронарных проводников, раздутия баллонов в интактных ветвях и др., что могло оказывать травмирующее воздействие на интиму артерии. В частности, как показало данное исследование, использование двух или более коронарных проводников, с заведением в боковые ветви (с целью защиты от развития окклюзии боковых ветвей при бифуркационных стенозах, и дополнительной поддержки по типу «якоря» для проведения баллонных катетеров и стентов через сложные анатомические участки КА) было достоверно связано с прогрессированием атеросклероза в проксимальных сегментах ОА ($p=0,01$) (таблица 7).

Установлена статистически значимая отрицательная корреляция между использованием удлинителя направляющего катетера и прогрессированием атеросклероза проксимальнее имплантированных стентов в ПМЖА ($p=0,01$), ОА ($p=0,01$), и ПКА ($p=0,03$) (таблица 7). Данная методика, разработанная для заведения длинных стентов >30 мм или другого эндоваскулярного инструментария через сложные анатомические сегменты артерий, позволяет выполнять эндоваскулярные вмешательства с высокой степенью успеха. Малый диаметр удлинителей направляющих катетеров, сочетающийся с большим внутренним просветом, позволяет менее травматично, суперселективно катетеризировать целевые сегменты, снизить степень контакта жестких инструментов с малоизмененными проксимальными сегментами КА, благодаря чему уменьшается вероятность прогрессирования атеросклероза в послеоперационном периоде в зоне проведения вмешательства, что и было отмечено в настоящем исследовании.

Наличие АГ 2 - 3 степени было достоверно связано с прогрессированием атеросклероза в исходно гемодинамически незначимых сужениях ПКА ($p=0,03$) и ОА ($p=0,04$), однако достоверной связи АГ с прогрессированием атеросклероза в ПМЖА не выявлено ($p=0,19$) (таблица 7). Вместе с тем, прогрессирование атеросклероза в ПМЖА сочеталось с наличием периферического атеросклероза ($p=0,01$).

Наличие СД, ожирения, курения не имело достоверной связи с прогрессированием атеросклероза в проксимальных сегментах КА. Выявленные закономерности необходимо учитывать при определении показаний и тактики проведения ЧКВ при многососудистом поражении коронарного русла.

Прогрессирование атеросклероза в КА, где не проводилась ангиопластика и стентирование

Прогрессирование атеросклероза отмечено в 15 (8,1%) артериях не подвергнутых ангиопластике и стентированию. Исследованы факторы, потенциально связанные с прогрессированием атеросклероза в КА. С этой целью проведено сопоставление клинических и лабораторных данных в группах пациентов:

- с прогрессированием атеросклероза в артериях, не подвергнутых ЧКВ, и имевших, по данным исходной КАГ, гемодинамически незначимые стенозы – Группа 1 (n=15),

- с прогрессированием атеросклероза в сегментах КА, расположенных проксимальнее имплантированных стентов, по данным повторной КАГ – Группа 2 (n=76).

Обращает внимание, что в группе лиц с прогрессированием атеросклероза в артериях, не подвергнутых ЧКВ, имелись более высокие показатели ОХС (p=0,01), ХС ЛНП (p=0,01) и индекса атерогенности, а также, более высокая частота ПИКС (p=0,01), чем в группе лиц с прогрессированием атеросклероза в стентированных артериях. При этом не выявлено различий между группами по частоте ХСН, АГ, СД 2 типа, ожирения, периферического атеросклероза и курения (таблица 8, рисунок 4).

Таблица 8

Факторы, связанные с прогрессированием атеросклероза в КА

Показатель	Группа 1 n = 15	Группа 2 n = 76	p
Возраст (лет) М±Б	62,3±10,2	65,0±10,8	0,42
ОХС, ммоль/л	5,3±0,98	3,6±0,65	0,01
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4±1,06	1,9±0,57	0,01
Индекс атерогенности > 3, n (%)	11 (75,0)	16 (21,1)	0,01
ПИКС, n (%)	13 (88,9)	39 (51,3)	0,03
ХСН по NYHA, n (%)	10 (67,1)	54 (71,1)	0,38
АГ, n (%)	15 (99,9)	75 (98,7)	0,83
СД 2 типа, n (%)	3 (22,2)	28 (36,8)	0,39
Ожирение, n (%)	8 (26,0)	23 (30,3)	0,70
Курение, n (%)	9 (55,6)	21 (27,6)	0,09
Атеросклероз БЦА, n (%)	2 (11,1)	12 (15,8)	0,69
Атеросклероз артерий НК, n (%)	2 (11,1)	7 (9,2)	0,82

Предоставленные данные позволяют заключить, что ускоренное прогрессирование атеросклероза в стентированных КА может развиваться даже при нормальном уровне в крови ОХС и ХС ЛНП, и обусловлено, по-видимому, факторами, отличными от нарушений липидного обмена, а также не связано с иной сопутствующей патологией. Указанное наблюдение полностью согласуется с другими результатами настоящего исследования, указывающими на ключевое значение оптимальной техники эндоваскулярного вмешательства для профилактики указанного осложнения.

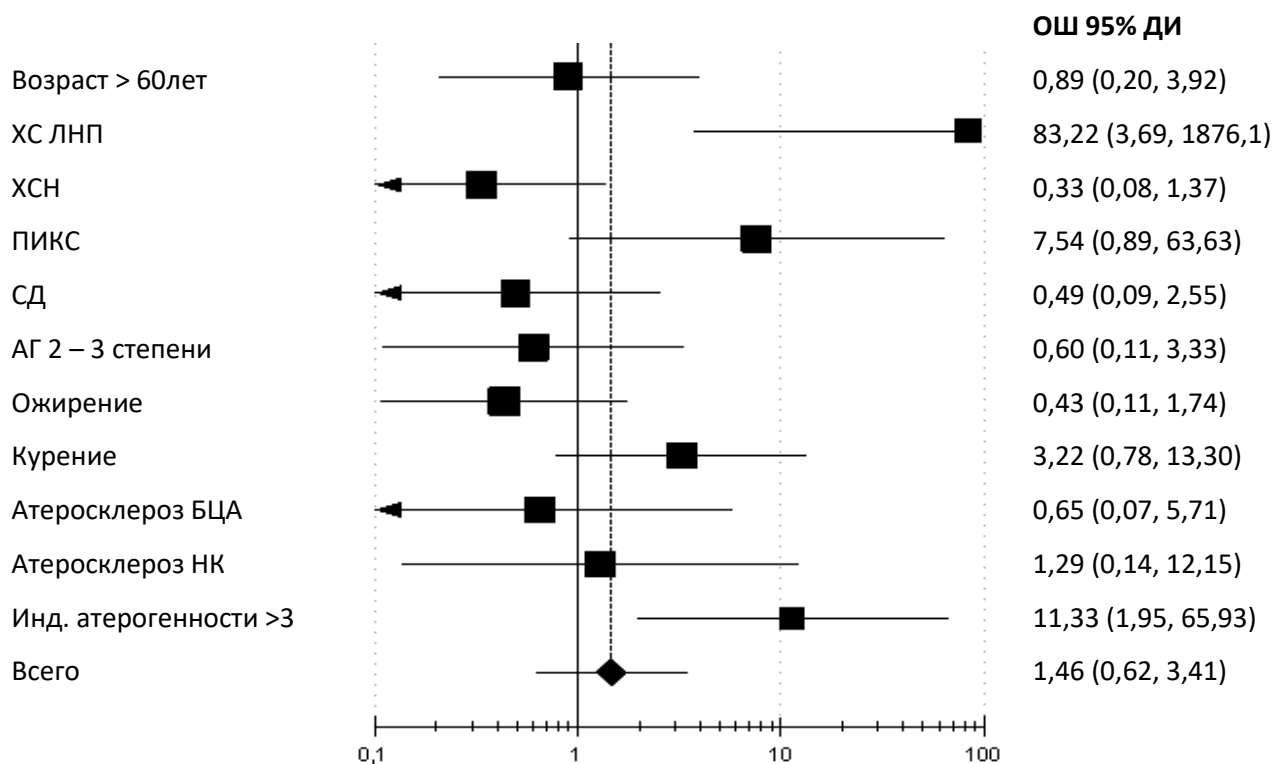


Рис.4 Факторы, связанные с прогрессированием атеросклероза в артериях, где не проводилась ангиопластика и стентирование.

Результаты исследования свидетельствуют о значимой роли в развитии рецидива стенокардии агрессивной техники эндоваскулярного вмешательства и, связанного с этим, ускоренного прогрессирования атеросклероза КА. Показана необходимость использования менее травматичных методик вмешательства для снижения вероятности данных неблагоприятных событий. Выявление клинических факторов, связанных с риском рецидива стенокардии (АГ 2 – 3 степени, периферический атеросклероз), позволяет скорректировать тактику лечения ИБС в условиях многососудистого поражения КА.

ВЫВОДЫ

1. Рестеноз стента в первый год после ангиопластики и стентирования выявлен в 3,6% имплантированных стентах с лекарственным покрытием и в 23,2% имплантированных стентах без лекарственного покрытия.
2. Фактором, достоверно повышающим вероятность рестеноза стента, является имплантация стента без лекарственного покрытия ($p < 0,01$). Достоверной связи классических факторов риска (сахарный диабет, гипертония, возраст пациента, курение) с вероятностью развития рестеноза не отмечено.
3. Прогрессирование атеросклероза выявлено в 25% сегментах коронарных артерий проксимальнее имплантированных стентов в течение первого года.
4. Рентгеноморфологическими факторами, достоверно связанными с прогрессированием атеросклероза в сегментах коронарных артерий проксимальнее имплантированных стентов, являются: ангуляция сосуда более 90° ($p = 0,04$), длина стеноза более 20 мм ($p = 0,01$), технические приемы глубокой интубации направляющего катетера ($p = 0,046$), использование двух и более проводников ($p = 0,02$), предилатация проксимальных сегментов коронарных артерий для облегчения проведения стентов ($p = 0,02$).
5. Использование менее агрессивных приемов эндоваскулярного вмешательства (установка удлинителя направляющего катетера) достоверно снижает вероятность прогрессирования атеросклероза в проксимальных сегментах коронарных артерий ($p = 0,01$).
6. Артериальная гипертония 2 – 3 степени и периферический атеросклероз достоверно повышают вероятность прогрессирования атеросклероза в сегментах правой коронарной артерии ($p = 0,03$) и сегментах огибающей артерии ($p = 0,04$) проксимальнее имплантированных стентов.
7. Прогрессирование атеросклероза выявлено в 8,1% коронарных артериях, где не проводилась ангиопластика и стентирование, в течение первого года.
8. Прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях, где не проводилось вмешательство, достоверно связано с повышенным уровнем общего холестерина ($p = 0,01$), холестерина липопротеинов низкой плотности ($p = 0,01$), и наличием постинфарктного кардиосклероза ($p = 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Эндovasкулярные вмешательства при многососудистом поражении коронарного русла с использованием стентов с лекарственным покрытием следует рассматривать приоритетной тактикой вследствие низкой вероятности развития рестеноза стента.
2. При сложной морфологии коронарного поражения (ангуляция сосуда более 90°, протяженные стенозы) целесообразно избегать агрессивных эндovasкулярных манипуляций (глубокая интубация направляющего катетера, установка двух проводников и более, предилатация проксимальных сегментов артерий), в связи с высокой вероятностью прогрессирования атеросклероза в сегментах коронарных артерий проксимальнее имплантированных стентов.
3. При необходимости использования агрессивных технических приемов во время вмешательства предпочтение следует отдавать менее травматичным, в частности – применению удлинителя направляющего катетера.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК:

1. **Молохоев Е.Б.**, Руденко Б.А., Шаноян А.С., Драпкина О.М. Прогрессия атеросклероза как причина рецидива стенокардии у пациента с ишемической болезнью сердца в первый год после ангиопластики и стентирования коронарных артерий // CardioСоматика (КардиоСоматика). 2018; 3(9):30-33. doi: 10.26442/2221-7185.2018.3.30-33
2. **Молохоев Е.Б.**, Руденко Б.А., Шаноян А.С., Драпкина О.М. Клинический случай ятрогенного ускоренного атеросклероза как причина рецидива стенокардии у пациента с ишемической болезнью сердца в первый год после ангиопластики и стентирования при многососудистом поражении коронарных артерий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):113–119. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-113-119 (Scopus)
3. **Молохоев Е.Б.**, Руденко Б.А., Шаноян А.С., Драпкина О.М. Рентгеноморфологические изменения коронарного русла у пациентов ИБС с рецидивом стенокардии в первый год после ангиопластики и стентирования многососудистых поражений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18(5): 10–16. doi: 10.15829/1728-8800-2019-5-10-16 (Scopus)
4. **Молохоев Е.Б.**, Руденко Б.А., Шаноян А.С., Драпкина О.М., Ардашев В.Н., Закарян Н.В. Сложная рентгеноморфология коронарных артерий, как фактор рецидива стенокардии, в первый год после ангиопластики и стентирования коронарного русла // Лечение и профилактика. 2019; 9(4): 15-24.