

Филатова А. Ю.<sup>1</sup>, Ромасов И. В.<sup>1</sup>, Потехина А. В.<sup>1</sup>, Осокина А. К.<sup>1</sup>, Ноева Е. А.<sup>1</sup>,  
Арефьева Т. И.<sup>1</sup>, Барабанова Е. А.<sup>2</sup>, Меркулов Е. В.<sup>1</sup>, Самко А. Н.<sup>1</sup>, Проваторов С. И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## СРОКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ВОЗМОЖНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ КОРОНАРНОГО РЕСТЕНОЗА

<i>Цель исследования</i>	Оценка сроков и возможных предикторов рестеноза после имплантации коронарных стентов I и II поколения, а также голометаллических стентов (ГМС), у пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца после планового стентирования коронарных артерий.
<i>Материал и методы</i>	В период с 2010 по 2014 гг. у 3 732 (2897 мужчин, в возрасте 60 [53; 68] лет) пациентов со стабильной стенокардией напряжения I–III функционального класса было выполнено коронарное стентирование. С 2014 по 2017 гг. повторно обратились 1487 (1173 мужчин и 314 женщин) пациентов. Повторная коронарография (КГ) была выполнена у 699 пациентов.
<i>Результаты</i>	Импантировано 644 стента I поколения, 5321 стент II поколения, 473 ГМС. Повторному контрастированию при контрольной КГ было подвергнуто 193 стента I поколения, 899 стентов II поколения и 77 ГМС. Рестеноз (стеноз 50% и более в ранее стентированном сегменте) выявлен в 28 (14% от ангиографического контроля) покрытых стентах I поколения, в 94 (10%) стентах II поколения и 21 (27%) ГМС. У пациентов с рестенозом ГМС повторное обращение было значительно раньше, чем у пациентов с рестенозами покрытых стентов I и II поколений (11 [6; 27] мес против 32 [11; 48]) мес и 24 [12; 42] мес соответственно; $p < 0,05$ ). Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) исходно и при повторном обращении была выше у пациентов с рестенозом (2,2 [1,2; 5,0] мг/л против 2,1 [1,0; 4,6] мг/л соответственно; $p > 0,05$ ) по сравнению с пациентами без рестеноза (2,0 [0,9; 4,2] мг/л против 1,9 [0,7; 3,5] мг/л соответственно; $p > 0,05$ ). Концентрация вч-СРБ $\geq 2$ мг/л в крови при повторном обращении пациента по данным ROC-анализа явилась прогностическим фактором в выявлении рестеноза в стентах с диаметром $< 3$ мм и длиной $> 25$ мм – AUC 0,67 (95% доверительный интервал – ДИ 0,51–0,84), $p < 0,05$ , отношение шансов 3,7 (95% ДИ 1,1–12,1), $p < 0,05$ . При анализе выживаемости тип стента статистически значимо влиял на время до развития рестеноза ( $p < 0,0005$ ).
<i>Заключение</i>	Сроки от коронарного стентирования до повторного обращения пациентов с проявлением рестеноза после имплантации покрытых стентов I и II поколения сопоставимы; медиана времени повторного обращения пациентов с проявлением рестеноза для стентов I поколения приходится на 2–3-й год после коронарного стентирования. Концентрация вч-СРБ $\geq 2$ мг/л при повторном обращении является прогностическим фактором в развитии рестеноза стентов диаметром $< 3$ мм и длиной $> 25$ мм.
<i>Ключевые слова</i>	Коронарное стентирование; атеросклероз; рестеноз; высокочувствительный С-реактивный белок
<i>Для цитирования</i>	Filatova A. Yu., Romasov I. V., Potekhina A. V., Osokina A. K., Noeva E. A., Arefieva T. I., Barabanova E. A., Merkulov E. V., Samko A. N., Provatorov S. I. The Incidence and Possible Predictors of Coronary Restenosis. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(2):10–16. [Russian: Филатова А. Ю., Ромасов И. В., Потехина А. В., Осокина А. К., Ноева Е. А., Арефьева Т. И., Барабанова Е. А., Меркулов Е. В., Самко А. Н., Проваторов С. И. Сроки возникновения и возможные предикторы коронарного рестеноза. <i>Кардиология</i> . 2020;60(2):10–16]
<i>Автор для переписки</i>	Филатова Анастасия Юрьевна. E-mail: anastasia.m088@yandex.ru

Внедрение в клиническую практику коронарных стентов произвело революцию в лечении больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и позволило значительно улучшить их качество жизни. Однако сопряженное с вмешательством повреждение стенки артерии и последующая пролиферация неоинтимы приводят к раннему рестенозу стентированного участка артерии. Голометаллические стенты (ГМС) разрабатывались для борьбы с периперационными окклюзиями коронарных арте-

рий, вызываемыми диссекцией сосуда в зоне вмешательства при баллонной ангиопластике [1]. Имплантация ГМС, представляющих собой металлический каркас, была сопряжена с повышенной тромбогенностью и вероятностью рестеноза ранее стентированного сегмента. Нанесение на стент лекарственного покрытия подавляет избыточную пролиферацию неоинтимы и снижает вероятность рестеноза по сравнению с таковыми при использовании непокрытых (голометаллических) стентов [2–4].

Стенты с антипролиферативным покрытием I поколения при сравнении с ГМС снижали вероятность повторной реваскуляризации целевого сосуда и целевого поражения, а также частоту развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [5, 6]. Однако стенты I поколения обозначили проблему очень поздних тромбозов. Стенты II поколения демонстрируют лучший профиль безопасности и эффективности по сравнению со стентами I поколения за счет оптимизации структуры балок стента, улучшенного биосовместимого покрытия и уменьшения дозы антипролиферативного вещества [7].

Данные о частоте рестеноза во многих исследованиях значительно различаются в зависимости от выбранной популяции, сроков и метода контроля. Первые публикации, посвященные сравнению частоты рестенозов в стентах I и II поколения, не выявили различий между поколениями стентов. В дальнейших исследованиях, включивших большее число пациентов и располагавших более длительным периодом наблюдения, стала отмечаться тенденция к меньшей частоте выявления рестеноза в стентах II поколения. В настоящее время стенты I поколения не используются, однако значительное число больных, перенесших коронарное стентирование с использованием ГМС и стентов I поколения, диктует необходимость продолжения исследований прогностической направленности. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов от 2018 г. [8], от использования ГМС в настоящее время рекомендовано отказаться у всех категорий больных. Доля имплантированных стентов без лекарственного покрытия за 2018 г. в России составила 42,4% [9].

Цель исследования – оценить сроки и возможные предикторы рестеноза после имплантации коронарных стентов I и II поколения, а также ГМС, у пациентов со стабильной формой ИБС. Исследование проводилось в одном из крупнейших федеральных центров с большим объемом ежегодно выполняемых вмешательств.

### **Материал и методы**

В исследование были включены 3 732 пациента – 2 897 мужчин и 835 женщин, в возрасте 60 [53; 68] лет с верифицированной ИБС (стабильная стенокардия I–III функционального класса), перенесшие стентирование коронарных артерий (с имплантацией стентов, содержащих паклитаксел, сиро-, эверо- или зотаролимус) в 2010–2014 гг. в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ.

В исследование не включали пациентов с острым инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения, хирургическими или эндоваскулярными вмешательствами в предшествующие 6 мес, злокачественными новообразованиями, тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, с воспалительными заболе-

ваниями, сахарным диабетом в стадии декомпенсации, а также пациентов, принимавших иммунотропные 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 (ЛНП) в соответствии с действующими рекомендациями, а также бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны, нитраты по показаниям.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии».

Всем пациентам проводили стандартное клинико-инструментальное обследование, включавшее сбор анамнеза, методы физического обследования, общий и биохимический анализы крови, электрокардиографию, эхокардиографию, тест с физической нагрузкой на ишемию миокарда, коронарографию (КГ). Последнюю проводили лучевым доступом с контрастированием левой коронарной артерии не менее чем в 4 проекциях, правой коронарной артерии (ПКА) не менее чем в 2 ортогональных проекциях. Рестеноз определяли как сужения 50% или более 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 (вч-СРБ) определяли латексным иммунохимическим методом на приборе ARCHITECT c8000. Все измерения осуществляли при включении в исследование перед проведением эндоваскулярного вмешательства.

С 2014 по 2017 г. повторно обратились 1487 (1173 мужчин и 314 женщин) пациентов. Причиной повторных обращений были рецидив стенокардии напряжения или другие проявления ишемии миокарда. У 788 из них в ходе исследования наличие ишемии миокарда не было подтверждено, и повторная КГ не выполнялась. Повторная КГ была выполнена у 699 пациентов.

Статистический анализ. 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). Для оценки множественных межгрупповых сравнений использовали критерий Краскела–Уоллиса. Для сопоставления групп по качественным признакам (пол, распространенность артериальной гипертензии, сахарного диабета) использовали двусторонний критерий Фишера и хи-квадрат. Оценку выживаемости проводили по мето-

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

Показатель	Значение
<b>Число пораженных магистральных коронарных артерий</b>	
Однососудистое поражение, абс. (%)	1237 (33)
Двухсосудистое поражение, абс. (%)	1369 (37)
Поражение ствола левой коронарной артерии	204 (5)
Среднее число пораженных сосудов у 1 пациента	2,0±0,89
Среднее число имплантированных стентов у 1 пациента	1,7±0,94
Среднее число установленных стентов в пораженной артерии	1,3±0,67
Средний диаметр имплантированных стентов у 1 пациента, мм	3,11±0,54
Средняя длина имплантированных стентов у 1 пациента, мм	24,81±8,45
<b>Характеристика имплантированных стентов, абс. (%)</b>	
Стенты I поколения	644 (10)
Стенты II поколения	5321 (83)
ГМС	473 (7)

Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или M±σ. ГМС – голометаллический стент.

ду Каплана–Майера. В работе применяли пакет статистических программ Excel, IBM SPSS Statistics 20.0. (США) и Statistica 9,0. ROC-анализ выполняли с использованием программного обеспечения PRISM. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

## Результаты

Ангиографическая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Повторная КГ была выполнена у 699 пациентов. Повторному контрастированию при контрольной КГ было подвергнуто 193 стента I поколения, 899 стентов II поколения и 77 ГМС. Рестеноз ранее стентированного сегмента был выявлен в 28 стентах I поколения (14% от ангиографического контроля), 93 стентах II поколения (10% от ангиографического контроля) и 21 ГМС (27% от ангиографического контроля). У 429 пациентов была выполнена повторная реваскуляризация.

В табл. 2 приведена сравнительная клиничко-лабораторная характеристика пациентов с различными типами имплантированных стентов. Содержание в крови основ-

**Таблица 2.** Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика пациентов с различными типами имплантированных стентов (n=699)

Показатель	Стенты с лекарственным покрытием (n=629)	ГМС (n=42)	Стенты с лекарственным покрытием + ГМС (n=28)	P
<b>Возраст, годы</b>				
• на момент первичного обращения	60 [54; 68]	58 [50; 63]	64 [56; 72]	<0,05
• на момент повторного обращения	63 [56; 70]	59 [51; 64]	66 [57; 75]	<0,05
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>				
• на момент первичного обращения	29 [26; 32]	32 [28; 36]	27 [23; 30]	>0,05
• на момент повторного обращения	29 [27; 33]	33 [27; 35]	25 [24; 28]	<0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	532 (84)	37 (80)	27 (84)	>0,05
СД, абс. число (%)	116 (18)	10 (22)	3 (9)	>0,05
Время повторного обращения, мес	20 [12; 37]	18 [9; 30]	19 [12; 36]	>0,05
<b>Общий ХС, ммоль/л</b>				
• исходно	4,7 [4,0; 5,8]	5,8 [4,9; 6,5]	4,9 [3,9; 5,7]	<0,05
• повторно	4,4 [3,7; 5,1]	4,2 [3,5; 5,2]	4,8 [3,6; 6,2]	>0,05
<b>Триглицериды, ммоль/л</b>				
• исходно	1,6 [1,2; 2,2]	1,7 [1,1; 2,7]	1,1 [0,8; 1,8]	<0,05
• повторно	1,5 [1,1; 2,0]	1,4 [1,1; 2,1]	1,2 [0,9; 1,9]	>0,05
<b>ХС ЛНП, ммоль/л</b>				
• исходно	2,8 [2,2; 3,8]	3,5 [2,5; 3,8]	2,9 [2,3; 3,6]	>0,05
• повторно	2,5 [2,0; 3,1]	2,3 [1,9; 3,1]	3,1 [2,3; 4,2]	>0,05
<b>ХС ЛВП, ммоль/л</b>				
• исходно	1,0 [0,9; 1,2]	0,9 [0,8; 1,2]	1,1 [1,1; 1,3]	>0,05
• повторно	1,1 [0,9; 1,3]	0,9 [0,8; 1,3]	1,2 [1,1; 1,4]	>0,05
<b>Вч-СРБ, мг/л</b>				
• исходно	2,2 [1,1; 4,6]	3,3 [1,7; 7,3]	1,2 [0,6; 3,6]	>0,05
• повторно	1,5 [0,8; 3,4]	1,9 [0,7; 6,4]	1,6 [0,2; 2,0]	>0,05

Данные представлены как медиана и интерквартильный размах. Представлен уровень значимости при сравнении данных в трех группах. ГМС – голометаллический стент; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ХС – холестерин; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

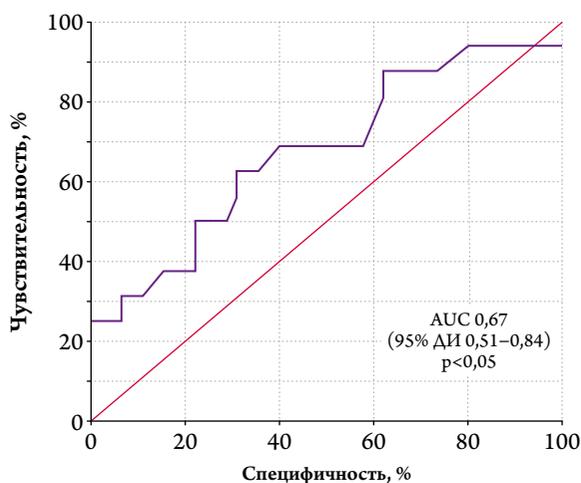
ных показателей приведено для первичного и повторного обращений.

Группы статистически значимо различались по возрасту и содержанию общего ХС и триглицеридов в крови на момент первичного обращения, по возрасту и индексу массы тела на момент повторного обращения. По наличию традиционных факторов риска, времени повторного обращения после стентирования, другим лабораторным показателям группы пациентов не различались.

### Сроки повторного обращения пациентов и лабораторные показатели

У пациентов с рестенозом ГМС повторное обращение отмечено значительно раньше, чем у пациентов с рестенозами покрытых стентов I и II поколений (11 [6; 27] мес против 32 [11; 48] мес и 24 [12; 42] мес соответственно;  $p < 0,05$ ). У пациентов с рестенозом ГМС уровень вч-СРБ при повторном обращении был ниже, чем в группе пациентов с рестенозом стентов I и II поколения (1,1 [0,6; 2,0] мг/л против 2,1 [1,0; 4,2] мг/л,  $p < 0,05$  и 2,9 [1,3; 5,2] мг/л соответственно). У пациентов с рестенозом стентов II поколения уровень ХС ЛНП к моменту повторного обращения был значительно ниже, чем у пациентов с рестенозом стентов I поколения (2,4 [2,0; 3,1] ммоль/л против 3,3 [2,6; 4,3] ммоль/л соответственно). К моменту повторного обращения в группе пациентов с рестенозами стентов II поколения отмечалось снижение уровня общего ХС. Концентрация ХС ЛНП в крови 1,8 ммоль/л и ниже при повторном обращении отмечалась у 10% пациентов с выявленным рестенозом. По остальным лабораторным показателям и традиционным факторам риска группы больных не различались.

**Рисунок 1.** ROC-кривая для определения диагностической значимости концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в крови в выявлении рестеноза в стентах диаметром <3 мм и длиной >25 мм



ДИ – доверительный интервал.

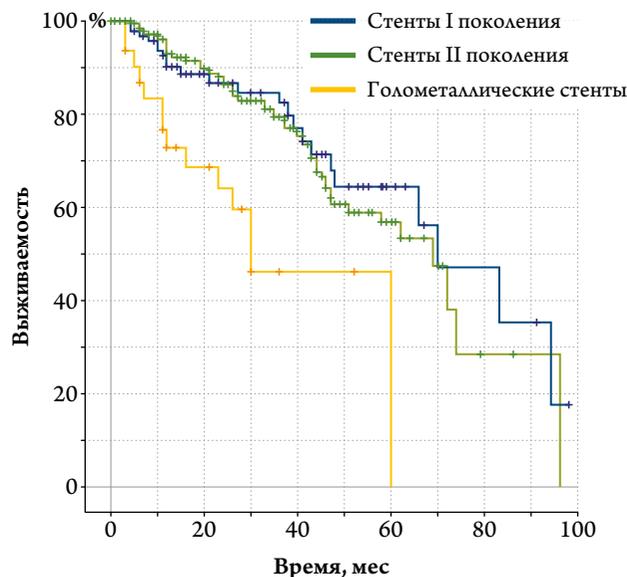
Концентрация вч-СРБ исходно и при повторном обращении была несколько выше у пациентов с рестенозом (2,2 [1,2; 5,0] мг/л против 2,1 [1,0; 4,6] мг/л соответственно,  $p > 0,05$ ), чем у пациентов без рестеноза (2,0 [0,9; 4,2] мг/л против 1,9 [0,7; 3,5] мг/л соответственно,  $p > 0,05$ ). Концентрация вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л в крови при повторном обращении пациента по данным ROC-анализа явилась прогностическим фактором в выявлении рестеноза в стентах диаметром <3 мм и длиной >25 мм (AUC 0,67 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,84],  $p < 0,05$ , отношение шансов 3,7 [95% ДИ 1,1–12,1,  $p < 0,05$ ]), (рис. 1).

Медиана времени до наступления рестеноза для пациентов с имплантированными стентами I поколения составила 60 мес, для пациентов с имплантированными стентами II поколения – 59 мес и для пациентов с имплантированными ГМС – 30 мес (рис. 2). При анализе выживаемости тип стента статистически значимо влиял на время до рестеноза ( $p < 0,0005$ ).

### Обсуждение

Стентирование коронарных артерий – один из основных методов лечения больных ИБС. В клиническую практику активно внедряются стенты, постоянно совершенствуются их несущие конструкции, улучшается их биосовместимость. Применение стентов с лекарственным покрытием по сравнению с ГМС позволило существенно снизить частоту рестеноза в стенте за счет ингибирования острых воспалительных реакций (процесс гиперплазии неоинтимы). Однако, несмотря на широкое использование в клинике стентов с лекарственным покрытием, рестеноз в стенте все еще остается актуальной и нерешенной проблемой.

**Рисунок 2.** Кривая выживаемости для пациентов с имплантированными стентами I поколения, II поколения и голометаллическими стентами



Отдаленные исходы после имплантации коронарных стентов с лекарственным покрытием изучались в большом количестве клинических регистров. Многочисленные исследования и данные регистров описывают лучший профиль эффективности и безопасности, а также краткосрочные и долгосрочные прогнозы после имплантации стентов II поколения, по сравнению со стентами I поколения. По данным 3- [10] и 5-летнего [11] наблюдения, по сравнению со стентами I поколения применение стентов II поколения ассоциировалось с меньшей частотой повторной реваскуляризации целевых поражений. Однако по данным 5-летнего наблюдения [12], группы пациентов со стентированием ствола левой коронарной артерии и имплантированными стентами I и II поколений не различались по частоте повторной реваскуляризации целевого поражения, частоте развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. По данным 5-летнего наблюдения, необходимость повторной реваскуляризации целевого поражения после имплантации стентов I поколения, содержащих сиролimus, в течение первого года наблюдения была низкой, однако при дальнейшем наблюдении частота повторной реваскуляризации целевого поражения не снижалась [13]. Недавно были опубликованы результаты длительного шведского регистра по коронарной ангиографии и ангиопластике, сравнивавшего частоту рестенозов и тромбозов стентов после имплантации стентов I поколения и ГМС. Через 1 год после коронарного стентирования частота рестеноза и тромбоза стента в стентах I поколения была существенно ниже, чем в ГМС; однако при более длительном периоде наблюдения (средний период более 6 лет) рестеноз и тромбоз стента стали существенно чаще регистрироваться в стентах I поколения [14].

В настоящей работе мы сравнили сроки повторного обращения пациентов с рестенозом различных стентов, которым ранее было выполнено вмешательство в нашем учреждении. Медиана времени до повторного обращения пациентов с рестенозом стентов I поколения приходится на 2–3-й год после вмешательства, в то время как в ранних исследованиях с высокой частотой ангиографического контроля период наблюдения не превышал, как правило, 12 мес [15–17], что согласуется с данными более поздних исследований [10, 13, 14]. Худшие исходы после имплантации стентов I поколения по сравнению со стентами II поколения могут быть обусловлены различиями в составе металлического каркаса, количестве антипролиферативного покрытия и толщине полимера. Основу каркаса стентов I поколения составляют вызывающие выраженную гиперчувствительность сплавы (доля никеля 20%), в то время как стенты II поколения имеют меньшую толщину балок каркаса и в качестве металлической основы содержат кобальт и хром,

гораздо реже вызывающие гиперчувствительность (4 и 7% соответственно) [18, 19]. Толщина полимерного покрытия в стентах II поколения меньше, чем в стентах I поколения [20]. Кроме того, показано, что используемый в стенке полимер может служить антигеном, способствующим хроническому воспалению в сосудистой стенке после имплантации стента с лекарственным покрытием [21]. Первое поколение стентов ассоциировалось с поздней эндотелизацией поверхности стента, более выраженной токсичностью полимера и лекарственного покрытия, что вызывало гиперреактивность [22, 23]. Применяемые в стентах II поколения более современные антипролиферативные вещества и полимеры способствуют лучшей биосовместимости, которая заключается в менее выраженной активности воспалительных реакций, более равномерном выделении антипролиферативного покрытия и лучшей эндотелизации внутренней поверхности стента [24]. Экспериментальные работы описывают высокую степень выраженности сосудистых воспалительных реакций в стентах I поколения, характеризующихся околобалочным воспалением и клеточной инфильтрацией [25, 26]. В работе J. S. Yeh и соавт. [27] сравнивали частоту развития и выраженность воспалительных реакций в стентах I и II поколения и ГМС коронарных артерий свиньи. Средняя толщина неоинтимы в стентах с лекарственным покрытием была значительно меньше, чем в ГМС; пролиферация неоинтимы и частота образования околобалочных гранул были менее выражены в стентах II поколения, чем в стентах I поколения.

Многими авторами рестеноз стентированного сегмента рассматривается как следствие затянувшейся воспалительной реакции в стентированном участке. Показана связь между вероятностью рестеноза и содержанием в крови пациентов различных воспалительных маркеров (вч-СРБ, моноцитарный хемотаксический белок-1, миелопероксидаза, кардиотропин-1, интерлейкин-6, показатели активности тромбоцитов) [28–31]. Согласно результатам исследований [32–34], повышенный уровень вч-СРБ в пре-, пери- и в постпроцедурном периодах является фактором риска рестеноза в стенке. Согласно данным мета-анализа 6 проспективных исследований, включивших 1156 пациентов с ИБС (всего имплантировано 885 стентов, рестеноз внутри стента зарегистрирован в 194 случаях), высокие уровни вч-СРБ ассоциировались с повышенным риском рестеноза в стенке в течение 6–12 мес и определяли худший прогноз пациентов данной категории после коронарного стентирования [35]. В нашем исследовании концентрация вч-СРБ  $\geq 2$  мг/л при повторном обращении являлась прогностическим фактором рестеноза стентов диаметром  $< 3$  мм и длиной  $> 25$  мм.

Повышенный уровень ХС ЛНП в сыворотке крови является доказанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклеротическим процессом, и их последующего прогрессирования [36]. Снижение уровня ХС ЛНП ассоциируется с улучшением прогноза у пациентов после перенесенного коронарного стентирования, однако даже при достижении целевых уровней ХС ЛНП возможные риски сохраняются. Таким образом, агрессивное снижение содержания ХС ЛНП и достижение целевых значений данного показателя недостаточны для полного контроля возможного риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Нам не удалось выделить протективные уровни ХС ЛНП, хотя целевые значения показателя к моменту повторного обращения были достигнуты менее чем у 25% в общей группе наблюдения.

По данным некоторых крупных проспективных рандомизированных исследований, стенты II поколения демонстрировали более низкую частоту тромбозов [37, 38]. По данным одного из мета-анализов рандомизированных контролируемых исследований, была продемонстрирована более низкая частота тромбоза стентов после имплантации стентов II поколения у пациентов с острым инфарктом миокарда по сравнению со стентами I поколения.

Однако статистически значимого преимущества в снижении частоты повторной реваскуляризации целевого поражения не было отмечено [39]. В настоящей работе мы анализировали только плановые повторные обращения в ФГБУ НМИЦ кардиологии, поэтому сопоставление частоты тромбозов стентов с данными других регистров было бы некорректным.

## Заключение

Сроки от коронарного стентирования до повторного обращения пациентов с проявлением рестеноза после имплантации покрытых стентов I и II поколения сопоставимы; медиана времени повторного обращения пациентов с проявлением рестеноза для стентов I поколения приходится на 2–3-й год после коронарного стентирования. Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка  $\geq 2$  мг/л при повторном обращении является прогностическим фактором в развитии рестеноза стентов диаметром  $< 3$  мм и длиной  $> 25$  мм.

*Конфликт интересов не заявляется.*

**Статья поступила 14.06.19**

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- George CJ, Baim DS, Brinker JA, Fischman DL, Goldberg S, Holubkov R et al. One-Year Follow-Up of The Stent Restenosis (STRESS) Study. *The American Journal of Cardiology*. 1998;81(7):860–5. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00004-6
- Bangalore S, Kumar S, Fusaro M, Amoroso N, Attubato MJ, Feit F et al. Short- and Long-Term Outcomes With Drug-Eluting and Bare-Metal Coronary Stents: A Mixed-Treatment Comparison Analysis of 117 762 Patient-Years of Follow-Up From Randomized Trials. *Circulation*. 2012;125(23):2873–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.097014
- Badour SA, Dimitrova KR, Kanei Y, Tranbaugh RF, Hajjar MM, Kabour A et al. First and second generation DESs reduce diabetes adverse effect on mortality and re-intervention in multivessel coronary disease: 9-Year analysis. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2017;18(4):265–73. DOI: 10.1016/j.carrev.2017.01.012
- Mangione FM, Biering-Sørensen T, Nochioka K, Jatene T, Silvestre OM, Hansen KW et al. Second generation drug-eluting stents versus bare-metal stents for percutaneous coronary intervention of the proximal left anterior descending artery: An analysis of the BASKET-PROVE I and II trials. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2018;91(5):867–73. DOI: 10.1002/ccd.27200
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O’Shaughnessy C et al. Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(14):1315–23. DOI: 10.1056/NEJMoa035071
- Weisz G, Leon MB, Holmes DR, Kereiakes DJ, Popma JJ, Teirstein PS et al. Five-Year Follow-Up After Sirolimus-Eluting Stent Implantation results of the SIRIUS (sirolimus-eluting stent in de novo native coronary lesions) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(17):1488–97. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.050
- Kim YH, Her A-Y, Rha S-W, Choi BG, Choi SY, Byun JK et al. Five-year major clinical outcomes between first-generation and second-generation drug-eluting stents in acute myocardial infarction patients underwent percutaneous coronary intervention. *Journal of geriatric cardiology: JGC*. 2018;15(8):523–33. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.08.006
- Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019;14(14):1435–534. DOI: 10.4244/EIJY19M01\_01
- Alekyan B.G., Grigor’yan A.M., Staferov A.V., Karapetyan N.G. Endovascular diagnostics and treatment in the Russian federation (2018). *Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2019;6(2 Special issue):5s–188s. [Russian: Алексян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В., Карапетян Н.Г. Рентгеноваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2018 г. Эндоваскулярная хирургия. 2019;6(2 Специальный выпуск):5s-188s]
- Rodriguez AE, Santaera O, Larribau M, Sarmiento R, Haiek C, POZO JFD et al. Second vs. first-generation drug-eluting stents in complex lesions subsets: 3 years’ follow-up of ERACI IV study. *Minerva Cardioangiologica*. 2016;65(1):81–90. DOI: 10.23736/S0026-4725.16.04252-3
- Qian F, Zhong Y, Hannan EL. Long-term comparative effectiveness of paclitaxel-eluting and everolimus-eluting stents in New York. *International Journal of Cardiology*. 2017;227:490–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.116
- Zandvoort LJC, Bommel RJ, Masdjedi K, Tovar Forero MN, Lemmert MM, Wilschut J et al. Long-term outcome in patients treated with first-versus second-generation drug-eluting stents for the treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2019;ccid.28387. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/ccd.28387
- Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Kawai K, Miyazaki S, Muramatsu T et al. Very Late Stent Thrombosis and Late Target Lesion Revascularization After Sirolimus-Eluting Stent Implantation: Five-Year Outcome of the j-Cypher Registry. *Circulation*. 2012;125(4):584–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.046599
- Völz S, Angerås O, Odenstedt J, Ioanes D, Haraldsson I, Dworeck C et al. Sustained risk of stent thrombosis and restenosis in first gen-

- eration drug-eluting Stents after One Decade of Follow-up: A Report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2018;92(6):E403–9. DOI: 10.1002/ccd.27655
15. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M et al. A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(23):1773–80. DOI: 10.1056/NEJMoa012843
  16. Dawkins KD, Grube E, Guagliumi G, Banning AP, Zmudka K, Colombo A et al. Clinical Efficacy of Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stents in the Treatment of Complex, Long Coronary Artery Lesions From a Multicenter, Randomized Trial: Support for the Use of Drug-Eluting Stents in Contemporary Clinical Practice. *Circulation*. 2005;112(21):3306–13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552190
  17. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D et al. Comparison of a Polymer-Based Paclitaxel-Eluting Stent With a Bare Metal Stent in Patients With Complex Coronary Artery Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005;294(10):1215–23. DOI: 10.1001/jama.294.10.1215
  18. Kereiakes DJ, Cox DA, Hermiller JB, Midei MG, Bachinsky WB, Nukta ED et al. Usefulness of a cobalt chromium coronary stent alloy. *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(4):463–6. DOI: 10.1016/S0002-9149(03)00669-6
  19. Nguyen SH, Dang TP, MacPherson C, Maibach H, Maibach HI. Prevalence of patch test results from 1970 to 2002 in a multi-centre population in North America (NACDG). *Contact Dermatitis*. 2007;58(2):101–6. DOI: 10.1111/j.1600-0536.2007.01281.x
  20. Sheiban I. Next-generation drug-eluting stents in coronary artery disease: focus on everolimus-eluting stent (Xience V®). *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4(1):31–8. DOI: 10.2147/vhrm.2008.04.01.31
  21. Chen JP, Hou D, Pendyala L, Goudevenos JA, Kounis NG. Drug-Eluting Stent Thrombosis: the Kounis hypersensitivity-associated acute coronary syndrome revisited. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2009;2(7):583–93. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.04.017
  22. Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, Joner M, Nakazawa G, Tanner FC et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation*. 2007;115(8):1051–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675934
  23. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK et al. Vascular Responses to Drug Eluting Stents: Importance of Delayed Healing. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2007;27(7):1500–10. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.144220
  24. Pache Jürgen, Kastrati A, Mehilli J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter Jörg et al. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(8):1283–8. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00119-0
  25. Wilson GJ, Nakazawa G, Schwartz RS, Huibregtse B, Poff B, Herbst TJ et al. Comparison of Inflammatory Response After Implantation of Sirolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents in Porcine Coronary Arteries. *Circulation*. 2009;120(2):141–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730010
  26. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*. 2004;109(6):701–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000116202.41966.D4
  27. Yeh JS, Oh SJ, Hsueh CM. Frequency of Vascular Inflammation and Impact on Neointimal Proliferation of Drug Eluting Stents in Porcine Coronary Arteries. *Acta Cardiologica Sinica*. 2016;32(5):570–7. DOI: 10.6515/acs20151013g
  28. Claessen BE, Stone GW, Mehran R, Witzensbichler B, Brodie BR, Wöhrle J et al. Relationship between biomarkers and subsequent clinical and angiographic restenosis after paclitaxel-eluting stents for treatment of STEMI: a HORIZONS-AMI substudy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2012;34(2):165–79. DOI: 10.1007/s11239-012-0706-x
  29. Kazmierczak E, Grajek S, Kowal J, Chmara E, Grygier M, Pyda M et al. Prognostic usefulness of IL-6 and VEGF for the occurrence of changes in coronary arteries of patients with stable angina and implanted stents. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014;18(15):2169–75. PMID: 25070823
  30. Wang Z, Liu C, Fang H. Blood Cell Parameters and Predicting Coronary In-Stent Restenosis. *Angiology*. 2019;70(8):711–8. DOI: 10.1177/0003319719830495
  31. Haybar H, Sadegh Pezeshki SM, Saki N. Platelets in In-stent Restenosis: From Fundamental Role to Possible Prognostic Application. *Current Cardiology Reviews*. 2019;15. [Epub ahead of print]. DOI: 10.2174/1573403X15666190620141129
  32. Oemrawsingh RM, Cheng JM, Akkerhuis KM, Kardys I, Degertekin M, van Geuns R-J et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts 10-year cardiovascular outcome after percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2016;12(3):345–51. DOI: 10.4244/EIJY15M07\_04
  33. Cheng G, Chang F, Wang Y, You P-H, Chen H, Han W et al. Factors Influencing Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease: A Clinical Trial Based on 1-Year Follow-Up. *Medical Science Monitor*. 2019;25:240–7. DOI: 10.12659/MSM.908692
  34. Hsieh I-C, Chen C-C, Hsieh M-J, Yang C-H, Chen D-Y, Chang S-H et al. Prognostic Impact of 9-Month High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels on Long-Term Clinical Outcomes and In-Stent Restenosis in Patients at 9 Months after Drug-Eluting Stent Implantation. *PLOS ONE*. 2015;10(9):e0138512. DOI: 10.1371/journal.pone.0138512
  35. Zhu X, Chen Y, Xiang L, You T, Jiao Y, Xu W et al. The long-term prognostic significance of high-sensitive C-reactive protein to in-stent restenosis. *Medicine*. 2018;97(27):e10679. DOI: 10.1097/MD.00000000000010679
  36. Shiiba M, Zhang B, Miura S, Ike A, Nose D, Kuwano T et al. Association between discordance of LDL-C and non-HDL-C and clinical outcomes in patients with stent implantation: from the FU-Registry. *Heart and Vessels*. 2018;33(2):102–12. DOI: 10.1007/s00380-017-1036-x
  37. Valgimigli M, Tebaldi M, Borghesi M, Vranckx P, Campo G, Tumscitz C et al. Two-Year Outcomes After First- or Second-Generation Drug-Eluting or Bare-Metal Stent Implantation in All-Coroner Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: a pre-specified analysis from the PRODIGY study (PROlonging Dual Anti-platelet Treatment After Grading stent-induced Intimal hyperplasia study). *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2014;7(1):20–8. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.09.008
  38. Smits PC, Vlachoianis GJ, McFadden EP, Royaards K-J, Wassing J, Joeseof KS et al. Final 5-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial of Everolimus- and Paclitaxel-Eluting Stents for Coronary Revascularization in Daily Practice. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(9):1157–65. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.03.028
  39. Wu G, Sun G, Zhao R, Sun M. Systematic review/Meta-analysis Clinical outcomes of second- versus first-generation drug-eluting stents in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Medical Science*. 2014;10(4):643–50. DOI: 10.5114/aoms.2014.44855