

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ Н. Н. БУРДЕНКО» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Мешкова Мария Анатольевна

**Клинико-функциональные предикторы неблагоприятного течения
ишемической болезни сердца**

3.1.20. Кардиология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Ирина Александровна Стародубцева

Воронеж – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Эпидемиологические и социально-экономические аспекты ишемической болезни сердца	13
1.2. Основные нозологические группы сердечно-сосудистых заболеваний.....	16
1.3. Патогенетические механизмы развития атеросклероза	18
1.4. Реваскуляризация миокарда.....	20
1.5. Коморбидная патология и механизм развития атеросклероза с формированием рестеноза стента при ишемической болезни сердца после перенесенной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.....	23
1.6. Патофизиологические механизмы развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца: развитие неоатеросклероза.....	27
1.6.1. Повреждение и активация эндотелия.....	29
1.6.2. Накопление моноцитов.....	30
1.6.3. Миграция фибробластов.....	31
1.6.4. Трансформация гладкомышечных клеток сосудистой стенки.....	31
1.7. Современный подход к диагностике ишемической болезни сердца	32
1.8. Перспективные биомаркеры прогрессирования атеросклероза при ишемической болезни сердца	36
1.9. Внедрение искусственного интеллекта в кардиологии как инструмента достижения целевых показателей. Современный анализ назначения гиполипидемической терапии в клинической практике при помощи системы поддержки принятия врачебных решений	39
1.9.1. Эффективность применения системы поддержки принятия врачебных решений в клинической практике	43

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Дизайн исследования и общая характеристика пациентов, включенных в исследование	45
2.2. Методы физикального, лабораторного и инструментального обследования пациентов, включенных в исследование	52
2.3. Математическая и статистическая обработка данных	55
2.3.1. Статистический анализ биомаркеров крови.....	55
2.3.2. Статистические методы ретроспективного анализа пациентов с острым коронарным синдромом в Липецкой области с помощью аналитического сервиса с системой поддержки принятия врачебных решений...	56
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ КЛЮЧЕВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, СВЯЗЬ БИОМАРКЕРОВ, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА.....	58
3.1. Анализ ключевых клинических показателей пациентов с острым коронарным синдромом в Липецкой области по результатам оценки доступных данных в электронных медицинских картах с помощью аналитического сервиса с системой поддержки принятия врачебных решений....	58
3.2. Анализ основных характеристик пациентов, включенных в проспективное исследование	71
3.3. Определение отношения шансов стабильного течения ишемической болезни сердца и прогрессирования атеросклероза с использованием исследуемых биомаркеров	79
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Мониторинг состояния стента и ранняя диагностика рестеноза играют ключевую роль в профилактике серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Разработка и последующее внедрение технологии стентов с лекарственным покрытием (DES) повысили эффективность и безопасность чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Но, несмотря на существование уже нескольких поколений DES, проблема возникновения рестеноза в коронарных артериях (КА) окончательно не решена, его частота составляет около 10% [152]. Проблемы, связанные с процессами воспаления и неоваскуляризации при стентировании, требуют более пристального внимания. Исследование Д. В. Шамеса (2019) позволило выявить факторы риска возникновения рестенозов КА после экстренного и планового стентирования. Так, при экстренном ЧКВ предикторами рестеноза являются: тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение, уровень общего холестерина (ОХ), степень тяжести коронарного атеросклероза; после планового стентирования – ширина распределения эритроцитов по объему, уровень фибриногена, степень тяжести коронарного атеросклероза, количество одновременно имплантированных стентов, к факторам риска относятся сахарный диабет (СД) и дислипидемия [51]. Рядом ученых предложено использовать результат активации рецептора CD44, что ассоциировано с патофизиологией рестеноза: стимулирование роста неоинтимы, инфильтрация макрофагами области неоинтимы, гиперпролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) в области стента и накопление протеогликана версикана [37]. Остается открытым вопрос: гиперплазия интимы – это часть процесса заживления после имплантации стента или предиктор более поздних клинических рестенозов [169]? Известно, что первые три месяца являются наиболее важными с точки зрения активности патологических процессов внутри стента. Данный временной промежуток

представляет собой терапевтическое окно для профилактики рестеноза. Существует мнение, что циркулирующие матриксные металлопротеиназы являются потенциально полезными маркерами для определения пациентов с высоким риском развития рестеноза после имплантации DES. Значительное повышение уровня матриксных металлопротеиназ после проведения ЧКВ ассоциировано с развитием рестеноза после имплантации DES. В противоположность этому низкий или почти нормальный уровень данных маркеров ассоциирован со снижением частоты развития рестеноза [100]. Малоизученным для прогнозирования риска рестенозов остается одновременное сочетание нескольких клинических факторов и биохимических маркеров: уровней липопротеина (а) [ЛП (а)], фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), продолжительности заболевания, коморбидных состояний. Несмотря на то, что ЛП (а) – единственный Апо-а содержащий липопротеин – был впервые описан К. Berg еще в 1963 году, его роль в атерогенезе оставалась малоизученной до недавнего времени [71]. В мировой литературе содержатся частые указания на превосходство ЛП (а) по его атерогенному потенциалу перед холестерином липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в 6,6 раза в пересчете на одну частицу [114]. Патогенетическая роль ЛП (а) реализуется через три основных механизма: непосредственное влияние на прогрессирование атеросклероза в стенке артерий, неспецифическое воспаление и атеротромбоз [165]. Индивидуальный уровень ЛП (а) на 90% определяется генетически и не зависит от липидоснижающей диеты или здорового образа жизни [109]. VEGF, по данным литературы, способствует ангиогенезу и воспалению в атеросклеротических бляшках, стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, что приводит к неоваскуляризации в атеросклеротических поражениях. Кроме того, VEGF взаимодействует с другими медиаторами воспаления, усиливая воспалительный ответ в сосудистой стенке, что также способствует прогрессированию атеросклероза [160]. TGF- β , согласно многочисленным публикациям, в зависимости от контекста и стадии заболевания может как ингибировать, так

и стимулировать развитие атеросклероза. Например, в некоторых исследованиях отмечается, что TGF- β способствует стабилизации атеросклеротических бляшек, уменьшая риск их разрыва и последующих тромбозов; в то время как другие исследования указывают на его роль в усилении воспалительных реакций и прогрессировании атеросклероза [97, 122, 162]. Учитывая, что каждый год во всем мире имплантируются миллионы DES, рестеноз внутри стента может иметь решающее значение для здравоохранения [146].

Степень разработанности темы исследования

Исследование роли и прогностической значимости биомаркеров: липопротеинов, семейства TGF и VEGF – представляет собой важный аспект в диагностике и прогнозировании течения ишемической болезни сердца (ИБС). Это направление активно изучается в современной медицине [17, 20, 121]. ЛП (а) участвует в формировании и росте атеросклеротической бляшки: стимулирует движение моноцитов, окисление ЛПНП и захват окисленных ЛПНП макрофагами, а также способствует разрастанию ГМК. Семейство TGF включает несколько протеинов, которые участвуют в процессах воспаления, ремоделирования сосудистой стенки и клеточной пролиферации. TGF- β , в частности, влияет на активацию ГМК, что может привести к их трансформации и изменению структуры сосудистой стенки [143]. VEGF является ключевым звеном в патогенезе атеросклероза. Данные клетки могут претерпевать различные изменения в зависимости от агрессивности ИБС и уровня ХС. Пациенты с повышенной концентрацией ЛП (а) находятся в группе риска по развитию раннего атеросклероза и его клинических проявлений [67, 142, 158]. Остаются нерешенными вопросы, связанные с точными механизмами взаимодействия ЛП (а) с клетками сосудистой стенки, индивидуальной предрасположенностью к атеросклерозу, а также разработкой новых методов его модификации и контроля. В настоящее время однозначное мнение о возможностях данных биомаркеров в вопросах ведения пациентов с ИБС после ЧКВ отсутствует,

а многие полученные данные противоречивы. Вышеизложенные факты послужили обоснованием проведения исследования.

Цель исследования

Определить прогностическую значимость клинических и лабораторных маркеров неблагоприятного течения ишемической болезни сердца после чрескожных коронарных вмешательств.

Задачи исследования

1. Проанализировать достижение целевых значений уровня ХС ЛПНП, а также дозозависимый эффект гиполипидемической терапии (ГЛТ) у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в Липецкой области по результатам оценки доступных данных в электронных медицинских картах (ЭМК) с помощью аналитического сервиса с системой поддержки принятия врачебных решений (СППВР).

2. Изучить факторы риска развития рестеноза стента через 3 месяца после ЧКВ исходя из клинико-функциональных особенностей течения ИБС.

3. Определить содержание в сыворотке крови ЛП (а), семейства TGF и VEGF в сравниваемых группах больных ИБС в ранний период после ЧКВ.

4. Оценить возможности использования указанных биомаркеров не только в качестве предикторов неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза, но и как ранних протективных индикаторов прогрессирования ИБС.

Научная новизна

Внедрен в клинический процесс аналитический сервис с СППВР на основе данных из ЭМК, который позволяет проводить глубокий анализ данных, выявлять

закономерности и оптимизировать процессы диагностики и лечения у пациентов с ИБС.

Проведен анализ факторов риска развития рестеноза стента в ранние сроки после ЧКВ на основании клинико-функциональных особенностей течения ИБС. Установлено, что развитие рестеноза независимо от достижения целевого уровня ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л ассоциировано с продолжительным течением стабильной ИБС (ОШ=3,28 [95% ДИ 1,26-8,52]), наличием у пациента ХБП 3а стадии (ОШ=3,68 [95% ДИ 1,22-11,15]) и СД 2-го типа (ОШ=5,0 [95% ДИ 2,0-12,5]).

Доказано, что высокий уровень лабораторного маркера ЛП (а) (≥ 30 мг/дл) связан с повышенным риском прогрессирования атеросклероза коронарных артерий в ранние сроки после ЧКВ, в том числе у пациентов с ИБС, достигших целевого уровня ХС ЛПНП ($< 1,4$ ммоль/л).

Продемонстрирована протективная роль комбинации биомаркеров ЛП (а), TGF и VEGF в оценке риска развития атеросклероза коронарных артерий у больных ИБС после ЧКВ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в углубленном анализе ключевых клинических показателей пациентов с ОКС в регионе по результатам оценки доступных данных в ЭМК с помощью аналитического сервиса с СППВР. В проведенном клиническом исследовании установлены возможности биомаркеров: ЛП (а), семейства TGF и VEGF – в качестве лабораторных методов контроля за течением ИБС, предикторов неблагоприятных исходов и протективных индикаторов. Диагностические и прогностические возможности ЛП (а), TGF и VEGF сопоставлены с результатами проведенной селективной коронарографии (СКГ), которая подтвердила прогрессирование атеросклероза в КА и до настоящего времени является золотым стандартом для диагностики патологии КА.

Комплексная оценка биомаркеров: ЛП (а), TGF и VEGF – способствует индивидуализации подхода к терапии ИБС в целях модификации прогноза, что, в свою очередь, будет способствовать снижению частоты рецидивов, госпитализаций и летальных исходов, связанных с прогрессированием атеросклероза в КА и, как следствие, развитием повторных острых событий в виде острого коронарного синдрома.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе на первом этапе был проведен ретроспективный анализ данных 674 пациентов, поступивших с диагнозом ОКС в кардиологическое отделение для больных с острым инфарктом миокарда ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница» в 2022-2023 гг. Анализ выполнялся с помощью аналитического сервиса с СППВР [46]. На втором этапе у подписавших добровольное информированное согласие 92 пациентов в возрасте от 57 до 69 лет, которые перенесли ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, проанализировали факторы риска развития рестеноза стента на основе клинико-лабораторных данных больных с рестенозом (n=49) и без него (n=43). Всем пациентам во время ОКС была выполнена успешная СКГ с реканализацией инфаркт-связанной артерии с достижением дистального кровотока по TIMI III. Параллельно визуально оценивался кровоток в остальных КА. При наличии сужения артерии, не связанной с инфарктом, на 70-90% с подтвержденной ишемией миокарда пациент был направлен на проведение повторной СКГ в лечебных целях в плановом порядке в ранние сроки после ОКС. В случае визуализации сужения сосуда в области ранее имплантированного стента на $\geq 50\%$ проводили оценку в плазме крови уровня ЛП (а), VEGF, TGF- β , контроль достижения целевого уровня ХС ЛПНП на фоне ГЛТ. Полученные клинико-лабораторные и ангиографические данные двух групп были проанализированы и сопоставлены. Проведение исследования одобрено этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, протокол № 7 от 08.10.2021).

Личный вклад автора

В разработке дизайна исследования автору принадлежала одна из основных ролей, и автор являлся основным исполнителем дизайна. Им лично осуществлялся анализ российских и иностранных литературных источников, набор участников исследования, разработка медицинской карты пациента и их заполнение, сбор данных о течении и исходах патологии, анализ полученных данных и их интерпретация, статистический и математический анализ данных, формулирование выводов. Личная доля участия автора в работах, выполненных в соавторстве, составляет около 80 %.

Положения, выносимые на защиту

1. Аналитический сервис с СППВР продемонстрировал недостижение целевых значений уровня ХС ЛПНП у большинства пациентов, а также дозозависимый эффект ГЛТ у пациентов с ОКС в Липецком регионе по результатам оценки доступных данных в ЭМК.

2. Продолжительное течение ИБС, СД 2-го типа, хроническую болезнь почек (ХБП) 3а стадии следует рассматривать в качестве предикторов риска развития рестеноза внутри стента и прогрессирования атеросклероза КА через 3 месяца после ЧКВ.

3. Высокий уровень биомаркера ЛП(а) – 30 мг/дл и более – связан с повышенным риском прогрессирования атеросклероза коронарных артерий у пациентов с ИБС в ранние сроки после ЧКВ, в том числе у пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л).

4. Одновременное нахождение в границах нормативных значений двух пар показателей – TGF- β и ЛП (а), а также ЛП (а) и VEGF – является протективным фактором развития атеросклероза коронарных артерий.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.20. Кардиология. Результаты работы соответствуют пунктам 2, 3, 5 паспорта научной специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность результатов обеспечена репрезентативностью сформированной выборки пациентов, достаточным объемом собранного первичного материала, соблюдением регламента сформированного дизайна исследования, формулированием заключений на основе результатов математических и статистических методов обработки данных.

Основные результаты, выводы и положения исследования были представлены и обсуждены на конгрессах, конференциях и других научно-практических мероприятиях: на конкурсе «Проекты молодых кардиологов Поволжья», проходившем на базе Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского при участии Саратовского регионального отделения Российского кардиологического общества в рамках научной сессии молодых исследователей (г. Саратов, 2022, второе призовое место); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «КАЭРА 2024» («Кардиохирургия, кардиология, аритмология, эндоваскулярная хирургия, реаниматология-анестезиология», г. Липецк, 2024); Международной научно-практической конференции «Профилактика ХНИЗ – краеугольный камень в работе ВОП» (г. Воронеж, 2024); Российском национальном конгрессе кардиологов – 2024 (г. Санкт-Петербург, 2024); III Образовательном форуме

специалистов регионов Российской Федерации и стран СНГ «Сердечная команда» Heart Team (г. Казань, 2025); 93-м Европейском конгрессе по изучению атеросклероза (г. Глазго, Великобритания, 2025).

Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в исследовании, были апробированы и внедрены в процесс лечебно-диагностической деятельности ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница» (главный врач – Г. И. Гутевич), ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф. И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач – А. Э. Маркаров) и учебный процесс кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, профессор А. А. Пашкова).

Публикации по теме диссертации

По теме исследования опубликовано 11 печатных работ, из которых 6 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и входящих в международные цитатно-аналитические базы данных Scopus, Web of Science и Chemical Abstracts.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы; общий объем диссертационной работы составляет 124 страницы машинописного текста. Диссертация содержит 16 таблиц и 19 рисунков. Список литературы состоит из 170 источников, в том числе 53 отечественных и 117 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологические и социально-экономические аспекты ишемической болезни сердца

Болезни системы кровообращения (БСК) являются основной причиной смерти во всем мире: ежегодно от БСК умирает больше людей, чем от любой другой патологии, – 21,9% населения как развитых, так и промышленно неразвитых стран в течение последних 18 лет [16]. Социально-демографические изменения, произошедшие за последние 25 лет, способствовали значительному снижению уровня сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в регионах с высоким социально-экономическим развитием. Однако в большинстве других регионов наблюдается лишь незначительное снижение или вообще отсутствие изменений. В Российской Федерации, как и во всем мире, ИБС сохраняет первое место в структуре заболеваемости и смертности, несмотря на широкий спектр реализуемых организационных и лечебно-профилактических мероприятий. Так, по данным мониторинга снижения смертности от ИБС Министерства здравоохранения РФ (monitoring.minzdrav.gov.ru), в 2024 г. общее число зарегистрированных пациентов с ИБС составило 8 013 199, из них перенесших ОКС – 442 702. В 2024 г. показатель смертности от хронических форм ИБС был равен 235,3 на 100 000 населения, от инфаркта миокарда (ИМ) – 29,1. В структуре смертности от БСК доля хронических форм ИБС составила 42,0%, ИМ – 5%.

Согласно данным Ф. Ф. Тураева, М. Ф. Максудова (2020), в 2016 г. от ССЗ в мире умерли 17,9 миллиона человек, что составило 30% всех глобальных случаев смерти, при этом 7,5 миллиона (41,8%) случаев произошло в результате ИБС, а 6,4 миллиона (35,7%) – острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [47]. К 2030 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, в мире от ССЗ, в основном от болезней сердца и инсультов, погибнет около 23,6 миллиона человек [52]. Согласно исследованию О. В. Шараповой и соавт. (2022), эти заболевания, по различным оценкам, сохранятся как ведущие

отдельные причины смерти [16]. В силу столь высоких показателей заболеваемости и смертности ССЗ рассматривают как национальную проблему [48]. Устойчивые тенденции роста заболеваемости БСК в РФ в последние десятилетия требуют принятия мер, направленных на своевременное выявление как факторов риска развития БСК, так и ранних форм заболевания, а также первичную и вторичную профилактику заболевания и своевременную реабилитацию больных с целью предотвращения инвалидизации и преждевременной смертности населения [44].

К настоящему времени выделяют свыше 300 факторов риска развития БСК, однако в первую очередь важны семь основных, вносящих значительный вклад в преждевременную смертность: артериальная гипертензия (35,5%), гиперхолестеринемия (23,0%), курение (17,1%), недостаточное потребление фруктов и овощей (12,9%), избыточная масса тела (12,5%), избыточное потребление алкоголя (11,9%), гиподинамия (9,0%) [29]. Следует отметить, что данные факторы риска могут быть наиболее управляемыми в отношении их коррекции. По сравнению с европейскими странами в России более чем в 2 раза выше доля мужчин, больных артериальной гипертензией (АГ) и не получавших лечение, и в 2 раза больше доля получавших лечение без достижения целевых уровней артериального давления (АД); доля женщин, больных АГ и не получавших лечение, выше более чем в 2 раза, а доля женщин, получавших лечение без достижения целевых уровней АД, больше в 3 раза [87]. К основным факторам, влияющим на низкую эффективность лечения АГ в РФ, относятся ожирение [отношение шансов (ОШ) 1,55 у мужчин и женщин], а также вторичные по отношению к нему высокие уровни глюкозы (ОШ 1,55 у мужчин) и триглицеридов (ОШ 1,53 у мужчин и 1,30 у женщин) [38]. Нарушения липидного обмена, так же как и повышение АД, имеют сильную связь с наличием ожирения: при индексе массы тела (ИМТ) 25 кг/м² и более отношение рисков (ОР) повышенного уровня ХС равно 1,3; сниженного уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – 1,5; повышенного уровня триглицеридов (ТГ) – 2,62 (для всех значений $p < 0,0001$) [5]. Международное исследование INTERHEART, в котором участвовали различные центры из 52 стран, в том числе из России,

с охватом 15 152 взрослых показало, что при включении в анализ девяти факторов риска, таких как соотношение аполипопротеинов В и А (apoB/apoA-1), курение, диабет, АГ, недостаточное потребление фруктов и овощей, абдоминальное ожирение, гиподинамия, стресс и алкоголь, популяционный атрибутивный риск развития острого ИМ (то есть вклад этих факторов риска в развитие заболевания) составляет 90% [84]. При формировании на протяжении многих лет любых моделей абсолютного снижения смертности от БСК подходы должны основываться на уменьшении распространенности ключевых факторов риска, таких как АГ, ожирение и повышенный уровень ХС. Дополнительное снижение может быть достигнуто через лечебные меры и сокращение распространенности других модифицируемых факторов риска, включая вредное потребление алкоголя и курение, а также через повышение физической активности и увеличение потребления овощей и фруктов.

Данные положения с учетом результатов эпидемиологического анализа легли в основу стратегии действий по снижению смертности в РФ на период с 2019 до 2024 г.:

- основным резервом снижения общей смертности населения до целевых показателей и роста общей продолжительности жизни до 78 лет является снижение смертности от ССЗ у мужчин всех возрастов и у женщин старше трудоспособного возраста;

- исходя из существующих трендов динамики факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) лиц 25-64 лет в период с 2013 по 2017 г. к 2024 г. возможно достижение целевого показателя смертности от ССЗ – снижения на 29%, при этом относительный вклад уменьшения распространенности факторов риска ХНИЗ составит ориентировочно 17% (за счет женщин!), а вклад лечебных мер – 83%;

- в отношении факторов риска основные усилия должны быть направлены на борьбу с ростом распространенности ожирения (особенно у мужчин), повышение эффективности лечения АГ, поддержание политики исполнения «антитабачного» закона (Федеральный закон «Об охране здоровья граждан

от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» от 23.02.2013 № 15-ФЗ), коррекцию других («дополнительных») факторов риска (алкоголь, низкая физическая активность, недостаточное потребление фруктов и овощей);

- помимо совершенствования лечения ОКС и ОНМК, необходимо существенное повышение эффективности лечения тяжелой степени АГ и хронической сердечной недостаточности (ХСН), повышение частоты реваскуляризации миокарда у больных ИБС с учетом данных нагрузочного тестирования, широкое внедрение современных технологий в лечение ССЗ [6].

1.2. Основные нозологические группы сердечно-сосудистых заболеваний

Среди ССЗ АГ является ведущим фактором риска развития ССО, таких как ИМ, ИБС, ХСН, цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных (ХБП) заболеваний [50]. Больные с установленным диагнозом «стабильная стенокардия» умирают от ИБС в 2 раза чаще, чем лица без этого заболевания [8]. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат), в Российской Федерации ССЗ являются причиной смерти мужчин и женщин трудоспособного возраста в 30 % случаев [12].

Ишемическая болезнь сердца – это патологическое состояние, которое характеризуется абсолютным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения КА [11]. Обструкция КА, которая обусловлена повышенной восприимчивостью пораженных атеросклерозом КА к действию катехоламинов, серотонина, эндотелина, а также тромбоксана, сниженной реактивностью по отношению к эндотелиальному релаксирующему фактору и простаглицлину, приводит к формированию ССО в виде ОКС. Нарушение микроциркуляции обусловлено образованием и накоплением тромбоцитарных агрегатов в пораженных КА [11]. Для ИБС характерно рецидивирующее течение заболевания, неоднократное и длительное стационарное лечение [49]. В России,

по расчетным данным, суммарные затраты, обусловленные временной или стойкой утратой трудоспособности, преждевременной смертностью, затратами, связанными с лечением и реабилитацией больных ИМ, превышают 30 миллиардов рублей в год, из них лишь 18,6% расходов – это затраты системы здравоохранения, то есть те затраты, которые направлены на сохранение жизни и трудоспособности больного, все остальное – это потери в экономике [22].

Сокращение числа умерших возможно только за счет повышения выявляемости предикторов обострения у пациентов с БСК в рамках первичной и вторичной профилактики при эффективном диспансерном наблюдении (ДН). Диспансерное наблюдение пациентов с ХНИЗ представляет собой проводимое с определенной периодичностью необходимое обследование лиц, страдающих хроническими заболеваниями, функциональными расстройствами, иными состояниями, в целях своевременного выявления, предупреждения осложнений, обострений заболеваний, иных состояний, их профилактики и осуществления медицинской реабилитации указанных лиц [24]. Формирование приоритетной группы пациентов для проактивного приглашения на диспансерный прием основывается на оценке риска преждевременной смертности, в основе которого лежит сочетание заболеваний, относящихся к ХНИЗ, в первую очередь ССЗ, СД, болезней органов дыхания, болезней почек и их осложнений. Необходимо учитывать, что в наибольшей степени высокий риск обусловлен наличием ССЗ и коморбидностью (Таблица 1).

Таблица 1 – Методические рекомендации по организации приоритизации пациентов в рамках ДН [24]

ГРУППА 1	ГРУППА 2	ГРУППА 3
ОСНОВНОЙ ДИАГНОЗ	СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	ОСЛОЖНЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ
I20-I25 Ишемические болезни сердца I10-I11; I12-I13 Гипертензивные болезни I60-I69 Цереброваскулярные болезни	E10-E11 Сахарный диабет J44.0-J44.9 Хроническая обструктивная легочная болезнь N18.1-N18.9 Хроническая болезнь почек, гипертензивная болезнь с поражением почек	I50.0-I50.9 Недостаточность сердечная I48-I49 Нарушение ритма I44-I45 Нарушения проводимости I27.9 Сердце легочное хроническое J18.2 Гипостатическая пневмония N18.9 Недостаточность почечная N19 Уремия R02 Гангрена J98.4 Недостаточность легочная J43.9 Эмфизема

1.3. Патогенетические механизмы развития атеросклероза

В настоящее время установлено, что повышенный уровень ХС ЛПНП является основным фактором, способствующим атерогенезу и негативным сердечно-сосудистым последствиям. Определение концентрации ХС ЛПНП по-прежнему остается основной лабораторной мишенью и методом текущего контроля проводимой медикаментозной липидснижающей терапии с доказанной и воспроизводимой эффективностью [119]. Развитие атеросклероза проходит несколько этапов, которые могут различаться по характеру, течению и соотношению в зависимости от причины, вызвавшей заболевание, и системных факторов, которые могут на него воздействовать. Традиционно в лабораторной диагностике оценивают ОХ, ТГ и ХС ЛПВП. Кроме того, все активнее изучаются и внедряются в клиническую практику дополнительные показатели и индексы липидного обмена: ХС, не входящий в ЛПВП (ХС неЛПВП), ЛП (а),

аполипопротеин В и др., каждый из которых имеет свои преимущества и ограничения [125].

Уже давно, начиная с середины XIX в. (Р. Вирхов), обсуждается роль воспаления в атеросклеротической бляшке. Макроскопически заметное воспаление в КА при хирургической реваскуляризации у пациентов с ОКС было одним из исходных стимулов для исследователей А. Haverich и Е. С. Boyle (2019). Воспаление играет ключевую роль на всех стадиях атеросклероза, начиная с его возникновения и прогрессирования и заканчивая развитием тромбоза [98]. Интервенционные кардиологи из отделения кардиологии и катетеризационной лаборатории университетской больницы Афинского национального университета имени Каподистрии (National and Kapodistrian University of Athens, 1st Department of Cardiology, Hippokraton General Hospital of Athens) отметили выраженные локальные воспалительные реакции в зоне острой окклюзии КА у пациентов с острым коронарным синдромом; это подтверждалось изменениями в составе воспалительных клеток и биомаркеров в образцах, полученных из окклюзии. Исследователи зафиксировали значительное повышение температуры в области окклюзии при ОКС по сравнению с другими участками артерий, такими как проксимальные или дистальные сегменты той же артерии и ветви КА, которые оставались с нормальной температурой.

В настоящее время существует множество исследований, показывающих, что компоненты воспаления сопутствуют развитию факторов риска атеросклероза. Так, в исследовании CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study – исследование противовоспалительных свойств канакинумаба, связанных с тромбозом) изучали, может ли снижение воспаления у пациентов, ранее перенесших ИМ, снизить риск сердечно-сосудистых событий (ССС) в будущем. Действие канакинумаба направлено на подавление активности провоспалительного цитокина – интерлейкина 1 бета, который входит в состав инфламмосомы (NLRP3), взаимодействующей с ХС, что приводит к усилению воспаления. Используя моноклональные антитела, нейтрализующие интерлейкин 1 бета (канакинумаб), исследователи не нашли изменений в уровне ХС ЛПНП,

но отметили статистически значимое снижение уровней высокочувствительного С-реактивного белка и интерлейкина 6. Интерлейкин 6 – другой провоспалительный цитокин, активирующийся на следующих стадиях сигнального пути воспаления. У пациентов, получавших канакинумаб, примерно на 15% снижался риск ИМ, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин и примерно на 30% – необходимость стентирования или аортокоронарного шунтирования. [66, 104]

1.4. Реваскуляризация миокарда

Число операций стентирования в России постоянно растет: так, в 2016 г. проведено 107 тысяч операций по установке сосудистых стентов в рамках высокотехнологичной медицинской помощи, а в 2017-м – уже 110 тысяч операций [69]. Внедрение ЧКВ стало настоящим прорывом в лечении пациентов с ИБС, в том числе и тех, кто страдает от острого инфаркта миокарда (ОИМ) [77].

Методики чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) и более позднего ЧКВ с постепенным внедрением достижений в виде металлических стентов (BMS) и более поздних DES изменили лечение ИБС. При выборе наиболее эффективного метода реваскуляризации миокарда в различных клинических ситуациях для минимизации рисков неблагоприятных ССС следует учитывать анатомические особенности и уровень поражения КА, наличие сопутствующих заболеваний и потенциальные риски процедуры, а также согласие пациента на выбранный метод оперативного вмешательства с обсуждением возможных осложнений и способов их разрешения.

Одно из самых актуальных и распространенных осложнений после ЧТКА – рестеноз стента, то есть повторное сужение КА в месте установки стента, приводящее к уменьшению диаметра ее просвета более чем на 50%, возникающее в процессе репарации артериальной стенки после ее повреждения [9]. Рестеноз стента является клинически значимым осложнением стентирования КА у пациентов после перенесенного ОКС. Принято считать, что рестеноз развивается

в основном в течение первых трех месяцев после имплантации стента, при этом различие между третьим и четвертым месяцами не превышает 3% [82]. Разработка DES (drug-eluting stent) успешно снизила процент неоинтимального избыточного роста в стентированном сегменте [13]. Однако этот успех был достигнут ценой существенной задержки заживления сосудов из-за мощного воздействия антипролиферативного лекарственного покрытия внутри стента [9]. Следом за вопросом формирования рестеноза внутри стента многие авторы отмечают необходимость изучения механизмов и причин, лежащих в основе быстрого развития неоатеросклероза, которые остаются неизвестными; проблемы, связанные с процессами воспаления и неоваскуляризации при стентировании, также требуют более пристального внимания [37, 51, 65, 100]. Поэтому современные технологии направлены на минимизацию этих процессов, которые зависят в том числе от фенотипа пациента, индивидуальных параметров соматического статуса, коморбидного фона, а также от сопутствующей фармакотерапии или, наоборот, отсутствия необходимого препарата. Не исключается и влияние социального положения пациента, его привычек и уровня приверженности лечению. Однако есть причины, которые не зависят от человека. Основные звенья патогенеза артериального рестеноза включают в себя эластическое спадение просвета сосудистой стенки, пристеночное тромбообразование и гиперплазию неоинтимы, что приводит к патологической перестройке во время имплантации стента [9]. Основными патогенетическими механизмами данного осложнения являются неоинтимальная гиперплазия и неоатеросклероз. Развитие рестеноза часто связано с рецидивирующей ишемией миокарда, что требует дополнительных процедур реваскуляризации. Число долгосрочных событий, связанных со стентом, не было значительно уменьшено, несмотря на последние достижения в стентовых технологиях [82]. В исследованиях представлены различные статистические данные. Есть сведения, что рестеноз внутри сосуда (РвС) – поврежденный сосуд после стентирования в процессе заживления – выявляют приблизительно у 10-40% пациентов [168]. В крупном ретроспективном исследовании сообщалось о возникновении рестеноза внутри

стента у 1,4% из когорты почти 20 000 пациентов при имплантации DES по поводу поражения КА, в среднем через 10 месяцев после последней реваскуляризации [140]. В другом исследовании у 9 из 55 пациентов (16,4%) развился РВС после установки DES первого поколения (с покрытием сиролимусом) [101].

С появлением различных поколений именно DES частота неблагоприятных событий значительно снизилась – до 12-15%, однако проблема РВС все еще не решена окончательно [148]. Технический успех ангиопластики со стентированием не всегда уменьшает частоту перипроцедуральных осложнений и рецидивов при сосудистых событиях в течение первых 12 месяцев [124, 131].

В некоторых случаях рестеноз можно рассматривать как относительно доброкачественное состояние, обычно проявляющееся симптомами стабильной стенокардии, однако есть сведения о том, что рестеноз стента является независимым фактором риска летального исхода, так же как другие важные клинические факторы: возраст, пол, СД, курение, аортокоронарное шунтирование и снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [136]. В зависимости от срока развития рестеноза с момента имплантации стента многие авторы используют классификацию, подразделяющую его на острый (в течение 24 часов), подострый (от 24 часов до 30 дней), поздний (от 30 дней до 1 года) и очень поздний (более 1 года) [161]. Факторы, участвующие в формировании рестеноза, можно разделить на пять категорий: I – острый и подострый пролапс разрушенной атеросклеротической бляшки; II – упругая отдача сосуда; III – констриктивное ремоделирование сосуда; IV – гиперплазия неоинтимы вследствие накопления экстрацеллюлярного матрикса и гиперплазии ГМК; V – *de novo* атеросклероз в стенте (неоатеросклероз) [80]. Неоатеросклероз – это атеросклеротический процесс, который может повреждать неоинтиму и проявляется наличием липидной инфильтрации, кальцификации без связи с находящейся под стентом бляшкой [124]. Развитие нового заболевания может привести к повторным острым ССС.

1.5. Коморбидная патология и механизм развития атеросклероза с формированием рестеноза стента при ишемической болезни сердца после перенесенной чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики

Коморбидность как сосуществование двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них широко представлена среди больных, госпитализированных в кардиологические отделения многопрофильных медицинских учреждений [19]. Результат декомпенсированного течения основного заболевания, через некоторое время проявляющийся поражением органов-мишеней, это осложненная коморбидность. Примером является стабильная ИБС в прошлом с ангиопластикой КА вследствие атеросклероза у больных СД 2-го типа и развитие ИМ в результате неоатеросклероза в стенте, способствующего поздним сосудистым осложнениям, включая очень поздний тромбоз стента и поздний РвС. Наличие коморбидности следует учитывать при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения той или иной болезни. Именно поэтому необходим свежий взгляд на факторы, которые повышают вероятность развития РвС и могут быть выявлены на этапе планирования эндоваскулярного вмешательства.

Инсулинорезистентность. Согласно литературным данным, имеется выраженная взаимосвязь ожирения и инсулинорезистентности, что приводит к развитию стойкого СД 2-го типа и, как следствие, ССЗ, включая ИБС, ОКС и прогрессированию атеросклероза в виде высокой частоты РвС после ангиопластики [28, 34, 117]. Ожирение характеризуется инсулинорезистентностью, эндотелиальной дисфункцией в дополнение к низкоинтенсивному воспалению и окислительному стрессу, которые представляют собой общие факторы риска развития атеросклероза. Так, в клиническом исследовании, основанном на однолетнем наблюдении пациентов с ИБС, G. Cheng с соавт. в 2019 г. отметили факторы, влияющие на РвС после ЧКВ, общая частота которого составила 8,21 % (93 случая РвС из 1132). Одно- и многомерный логистический регрессионный

анализ показал, что послеоперационные уровни гиперчувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) (OR=2,309; 1,579-3,375 мг/л) и гомоцистеина (OR=2,202; 1,268-3,826 мкмоль/л), СД в анамнезе (OR=1,955; 1,272-3,003), коронарные бифуркационные поражения (OR=3,785; 2,246-6,377) и длина стента (OR=1,269; 1,179-1,365 мм) были независимыми факторами риска РвС после ЧКВ [90]. В исследовании Н. Г. Веселовской и соавт. (2014) отмечено, что при рестенозе КА после их стентирования у женщин с ожирением средние показатели липидного профиля крови не различались, но наблюдались более высокие значения ЛП (а) [35]. Отмечалась тенденция к более выраженным нарушениям углеводного обмена в группе пациенток с РвС, но отличия были статистически незначимы. Вновь было установлено, что у женщин с РвС определялись более высокие исходные уровни (перед ЧКВ) провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа. Анализ нейрогуморальной активности висцерального жира показал, что у женщин с РвС перед ЧКВ отмечались более высокие значения уровней лептина и более низкие – адипонектина. При проведении анализа взаимосвязи изучаемых предикторов с возникновением РвС с помощью метода логистической регрессии было построено около десятка уравнений, из которых выбрано уравнение с наибольшей предсказательной ценностью, куда вошли такие показатели, как возраст пациентки, толщина эпикардальной жировой ткани в миллиметрах, уровень инсулина в микромеждународных единицах на миллилитр.

Сахарный диабет. Во многих исследованиях СД 2-го типа неоднократно фигурирует как один из значимых факторов риска развития ССС, повышая вероятность их развития в 1,7 раза при однососудистом поражении, а при наличии мультифокального атеросклероза – уже в 2,8 раза [155]. Реваскуляризация миокарда у пациентов при наличии СД 2-го типа ассоциируется с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом. Шведский регистр SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry), объединивший 35 тысяч пациентов после имплантации четырех различных типов стентов, продемонстрировал значительное увеличение частоты РвС у больных, страдающих

СД [83]. В исследовании S. Ху и соавт. (2021) пациентам с инсулинозависимым СД в 2 раза чаще потребовалась повторная реваскуляризация по сравнению с группой контроля [156]. Больные СД 2-го типа характеризуются комбинацией крайне агрессивных метаболических факторов: гипергликемии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Для пациентов с СД характерна высокая реактивность тромбоцитов в отношении тромбообразования. Результаты исследований последних лет показали, что у пациентов с СД увеличен объем тромбоцитов, повышена их чувствительность к основным индукторам тромбообразования [3]. Данный фактор также был отмечен в исследовании З. А. Габбасова и соавт. (2016), где пациентам со стабильной стенокардией было выполнено плановое стентирование КА DES и последующая ангиография в течение 6-12 месяцев. Пять значимых факторов риска рестеноза были идентифицированы путем бинарного сравнения различных переменных. Уравнение логистической регрессии, включающее уровень CD45⁺-тромбоцитов, СД, стентирование мелких сосудов, количество одновременно имплантированных стентов у одного пациента и длину поражения, демонстрирует самый высокий уровень прогнозирования рестеноза в стенке (OR=22,8; p<0,001). ROC-анализ продемонстрировал высокую прогностическую ценность логит-модели (площадь под кривой ROC 0,87; p<0,001). Данные свидетельствуют о том, что существует тесная взаимосвязь между развитием рестеноза и уровнем циркулирующих CD45⁺-тромбоцитов [45].

Важнейшую роль в формировании коморбидности играют универсальные патофизиологические механизмы и развивающиеся общепатологические процессы (хроническое воспаление, дистрофия, нарушения крово- и лимфообращения и др.) [27]. Процесс заживления ран, который предшествует РвС, включает воспалительные реакции, клеточную пролиферацию и ремоделирование артериальной стенки, где инициируется синтез белка внеклеточного матрикса. Хронические воспалительные реакции, которые постоянно присутствуют у коморбидных пациентов, как было показано ранее, активирует тромбоциты, лейкоциты и моноциты и стимулируют клетки гладкой мускулатуры. Препараты

на DES (рапамицин, паклитаксел, сиролimus, эверолимус и зотаролимус) ингибируют деление клеток, являются цитотоксичными [108]. Механизм РвС при имплантации DES неоднороден и связан с отложением Т-лимфоцитов и фибрина. Факторы риска развития РвС включают не только механические факторы, такие как неправильное расположение и расширение стентов, но и все патогенетические аспекты развития неоатеросклероза.

Выявляемость на амбулаторном этапе продолжает оставаться крайне низкой, даже при наличии клинических признаков заболевания, не говоря о бессимптомных формах [108]. В последнее время появляется ряд исследований, в которых неоднократно отмечалось, что ни размер атеромы, ни степень стеноза артерии не являются наиболее важными характеристиками нестабильной (уязвимой, склонной к разрыву) атеросклеротической бляшки – в отличие от типа, состава, морфологии и иммуногистохимических характеристик [61]. Поиск эффективных терапевтических мишеней и способов ранней диагностики рестенозов внутри стента обуславливает высокий интерес к вопросам патогенеза данного состояния. В качестве пускового момента рассматриваются механическое повреждение интимы меди артерий и гиперчувствительность к материалам стента [2]. Ранее уже было известно, что травма сосудистой стенки во время вмешательства приводит к развитию местной воспалительной реакции, адгезии, активации и агрегации тромбоцитов с образованием пристеночного тромба, миграции и пролиферации ГМК и реэндотелизации, а также к синтезу компонентов внеклеточного матрикса (гиалуроновой кислоты, фибронектина, остеопонтинина и вибронектина). Все эти процессы являются физиологическими и необходимыми для восстановления анатомической и функциональной целостности сосудистой стенки. Однако в ряде случаев они приобретают патологический характер и приводят к возникновению гиперплазии неоинтимы и хронической вазоконстрикции. По мнению ряда авторов, стентирование предотвращает эластическую отдачу, но не препятствует развитию тромбоза, воспаления и гиперплазии неоинтимы. [89]

В структуру покрышки атеросклеротической бляшки входят многие компоненты экстрацеллюлярного матрикса (коллаген, эластин, протеогликаны и гликозаминогликаны), большое значение в стабилизации бляшки имеют факторы, влияющие на образование и разрушение этих компонентов. При этом перечисленные макромолекулы внеклеточного матрикса могут захватывать липопротеины и способствовать накоплению липидов в интиме. Как известно, атеросклеротические бляшки, богатые липидами, а не соединительнотканными элементами и некальцинированные, становятся более «мягкими» и опасными в плане повреждения и формирования тромбоза. Цитокины способны стимулировать секрецию клетками атеромы (в основном макрофагами, но также и эндотелиальными, гладкомышечными, пенистыми) матриксных металлопротеиназ. Последние (коллагеназы, желатиназы, стромелизины и др.) обладают деградирующей способностью в отношении почти всех компонентов внеклеточного матрикса. Выраженное стимулирующее действие на транскрипцию и синтез матриксных металлопротеиназ обнаружено у нейрогуморальных агентов, традиционно ассоциирующихся с процессами ремоделирования: ангиотензина II, эндотелина, катехоламинов. На секрецию матриксных металлопротеиназ могут оказывать влияние не только цитокины, но и факторы роста, некоторые химические агенты и др. Активность матриксных металлопротеиназ в бляшке параллельна увеличению в ней воспалительной клеточной инфильтрации и повышению уровня апоптоза клеток [85, 105, 127].

1.6. Патологические механизмы развития повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца: развитие неоатеросклероза

Ранее было установлено, что неоинтимальная гиперплазия играет значительную роль и является этапом в развитии рестеноза после ангиопластики. Развитие данного процесса основано на сложном взаимодействии различных механических и биологических факторов, обусловленных процедурой

реваскуляризации пораженной сосудистой сети и сопутствующей сосудистой травмой. Механизм развития постангиопластического рестеноза, скорее всего, зависит от того, использовался ли стент или проводилась только баллонная ангиопластика. В ситуации без стента ключевыми факторами являются ранняя реакция артерии и негативные изменения в ее структуре. Напротив, рестеноз после установки стента в первую очередь вызывается образованием неоинтимы и развитием неоатеросклероза. [96, 110]

М. L. A. Ebert и соавт. (2021) достаточно подробно описали генерацию неоинтимальной гиперплазии на примере различных мелких животных [65], создав сосудистую травму, вследствие которой локально возникает воспалительная реакция с повышенным набором иммунных клеток, особенно моноцитов и макрофагов, их быстрое накопление и дифференциация в пенные макрофаги. Окислительный стресс и повышенное высвобождение цитокинов и хемокинов приводили к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудистой стенки (VSMCs) в интиму. Были выделены основные механизмы неоинтимальной гиперплазии: повреждение и активация эндотелия, адгезия лейкоцитов, миграция и пролиферация фибробластов, трансформация VSMCs.

Есть мнение, что неоатеросклероз встречается чаще и раньше в случае имплантации DES, чем после установки BMS, вероятно, из-за неполной или замедленной эндотелизации в результате выделения лекарственного вещества [40]. В литературе неоднократно отмечалось, что если атеросклероз в нативных КА развивается десятилетиями, то неоатеросклероз в стенте, по-видимому, возникает через месяцы или годы после установки стента и быстрее и чаще в DES по сравнению с BMS [124].

В то же время анализ аутопсии человека показал, что рестенозы в BMS демонстрируют большее отложение протеогликанов по сравнению с DES, что может быть потенциальным усилителем неоатеросклероза при использовании BMS, поскольку компоненты внеклеточного матрикса, такие как протеогликан, как известно, связаны с удержанием липопротеина [129]. Стойкий апоптоз макрофагов и ГМК в стентированных поражениях дополнительно способствует

развитию некротического ядра [128]. Патологическое утолщение интимы с образованием липидного пула служит показателем прогрессирования атеросклероза в нативных артериях. В процессе неоатеросклероза образование некротического ядра главным образом связано с апоптозом макрофагов при недостатке липидного пула, что в конечном итоге может привести к разрушению бляшки внутри стента с формированием тромбоза с исходом в ССО. Рассуждая о данном процессе, необходимо разбираться во всех патофизиологических этапах. В будущих исследованиях следует оценить влияние не только изменений в стентовых технологиях, но и модификации факторов риска на прогрессирование заболевания с поиском решения выявленных проблем.

1.6.1. Повреждение и активация эндотелия

Под воздействием различных факторов повреждения (химических, биологических, механических, обменных или иммунокомплексных) происходит нарушение функций эндотелия. Это проявляется в снижении высвобождения вазодилатирующих веществ [таких как оксид азота (NO), простагландин и гиперполяризующий эндотелиальный фактор] и увеличении их деградации на фоне усиленного синтеза констрикторных факторов (например, эндотелинов и тромбоксана A₂). Таким образом, дисфункция эндотелия представляет собой неадекватное (увеличенное или уменьшенное) производство различных биологически активных соединений в эндотелии. Эндотелин-1 взаимодействует с ETA-рецепторами ГМК, побуждая их немедленно сокращаться, тем самым противодействуя эндотелиальному ETB-рецептору, который обычно индуцирует расслабление сосудов, стимулируя эндотелий высвободить оксид азота [86]. Оксид азота и простагландин I₂ в нормальном физиологическом состоянии оказывают сосудорасширяющее, антипролиферативное и антиадгезивное действие на эндотелий. Как отмечалось ранее, это нарушение происходит, если на физиологический баланс влияют патологические стрессоры в виде непрерывного и стабильного высвобождения NO в сосудистое микроокружение,

что оказывает значительное ингибирующее действие на активацию тромбоцитов, образование тромбов, миграцию и пролиферацию ГМК КА, а также положительное заживляющее действие на атеросклеротические поражения [81]; а эндотелиальный гликокаликс может напрямую модулировать взаимодействия эндотелиальных клеток с кровью для ингибирования адгезии тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов, а также высокомолекулярных веществ плазмы [21]. Таким образом, стенты с невысвобождающими свойствами и сконструированными на поверхности молекулами эндотелиального гликокаликса могут обеспечивать высокобиомиметические функции эндотелия для профилактики тромбоза, гиперплазии и рестеноза. Гликопротеин тенаascin С, который неоднократно рассматривался в качестве кардиоваскулярного маркера, способствует пролиферации ГМК путем взаимодействия со многими различными факторами роста и молекулами адгезии, такими как фактор роста тромбоцитов (PDGF), а также фактор роста фибробластов (FGF) и фибронектин [95].

1.6.2. Накопление моноцитов

Разные факторы адгезии, такие как селектины и молекулы адгезии сосудистых клеток, возникают на активированном эндотелии. Это приводит к тому, что лейкоциты, особенно моноциты, начинают прилипать к эндотелию. Затем комплекс интегринов и кадгеринов способствует их перемещению в субинтимальное пространство. [72]

Эти моноциты дифференцируются в макрофаги, которые проявляют воспалительный ответ, высвобождающий цитокины (например, фактор некроза опухоли альфа или интерлейкин-1 β), что усиливает ослабление эндотелиального барьера путем хемотаксиса лимфоцитов и дополнительных мононуклеарных фагоцитов. Можно предположить, что дефицит эндогенного ингибитора антагониста рецептора интерлейкина-1 способствует гиперплазии интимы после сосудистого (артериального) повреждения. Это дополнительно увеличивает проницаемость эндотелия, приводя к измененному потоку липидных капель,

заставляя трансмигрированные макрофаги созревать в пенные клетки, что также способствует формированию атеросклероза *de novo* [63]. Погибающие пенные клетки накапливаются, образуя некротический центр, инкапсулированные ГМК сосудов покрыты волокнистой крышечкой коллагена, протеогликанов и эластина, которые ускоряют процесс рестеноза [73].

1.6.3. Миграция фибробластов

Пролиферация фибробластов в основном стимулируется TGF и фибронектином. Из-за присутствия TGF фибробласты дифференцируются в миофибробласты, которые мигрируют в окружающую среду, вызывая увеличение объема и способствуя отложению белков внеклеточного матрикса [92]. Активация фибробластов также увеличивает секрецию различных факторов роста, включая фактор роста тромбоцитов (PDGF) и фактор роста фибробластов (FGF) [147]. Фактор роста фибробластов состоит из 22-членного семейства белков, которые опосредуют свою биологическую активность путем связывания с четырьмя различными тирозинкиназами рецепторов клеточной поверхности, которые называются рецепторами FGF (FGFR1-FGFR4). Последующая миграция и пролиферация фибробластов в сочетании с факторами роста и окислительно-восстановительными факторами также способствуют стимуляции VSMCs [147].

1.6.4. Трансформация гладкомышечных клеток сосудистой стенки

Перемещение и размножение фибробластов в сочетании с факторами роста и окислительно-восстановительными процессами способствуют активации и преобразованию VSMCs. Семейство TGF, в частности TGF- β 1, играет значительную роль в этом процессе, стимулируя трансформацию VSMCs через путь PI3K/АКТ/ID2/mTOR [153]. Три недавно открытых адипокина: висфатин, LCN-2, FABP – представляют собой еще одно звено между жировой тканью и атеросклерозом благодаря их способности активировать макрофаги

и регулировать их фенотипы. Было продемонстрировано, что висфатин секретируется периваскулярной жировой тканью и стимулирует пролиферацию VSMCs через внеклеточные сигнально регулируемые киназы (ERK) 1/2 и сигнальные пути p38 MAPK. FABP4, локально продуцируемый периваскулярной жировой тканью, увеличивал экспрессию генов воспалительных маркеров и являлся независимым предиктором тяжести коронарного стеноза [132]. Подробная последовательность и взаимодействие измененной эндотелиальной проницаемости, притока моноцитов, пролиферации и миграции VSMCs, а также повышенного синтеза внеклеточного матрикса все еще находятся в стадии изучения.

1.7. Современный подход к диагностике ишемической болезни сердца

В рекомендациях Европейского общества кардиологов второго пересмотра (2019) по лечению стабильных форм ИБС введено понятие «хронические коронарные синдромы» и определено шесть клинических сценариев, наиболее часто встречающихся у пациентов со стабильной ИБС [57]:

- 1) пациенты с подозрением на ИБС (с симптомами стабильной стенокардии) и/или одышкой;
- 2) пациенты с впервые возникшей сердечной недостаточностью или левожелудочковой дисфункцией и подозрением на ИБС;
- 3) бессимптомные и симптомные пациенты, у которых стабилизация симптомов произошла в сроки менее одного года после ОКС, или пациенты с недавней реваскуляризацией;
- 4) бессимптомные и симптомные пациенты в сроки более одного года после первичной диагностики ИБС или реваскуляризации;
- 5) пациенты с клиникой стенокардии и подозрением на ее вазоспастический или микрососудистый характер;
- 6) бессимптомные лица, у которых при скрининге выявлена ИБС.

Все эти сценарии относятся к хроническим коронарным синдромам со стабильным течением, однако это не исключает вероятности их прогрессирования и дестабилизации, что может привести к ОКС, нарушениям сердечного ритма (в том числе угрожающим жизни) и возникновению *de novo* или ухудшению сердечной недостаточности. Риск прогрессирования ИБС может быть обусловлен недостаточным контролем факторов риска, неоптимальной медикаментозной терапией, неполной или неадекватной реваскуляризацией и/или низкой приверженностью пациента лечению. Учитывая высокий риск осложнений, своевременная диагностика прогрессирования ИБС представляет собой важный резерв для снижения показателей смертности и сохранения большего числа жизней.

В настоящее время существует множество методов диагностики ИБС, как рутинных, так и современных. Диагноз ИБС устанавливается на основании совокупности жалоб (клиника стенокардии), данных анамнеза (факторы сердечно-сосудистого риска), выявления с помощью диагностических методов обследования скрытой коронарной недостаточности (ишемии). В данном разделе рассмотрим лабораторные и инструментальные диагностические методы выявления скрытого стенозирующего коронарного атеросклероза. Лишь немногие лабораторные исследования обладают самостоятельной прогностической ценностью при стабильной ИБС. Самым важным параметром является липидный спектр крови. Остальные лабораторные исследования крови и мочи позволяют выявить сопутствующие заболевания и синдромы (сердечную недостаточность, СД, дисфункцию щитовидной железы, анемию, эритремию, тромбоцитоз, тромбоцитопению, хроническую печеночную или почечную недостаточность и т. д.), которые ухудшают прогноз ИБС и требуют учета при подборе лекарственной терапии и возможном направлении больного на оперативное лечение [8, 14, 15, 43, 57].

В настоящее время в кардиологии существуют общепринятые стандарты диагностики: для оценки морфологии и сократительной функции используются инструментальные неинвазивные методы исследования, такие как

электрокардиография (ЭКГ), велоэргометрическая проба или тредмил-тест, стресс-эхокардиография, сцинтиграфия миокарда с нагрузкой, магнитно-резонансная томография сердца, холтеровское мониторирование сердечного ритма, компьютерная томография для оценки коронарного кальциноза, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) КА. Данные методы зачастую не обладают желаемой точностью в диагностике поражений КА, не позволяют должным образом оценить распространенность ишемии и степень ее выраженности на микроциркуляторном уровне. А в ряде случаев дают ложноположительные или ложноотрицательные результаты. [47] Кроме того, указанные методики не дают представления о полной картине и значимости изменений КА и возможном объеме хирургического вмешательства для реваскуляризации миокарда [25]. В недавнем метаанализе чувствительность и специфичность нагрузочной ЭКГ для диагностики ИБС, определенной как стеноз КА 50% и более, составили 58 и 62% соответственно. Ряд других исследований показал еще более низкую чувствительность (45-50%), но более высокую специфичность (85-90%) метода. Нагрузочная ЭКГ имеет более низкие диагностические возможности по сравнению с визуализирующими стресс-методами как в подтверждении, так и в исключении диагноза «стенозирующий коронарный атеросклероз» [159]. В качестве первого неинвазивного визуализирующего теста для диагностики ИБС рекомендуется один из неинвазивных визуализирующих стресс-методов выявления ишемии миокарда: эхокардиография (ЭхоКГ) с физической нагрузкой, или с чреспищеводной стимуляцией, или с фармакологической нагрузкой; или сцинтиграфия миокарда с функциональными пробами, или позитронно-эмиссионная томография миокарда, или однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда перфузионная с функциональными пробами [130].

Стресс-ЭхоКГ является одним из самых востребованных и высокоинформативных методов неинвазивной диагностики ИБС и выполняется с использованием всех типов стресс-агентов. В основе метода лежит визуальное выявление нарушения локальной сократимости как эквивалента ишемии. Стресс-

ЭхоКГ обладает чувствительностью 80-85 %, специфичностью 84-86 % в диагностике стенозов более 50%. Основными преимуществами стресс-ЭхоКГ по сравнению с другими функциональными тестами являются доступность, более низкая стоимость, лучшее соотношение стоимость/эффективность, возможность одновременной оценки ишемии и систолической, диастолической функции ЛЖ и функции клапанов сердца. В качестве альтернативы неинвазивным визуализирующим стресс-тестам рекомендуются МСКТ КА (МСКТ-ангиография КА, компьютерно-томографическая коронарография) или МСКТ-ангиография КА, дополненная МСКТ оценкой перфузии (компьютерная томография сердца с контрастированием) [130, 138, 159]. В недавних рандомизированных клинических исследованиях было показано, что добавление визуализирующего стресс-метода или МСКТ-ангиографии КА к нагрузочной ЭКГ позволяет дополнительно уточнить диагноз, более целенаправленно назначить лекарственную терапию, выполнить реваскуляризацию миокарда и снизить потенциальный риск ОИМ [141, 167]. Так, МСКТ демонстрирует очень высокую чувствительность при выявлении стенозов КА более 50 % (95,6%), но умеренную специфичность (81,5%). Отсутствие стенозов при МСКТ ассоциировано с очень хорошим прогнозом. МСКТ предполагает воздействие ионизирующего излучения, что должно быть принято во внимание у молодых пациентов и женщин репродуктивного возраста.

Точно так же необходимо принимать во внимание противопоказания к фармакологическим стрессорам и контрастным веществам (контрастные вещества на основе йода и хелаты на основе гадолиния).

Селективная коронарография – инвазивный метод диагностики, позволяющий визуализировать локализацию и степень сужения (в процентах) просвета КА, определить необходимость хирургического лечения [30, 58]. Традиционно используется в диагностике ИБС и при стратификации риска осложнений, для выявления стенозов в КА, их локализации, протяженности и выраженности, а также в ряде случаев для обнаружения участков нестабильности атеросклеротических бляшек [14, 23, 135]. Инвазивное измерение

фракционного резерва коронарного кровотока (ФПК, iFR) рекомендуется при отсутствии данных нагрузочного стресс-тестирования для определения показаний к реваскуляризации, кроме стенозов более 90%, при наличии технических возможностей и специалистов [93]. В отдельных случаях (при необходимости) СКГ дополняют проведением внутривенного ультразвукового исследования [23].

1.8. Перспективные биомаркеры прогрессирования атеросклероза при ишемической болезни сердца

Учитывая, что каждый год во всем мире имплантируются миллионы DES, рестеноз внутри стента может иметь решающее значение для здравоохранения [79, 146].

Основной причиной рестеноза является пролиферация неоинтимы в просвете стента и, как следствие, прогрессирование атеросклеротического процесса. Единого общепринятого определения прогрессирующего атеросклероза в настоящее время не выработано. Однако во многих работах, посвященных этому феномену, под ним понимают сочетание следующих признаков, развивающихся в течение нескольких месяцев: уменьшение диаметра сосуда на 10% и более; наличие как минимум одного ранее существовавшего стеноза 50% либо сужение на 30% по сравнению с исходным стенозом 50%; или же прогрессирующее поражение вплоть до полной окклюзии [79]. Трудности, связанные с применением липопротеинов в диагностике и лечении пациентов с атеросклерозом КА, закономерно привели к поиску других веществ, которые могли бы выступать в роли биомаркеров и давать дополнительную информацию о патологии. Разнообразие механизмов, приводящих к развитию ИБС, обуславливает наличие различных соединений, которые сопутствуют болезни и могут быть использованы в качестве биомаркеров. Несмотря на то, что ЛП (а) – единственный Апо-а содержащий липопротеин – был впервые описан К. Berg еще в 1963 г., его роль в атерогенезе оставалась малоизученной до недавнего времени [71]. За последние

годы в мировой медицинской литературе опубликованы убедительные данные о том, что ЛП (а) превосходит по своему атерогенному потенциалу ХС ЛПНП в 6,6 раза в пересчете на одну частицу [114]. Патогенетическая роль ЛП (а) реализуется через три основных механизма: непосредственное влияние на прогрессирование атеросклероза в стенке артерий, на неспецифическое воспаление и атеротромбоз [165]. Индивидуальный уровень ЛП (а) на 90 % определяется генетически и не зависит от липидоснижающей диеты или здорового образа жизни [109]. Около 70 % людей белой расы имеют уровень ЛП (а) ниже 30 мг/дл (около 62 нмоль/л), что не связано с клинически значимым повышением риска. Примерно 10% имеют 30-50 мг/дл (около 62-105 нмоль/л) – это сопровождается умеренным относительным увеличением риска на 30-40%. Оставшиеся около 20% имеют уровень ЛП (а) от 50 до более 200 мг/дл (примерно от 105 до выше 430 нмоль/л) с относительным увеличением риска примерно от 50 до 200%. [113, 120]. Данные положения получили свое убедительное подтверждение и развитие при создании Брюссельской международной декларации по тестированию и контролю ЛП (а), опубликованной в мае 2025 г. на страницах журнала «Атеросклероз» в качестве рабочего инструмента управления рисками развития и прогрессирования ССЗ [154]. Кардиологи Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологии отразили в своих рекомендациях 2018 г. и рекомендациях по профилактике 2019 г., что повышенные уровни ЛП (а) могут быть клинически полезны для совместного принятия решения об инициации терапии статинами с последующим увеличением дозы и определением интенсивности лечения [56]. В последних рекомендациях ESC/EAS по дислипидемии отмечено, что лица с концентрацией ЛП (а) более 180 мг/дл могут иметь жизненный риск ССЗ, аналогичный таковому при гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии [55]. В 2018 г. проведен метаанализ 41 исследования, 25 из которых были проведены на европейской популяции и 16 – на азиатской и суммарно включали 7874 пациента с ишемическим инсультом, 871 случай геморрагического инсульта и 35 003 пациента контрольной группы. В метаанализе была выявлена значимая связь

между повышенной концентрацией ЛП (а) и риском как ишемического инсульта (мера эффекта, выраженная как стандартизованная разница средних, составила 0,76; 95 % ДИ 0,53-0,99), так и геморрагического инсульта (0,65; 95 % ДИ 0,13-1,17) по сравнению с контролем [111]. Согласно многоцентровому проспективному исследованию GENESIS-PRAXY [n=939, медиана возраста 49 (46-53) лет, 66,9% мужчин], у молодых пациентов с ОКС частота повышенного уровня ЛП (а) (более 30 мг/дл) была выше, чем в общей популяции: 31% против 20% ($p < 0,001$). Эти данные подтверждают, что повышенный уровень ЛП (а) является значимым фактором риска раннего коронарного атеросклероза и развития ОКС у молодых людей [106]. В израильском ретроспективном наблюдательном исследовании у 134 пациентов с ОКС и предшествующей реваскуляризацией [средний возраст (52 ± 8) лет, 83% мужчин] измеряли концентрацию ЛП (а). У пациентов младше 45 лет медиана ЛП (а) была значительно выше, чем у лиц 45-65 лет: 25 (10-50) против 17 (5-35) мг/дл ($p < 0,03$). Полученные данные указывают на более выраженное участие ЛП (а) в раннем прогрессировании коронарного атеросклероза. [106]

С другой стороны, складывается ощущение, что ни одно отдельное соединение, по всей видимости, не может полностью отразить состояние всех ключевых патогенетических механизмов, связанных с развитием атеросклероза. Эта характеристика заболевания подчеркивает необходимость внедрения мультибиомаркерного подхода, при котором каждый индивидуальный биомаркер отражает состояние одного или нескольких патогенетических путей.

Фактор роста эндотелия сосудов, по данным мировой литературы, способствует ангиогенезу и воспалению в атеросклеротических бляшках, стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, что приводит к неоваскуляризации в атеросклеротических поражениях. Кроме того, VEGF взаимодействует с другими медиаторами воспаления, усиливая воспалительный ответ в сосудистой стенке, что также способствует прогрессированию атеросклероза [157, 160].

Трансформирующий фактор роста бета, согласно медицинским публикациям, в зависимости от контекста и стадии заболевания может как ингибировать, так и стимулировать развитие атеросклероза. Например, в некоторых исследованиях отмечается, что TGF- β способствует стабилизации атеросклеротических бляшек, уменьшая риск их разрыва и последующих тромбозов, в то время как другие исследования указывают на его роль в усилении воспалительных реакций и прогрессировании атеросклероза [97, 122, 162].

Малоизученным для прогнозирования риска рестенозов остается одновременное сочетание нескольких клинических факторов и биохимических маркеров: уровней ЛП (а), VEGF, TGF- β , продолжительности заболевания, коморбидных состояний.

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют подтвердить связь VEGF, TGF- β с процессами воспаления и прогрессирования атеросклероза, но их роль в качестве биомаркеров прогрессирования ИБС нельзя считать раскрытой. Поэтому изучение VEGF, TGF- β в сочетании с ЛП (а) является перспективным направлением исследований для определения полного спектра их диагностических и прогностических возможностей у пациентов с различными формами ИБС.

1.9. Внедрение искусственного интеллекта в кардиологии как инструмента достижения целевых показателей. Современный анализ назначения гиполипидемической терапии в клинической практике при помощи системы поддержки принятия врачебных решений

В Послании Президента России Владимира Путина Федеральному Собранию в январе 2022 г. обозначена актуальность борьбы с ССЗ и необходимость внедрения в здравоохранение цифровых технологий – в помощь врачу и организаторам здравоохранения. Сегодня одни из ключевых задач в области здравоохранения связаны с сокращением количества пациентов с БСК, которые вносят основной вклад в общую структуру смертности. Решение обозначенных задач может быть обеспечено за счет организации контроля

качества оказания медицинской помощи на всех уровнях. В этом контексте важное значение приобретают внедрение и интеграция в региональные медицинские информационные системы (РМИС) различных сервисов, создание чек-листов и проведение аудитов. Проведение аудитов на основе чек-листов позволяет создать единую систему оказания кардиологической помощи первичного звена системы здравоохранения региона, сократить время и облегчить принятие обоснованных управленческих решений по совершенствованию подходов к осуществлению медицинской деятельности по профилю «кардиология», выявить проблемы в организации медицинской деятельности по профилю «кардиология», требующие решения на уровне медицинских организаций и (или) Министерства здравоохранения, заблаговременно подготовить медицинские организации к плановым и внеплановым проверкам контрольно-надзорных органов, обеспечить соответствие назначения терапии клиническим рекомендациям (протоколам лечения), мониторинг и достижение у большей части пациентов целевых значений индикаторов нозологий (ХС, АД, ЧСС, креатинин и др.), что существенно снизит показатели смертности лиц с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, находящихся на диспансерном учете, позволит усилить внутренний контроль качества оказания медицинской помощи с целью минимизации финансовых потерь, связанных с наложением страховыми медицинскими организациями санкций по результатам контрольно-надзорных мероприятий, предотвратить/минимизировать последствия неблагоприятных событий (если они уже произошли), снизить уровень ущерба деловой репутации медицинских организаций. В настоящее время врачу-кардиологу приходится отслеживать более 20 маркерных показателей, которые могут варьировать в зависимости от нозологии и коморбидного статуса пациента. Врач должен учитывать требования более 40 регламентирующих документов для правильного проведения диагностики, назначения терапии, оценки ее эффекта и динамического контроля состояния пациента. Крайне важным представляется информирование пациентов о наличии у них ИБС, характере ее течения, факторах риска и стратегии лечения

[54]. Вот почему в последние годы в практику врача входят цифровые технологии, автоматически определяющие критически важные индикаторы и предлагающие рекомендации по их достижению. Внедрение СППВР не только обеспечивает применение врачами клинических рекомендаций, но и позволяет проводить автоматизированный мониторинг ряда параметров здоровья пациента и доведение их до целевых значений.

Система поддержки принятия врачебных решений (СППВР) (англ. Clinical decision support system, CDSS) – медицинская информационная система, предназначенная для помощи врачам и иным медицинским специалистам в работе с задачами, связанными с принятием клинических решений. Рабочее определение было предложено Робертом Хейвордом (Robert Hayward), сотрудником Центра доказательной медицины (Centre for Health Evidence): «Системы поддержки принятия врачебных решений связывают результаты клинических исследований с данными, имеющимися в отношении конкретного пациента, влияя на выбор врачебного решения для более эффективного оказания медицинской помощи». Разработка и активное внедрение цифровых СППВР в клиническую практику в качестве инструментов диагностики, подбора терапии и оценки рисков принадлежат к одним из главных направлений развития искусственного интеллекта в медицине [39, 60, 91].

В 2022 г. было проведено исследование ИНТЕЛЛЕКТ-3 – ретроспективный анализ данных ЭМК, полученных в ходе пилотного внедрения СППВР (<https://medicbk.com/ru>, версия 3.1.0, ООО «Медикбук») в ФГБУ «НМИЦК им. академика Е. И. Чазова» Минздрава России, а также в медицинских организациях, подконтрольных Департаменту здравоохранения Липецкой и Воронежской областей, в августе – декабре 2022 г. [42].

Одним из направлений данного исследования было сравнение соответствия клиническим рекомендациям решений о назначении ГЛТ, принятых СППВР по данным анализа ЭМК пациентов с ССЗ и факторами риска их развития, и решений, принятых врачами в клинической практике. В результате исследование продемонстрировало актуальность применения СППВР в повседневной практике

врача при назначении оптимальной стратегии ГЛТ в первичной и вторичной профилактике ССО. При сравнении исходных назначений в ЭМК с терапией, рекомендованной СППВР, выявлены отличия стратегии в целом и увеличение числа пациентов с комбинированной и высокоинтенсивной ГЛТ в группе вторичной профилактики. Применение СППВР сопоставимо с экспертным уровнем выбора стратегии лечения, что подтверждает совпадение мнений в более чем 90% случаев принятия решений. Анализ структуры назначаемых лекарственных препаратов ГЛТ показал дополнительный позитивный эффект использования СППВР: применение персонифицированного подхода с анализом соотношения эффективности и безопасности характеризовалось приоритетным назначением аторвастатина [151]. В то же время в клинической практике в ЭМК аторвастатин и розувастатин назначались приблизительно одинаково часто. Таким образом, отмечается тенденция к рекомендации СППВР комбинаций и увеличению частоты назначений аторвастатина, что может привести к достижению у большего числа пациентов целевых уровней ХС ЛПНП по сравнению с таковым в реальной клинической практике. В группе пациентов вторичной профилактики ССО применение СППВР также продемонстрировало явные отличия в подходах к лечению нарушений липидного обмена. По результатам применения СППВР 83 (33,6%) пациентам ГЛТ была назначена впервые, что может положительно повлиять на снижение риска развития повторных сердечно-сосудистых осложнений. Так, в исследовании J. Schubert и соавт. (2021) показано, что снижение уровня ХС ЛПНП у больных после перенесенного ИМ более чем на 50% сопряжено со значительным снижением риска развития повторного острого ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смертности [118].

Таким образом, настоящее исследование демонстрирует экспертный уровень назначения ГЛТ согласно актуальным клиническим рекомендациям по лечению пациентов с нарушениями липидного обмена при использовании СППВР [42]. Что, однако, несколько расходится с данными, полученными в работе Р. М. McKie и соавт. (2020), выполненной в США [78]. Авторами этого

исследования было показано, что применение СППВР характеризуется повышением приверженности выполнению клинических рекомендаций в лечении ХСН, но не фибрилляции предсердий (ФП) и нарушений липидного обмена. Это может быть обусловлено более широким использованием в США ЭМК с высокой степенью структурированности, что облегчает построение персонализированной ГЛТ.

1.9.1. Эффективность применения системы поддержки принятия врачебных решений в клинической практике

Аналитика больших данных, собранных в условиях клинической практики в ЭМК, может помочь в планировании клинических исследований, определении клинических конечных точек, достижении качественных результатов и оптимизации процессов принятия решений, а также способствовать контролю целевых показателей лечения [139].

Так, в исследовании BETTER CARE-HF продемонстрировано, что предупреждение врача о наличии у пациента сердечной недостаточности ведет к увеличению числа случаев назначения терапии согласно клиническим рекомендациям и, как следствие, к снижению частоты госпитализаций в отличие от повседневной практики [75].

В другом исследовании по оценке данных клинической практики продемонстрировано, что применение терапии, которая не соответствует клиническим рекомендациям, приводит к увеличению числа клинически значимых ССО у пациентов из группы вторичной профилактики [126]. В данном исследовании также отмечаются случаи отсутствия назначения адекватной терапии пациентам в группе вторичной профилактики.

В ходе реализации программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» в России основными мерами для повышения контроля над АГ и липидным профилем у населения стали увеличение числа пациентов, находящихся под ДН, до 70%, а также повышение эффективности лечения через

повышение приверженности терапии. Это достигается за счет бесплатного льготного лекарственного обеспечения, внедрения ЭМК и дистанционного мониторинга АД и уровней ХС и ЛПНП. Цифровые инструменты, интегрированные в медицинские информационные системы, помогают избежать ошибок в назначениях и выявлять пациентов с высоким риском летального исхода.

В целом большие данные и углубленная аналитика способны кардинально изменить подход к лечению пациентов с болезнями сердечно-сосудистой системы и улучшить результаты терапии. Участие в таких исследованиях акцентирует внимание на потребности в выявлении новых биомаркеров, которые помогут в отслеживании прогрессирования атеросклероза и обеспечат индивидуальный подход к лечению ИБС.

Обзор литературы показал актуальность изучения и поиска новых возможностей как лабораторной, так и неинвазивной диагностики стенозов и окклюзий КА. Исследование данных направлений позволит решать проблемы раннего выявления и своевременного оказания специализированной медицинской помощи больным с ССЗ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Научно-исследовательская работа была выполнена на базе кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, профессор А. А. Пашкова) и ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница» (ЛОКБ) (главный врач – Г. И. Гутевич).

Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России (протокол № 7 от 08.10.2021). Все пациенты были ознакомлены с целями и основными положениями анализа, дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В настоящей диссертационной работе на I этапе был проведен ретроспективный анализ данных 674 пациентов, поступивших с диагнозом ОКС в кардиологическое отделение для больных с острым инфарктом миокарда ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница» в 2022-2023 гг. Анализ выполнялся с помощью аналитического сервиса с СППВР [46]. Ретроспективное исследование основано на экспертизе доступных данных ЭМК РМИС «Квазар 4.1».

Критерии включения:

- пациенты, перенесшие ОКС (ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST, нестабильную стенокардию) в Липецкой области, наблюдающиеся амбулаторно в течение анализируемого периода наблюдения (декабрь 2022 – декабрь 2023 г.);

- практика введения медицинских данных в ЭМК.

Критерий невключения: возраст менее 18 лет.

На основании оценки полученных результатов исследования были выявлены наиболее критические точки наблюдения пациентов с ССЗ. Были определены ключевые клинические показатели в рамках мониторинга, которые включали в себя частоту определения, уровень и сроки достижения целевого показателя ХС ЛПНП, кратность, сроки и охват ДН в условиях реальной клинической практики.

Предполагалось:

- описать социально-демографические характеристики пациентов;
- описать сопутствующие заболевания у пациентов;
- оценить мониторинг ключевых клинических показателей, включая частоту определения и уровень ХС ЛПНП на фоне холестеринснижающей терапии.

Данные ЭМК выгружали для обработки в СППВР на уровне кардиологического диспансера ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница». СППВР реализует детекцию параметров пациента, о которых есть данные в его ЭМК, включая детекцию из неструктурированных текстовых полей. Из детектированных данных формируется датасет для стандартной статистической обработки с целью формирования статистического и аналитического отчета. На данном этапе оценивается текущая практика ведения пациентов с ССЗ. Документы были получены в формате JSON, отдельно стационарные и амбулаторные записи. Полученные данные были представлены в структурированном и неструктурированном (свободный текст) формате. Неструктурированные данные были обработаны СППВР с целью извлечения необходимых для расчета показателей конечных точек, параметров. Перед обработкой всего массива полученных документов производилась обработка ограниченной части документов с целью оценки качества автоматического извлечения данных с последующей коррекцией правил автоматического извлечения. В Липецкой области обмен данными производится через РМИС.

Основанием для постановки диагноза ОКС служили клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации (2020) [32, 33]. При изучении данных количество пациентов мужского пола составило 66,8 %

(450 пациентов), женского пола – 33,2% (224 пациента); медиана возраста в среднем – 64,0 года (Рисунок 1).

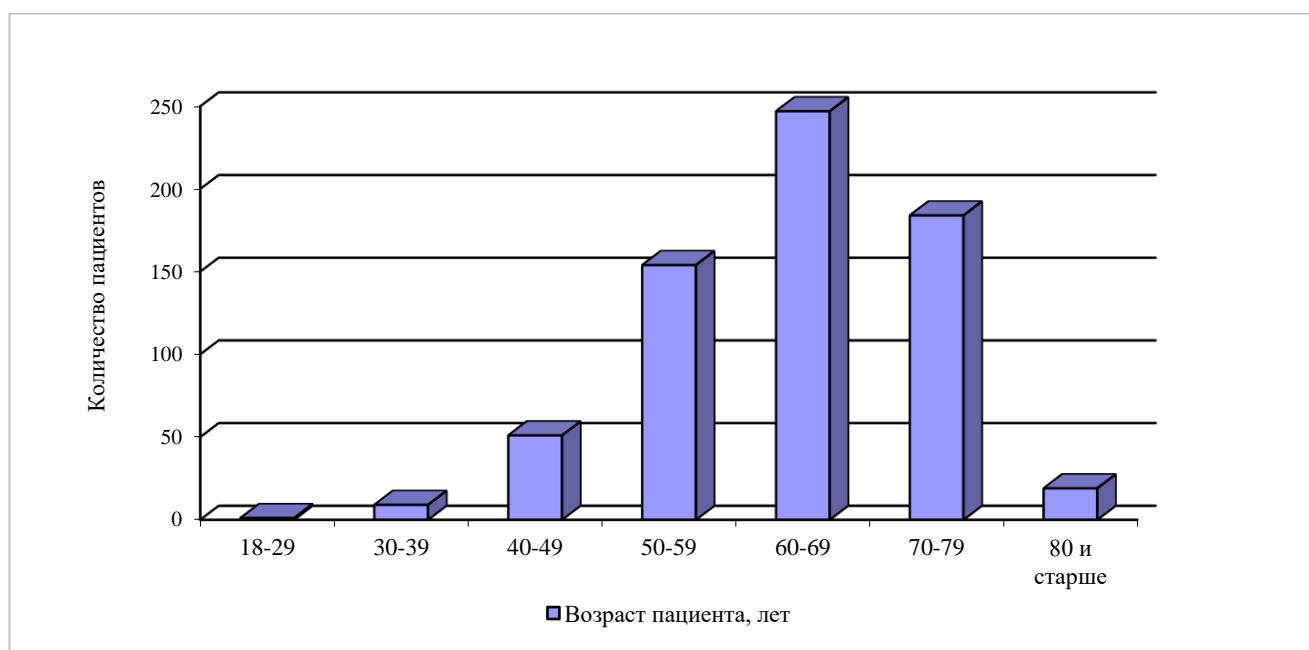


Рисунок 1 – Распределение пациентов по возрастным группам (n = 674)

Диагноз «ОИМ с подъемом сегмента ST» и «ОИМ без подъема сегмента ST» выявлен у 324 (48,1 %) больных, «нестабильная стенокардия» – у 350 (51,9 %). Все проанализированные участники имели в анамнезе очень характерные клинические симптомы: грудную боль (дискомфорт), иррадиирующую в левую руку, шею, спину или челюсть, одышку, потливость, тошноту. Для подтверждения настоящего диагноза использовали электрокардиографическую диагностику: на ЭКГ могут наблюдаться изменения сегмента ST (подъем или депрессия) или новые зубцы Q – в сочетании с лабораторной (динамическим измерением кардиотропных ферментов, указывающих на повреждение сердечной мышцы). Ультразвуковое исследование сердца выполнялось в первые сутки для оценки структур камер сердца и выявления сегментарных нарушений движения миокарда. Для клинической оценки риска и прогноза были использованы шкалы (например, шкала TIMI или GRACE). [32, 33] Во время ОКС всем пациентам была выполнена успешная СКГ с реканализацией инфаркт-связанной артерии с достижением дистального кровотока по шкале TIMI (Thrombolysis in Myocardial

Infarction – Оценка коронарного кровотока) III. Одновременно оценивался кровоток в других нативных артериях, в случае гемодинамически значимого стеноза КА, не связанной с ОКС, на 70-90% больной приглашался на консультацию к кардиологу через месяц с целью решения вопроса о реваскуляризации миокарда через нагрузочное тестирование с учетом клинического (жалоб) статуса пациента в течение 45 дней [32].

Оказание высокотехнологичной медицинской помощи в лечебных целях выполнялось согласно клиническим рекомендациям и в рамках действующей территориальной программы государственных гарантий в течение 30 дней от момента направления пациента на этапную реваскуляризацию миокарда.

Второй этап: проспективное сравнительное исследование. Исходно селективная коронарная ангиография выполнена у 92 пациентов, последовательно и непрерывно госпитализированных с диагнозом «острый коронарный синдром» и в ранние сроки (через 3 месяца) после перенесенного ОКС для этапной реваскуляризации миокарда в плановом порядке. В период проспективного исследования группы формировали из пациентов, которым проводили СКГ с целью поэтапной реваскуляризации с учетом результатов нагрузочного тестирования и клинического состояния пациента. Протокол предусматривал после визуализации ранее поставленного стента в инфаркт-связанной артерии: измерение диаметра сосуда при выявленном стенозе; определение в плазме крови содержания ЛП (а), VEGF и TGF- β , а также оценку эффективности достижения целевых значений ХС ЛПНП на фоне проводимой гиполипидемической терапии. Основным признаком прогрессирования атеросклероза коронарных артерий являлся рестеноз – сужение просвета стента на $\geq 50\%$, подтвержденное ангиографически через 3 месяца после ОКС. Рестеноз фиксировали в протоколах исследований по данным инвазивной контрастной ангиографии. Все участники исследования стратифицированы по критериям сердечно-сосудистого риска в группу очень высокого риска по развитию ССС. У пациентов очень высокого риска рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л

и/или снижение по меньшей мере на 50% от исходного через (8 ± 4) недели терапии как для первичной, так и вторичной профилактики ССО [26].

Большинство пациентов имели в анамнезе не только впервые ранее выявленные симптомы ИБС, но и хроническое течение в виде стенокардии напряжения I–II функционального класса ($n=29$) с продолжительностью более 6 месяцев.

Ключевые критерии включения на этапную СКГ в лечебных целях:

- поражение ствола левой КА более 50%;
- проксимальный стеноз передней нисходящей артерии более 50%;
- 2- и 3-сосудистое поражение со стенозами более 50% и ФВ ЛЖ 35% и менее;
- площадь спровоцированной тестами преходящей ишемии миокарда более 10% площади ЛЖ;
- стеноз более 50% в единственной функционирующей КА;
- гемодинамически значимый стеноз КА, ограничивающая физическую активность стенокардия или ее эквиваленты на оптимальной терапии;
- преходящая ишемия миокарда при стресс-эхокардиографии с появлением новых зон гипокинезии;
- при использовании тредмил-теста – патологическая динамика сегмента ST (только те случаи, когда точка J сместилась по отношению к исходному состоянию не менее чем на 0,1 мВ, то есть не менее чем на 1 мм относительно изоэлектрической линии).

Пациентам, у которых сохранялась или возобновлялась клиника стенокардии, не выполнялись нагрузочные тесты.

Критерии исключения:

- хроническая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации – СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ);
- аутоиммунные заболевания;

- носительство вируса иммунодефицита человека, гепатита В и С;
- гематологические и иммунные заболевания, воспалительные заболевания в стадии обострения.

У 49 пациентов по данным СКГ фиксировалось образование рестеноза внутри стента с разными показателями повреждения нативной артерии (основная группа) (Таблица 2). В группу сравнения вошли 43 пациента без рестеноза стента по данным СКГ (Таблица 2). Больные были сопоставимы по полу и возрасту с пациентами основной группы, наблюдался высокий уровень приверженности лечению, нарушений в режиме приема лекарственных препаратов не отмечено.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика пациентов, n (%)

Показатель		Вся выборка (n=92)	Наличие рестеноза		p-value *
			Нет (n=43)	Да (n=49)	
Возраст, лет (Me [Q1; Q3])		64,0 [57,8; 68,0]	64,0 [58,0; 67,0]	65,0 [57,0; 69,0]	0,47
Пол	М	73 (79,3)	31 (72,1)	42 (85,7)	0,11
	Ж	19 (20,7)	12 (27,9)	7 (14,3)	
СД		58 (63,0)	19 (44,2)	39 (79,6)	<0,001
АГ		81 (88,0)	38 (88,4)	43 (87,8)	0,93
ПИКС		73 (79,3)	35 (81,4)	38 (77,6)	0,65
ОНМК		8 (8,7)	4 (9,3)	4 (8,2)	1,00
Стабильная ИБС		29 (31,5)	8 (18,6)	21 (42,9)	0,01
ФП		14 (15,2)	9 (20,9)	5 (10,2)	0,15
ХОБЛ		1 (1,1)	0	1 (2,0)	1,00
БА		2 (2,2)	2 (4,7)	0	0,22
Перенесенное онкологическое заболевание		1 (1,1)	1 (2,3)	0	0,47
ХБП 3а		21 (22,8)	5 (11,6)	16 (32,7)	0,02
COVID-19		18 (19,6)	12 (27,9)	6 (12,2)	0,06
ОХС, ммоль/л (Me [Q1; Q3])		5,0 [4,1; 5,8]	5,1 [4,1; 6,0]	4,9 [4,1; 5,7]	0,79

Показатель	Вся выборка (n=92)	Наличие рестеноза		p-value *
		Нет (n=43)	Да (n=49)	
ХС ЛПНП, ммоль/л (Ме [Q1; Q3])	3,1 [2,3; 3,7]	3,2 [2,4; 3,7]	3,1 [2,2; 3,6]	0,43
Поражение ПНА	53 (57,6)	25 (58,1)	28 (57,1)	0,92
Поражение ПКА	31 (33,7)	12 (27,9)	19 (38,8)	0,27
Поражение ОА	19 (20,7)	9 (20,9)	10 (20,4)	0,95
Продолжительность ИБС, лет (Ме [Q1; Q3])	4,0 [2,0; 6,0]	2,0 [2,0; 4,0]	6,0 [4,0; 11,0]	<0,001
Категории по ИМТ	Норма	26 (28,3)	12 (27,9)	0,79
	Избыток массы тела	34 (37,0)	18 (41,9)	
	Ожирение 1-й ст.	24 (26,1)	10 (23,3)	
	Ожирение 2-й ст.	8 (8,7)	3 (7,0)	
Тип стента	BMS	58 (63,0)	19 (44,2)	<0,001
	DES	34 (37,0)	24 (55,8)	
Прием аторва- статина, мг	20	3 (3,3)	2 (4,7)	0,25
	40	75 (81,5)	33 (76,7)	
	80	12 (13,0)	8 (18,6)	
	Нет	2 (2,2)	0	
<p>Примечания:</p> <p>1. * – применялся критерий Манна – Уитни для количественных показателей и критерий χ^2 (точный критерий Фишера при необходимости) для категориальных.</p> <p>2. СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ХБП – хроническая болезнь почек; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия; ИМТ – индекс массы тела; BMS – стент без лекарственного покрытия; DES – стент с лекарственным покрытием.</p>				

Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.

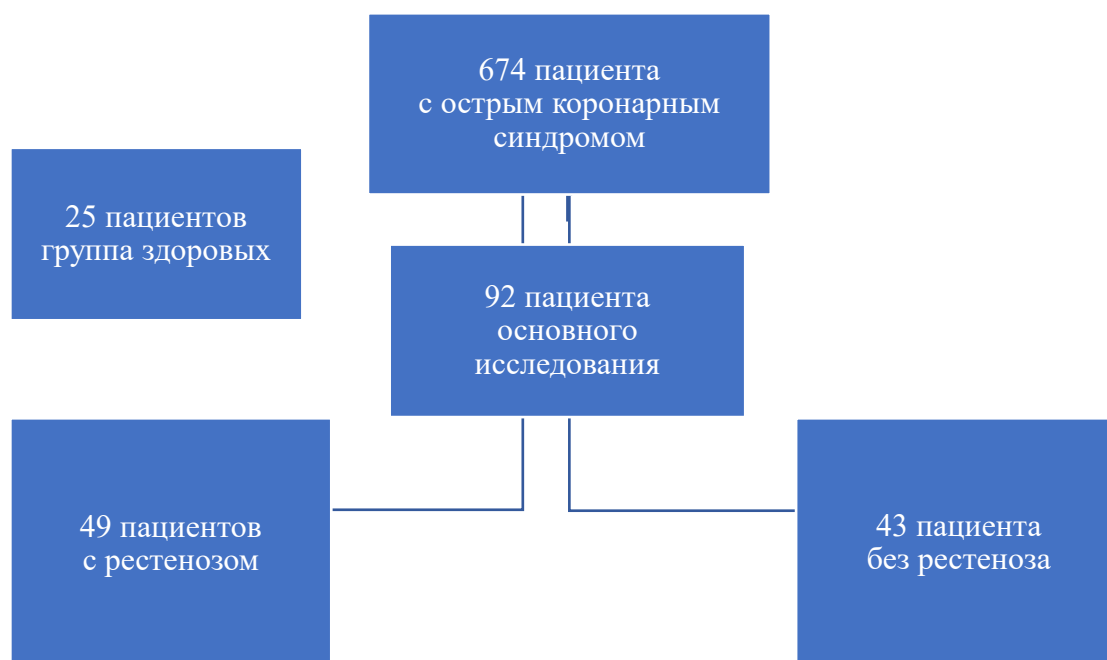


Рисунок 2 – Дизайн исследования

2.2. Методы физикального, лабораторного и инструментального обследования пациентов, включенных в исследование

Общеклинические методы исследования: осмотр, сбор анамнеза для уточнения характера течения заболевания, наличия классических факторов риска атеросклероза, проводимой терапии.

Инструментальные методы исследования. Всем пациентам при повторном стентировании проводилась запись электрокардиограммы покоя в 12 отведениях и трансторакальная ЭхоКГ в покое с целью оценки наличия очагово-рубцовых изменений миокарда. Прогрессирование коронарного атеросклероза внутри стента фиксировали при наличии хотя бы одного из следующих критериев:

- появление субокклюзии внутри стента в исходно проходимом сегменте;
- появление новых рестенозов $> 50\%$ в исходно нормальном сегменте [79].

Коронарную ангиографию проводили в двух ортогональных ракурсах. Перед всеми ангиографическими исследованиями вводили внутрикоронарный нитроглицерин (200 мг). Ангиограммы были проанализированы в отделении

рентгенохирургических методов диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов с использованием стационарного ангиографического комплекса Advantx LCV+ фирмы «Дженерал-Электрик» (США). Края сосуда определяли с помощью компьютеризированного алгоритма, диаметры просвета измеряли с помощью катетера, заполненного красителем, в качестве эталона. Диаметры нормальных сегментов проксимальнее и дистальнее обработанной области были усреднены для определения контрольного диаметра. Минимальный диаметр просвета, референсный диаметр и процент стеноза были рассчитаны как средние значения из двух ортогональных проекций. Кроме того, оценивались поражения КА на предмет эксцентриситета, кальцификации, тромбирования, изъязвления бляшек, извитости и постпроцедурной диссекции.

Лабораторные методы исследования. Для установления уровня нормы лабораторных показателей: ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ЛП (а), VEGF, TGF- β – обследованы 25 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами, включенными в исследование.

Для проведения биохимического анализа крови у всех пациентов брали до 10 мл венозной крови натощак. Концентрацию показателей липидного спектра (ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) в сыворотке крови измеряли ферментативным колориметрическим методом на аппарате – биохимическом анализаторе Olympus AU480 (США). Концентрацию ЛП (а) в сыворотке крови измеряли ферментативным колориметрическим методом на аппарате – биохимическом анализаторе Olympus AU480 (США). Для определения уровня VEGF, TGF- β образцы крови из локтевой вены были центрифугированы (15 000 об/мин) и подвергнуты глубокой заморозке при температуре -18°C . Хранение образцов осуществлялось в условиях глубокой заморозки. Уровень TGF- β и VEGF определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем. Иммуноферментное определение концентрации VEGF в сыворотке крови осуществлялось с помощью набора реагентов «Вектор-Бест» (Россия); TGF- β 1 – набора реагентов компании Cloud-Clone Corp. (США).

Референсные значения определены в соответствии с международными рекомендациями (Clinical and Laboratory Standards Institute) на выборке из 25 здоровых лиц, стратифицированных по полу и возрасту. Границы нормативных значений сопоставимы с указанными в инструкциях, прилагаемых к диагностическим наборам. Для VEGF нормальным значением является уровень в плазме крови до 691 Мме/мл. Нормальный уровень TGF- β установлен в зависимости от возраста пациента (Таблица 3).

Таблица 3 – Референсные значения для здоровых лиц TGF- β

Возраст пациента, лет	Норма TGF- β , нг/мл
21-30	23,73-70,94
31-40	24,09-58,94
41-50	20,36-67,09
51-60	18,77-63,56
61-70	25,55-49,86

Согласно консенсусу Европейского общества атеросклероза (EAS), нормальным уровнем ЛП (а) считается значение менее 30 мг/дл (или менее 75 нмоль/л), промежуточным – от 30 до 50 мг/дл (или от 75 до 125 нмоль/л), повышенным – более 50 мг/дл (или более 125 нмоль/л) [116]. Однако появляются данные, что риск неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода увеличивается с повышением уровня ЛП (а) от 24 до 30 мг/дл в общей популяции [94, 112]. В настоящем исследовании в качестве нормального значения предложено рассматривать уровень ЛП (а) в плазме крови ниже 30 мг/дл. Однако в ходе анализа полученных данных наблюдалось статистически значимое увеличение частоты рестенозов при уровне ЛП (а) более 18 мг/дл, поэтому данное значение было учтено в обсуждении как наблюдение.

В группе включенных в исследование пациентов (92 человека) было проанализировано 184 образца крови.

Все пациенты проходили стандартное лечение, которое включало тикагрелор или клопидогрел, аторвастатин, ацетилсалициловую кислоту либо

антикоагулянты (если у пациента в анамнезе была ФП), β -блокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II. В зависимости от клинической ситуации врачи могли назначать антиангинальные, антигипертензивные препараты, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор.

2.3. Математическая и статистическая обработка данных

2.3.1. Статистический анализ биомаркеров крови

Количественные показатели предварительно проверяли на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. На основании исследования нормальности и выявления в большинстве случаев ее отсутствия в настоящей работе описательные статистики количественных переменных представлены медианами и межквартильным размахом: Me [Q1; Q3]. Сравнение количественных показателей в двух независимых выборках проводилось с помощью критерия Манна – Уитни, более чем в двух – критерия Краскела – Уоллиса с проведением парных сравнений (post hoc) с помощью критерия Данна.

Для качественных признаков находили абсолютные и относительные (в процентах) частоты. Сравнение двух групп по качественным номинальным показателям проводилось с использованием критерия хи-квадрат Пирсона для анализа таблиц сопряженности. Если таблицы были слабонасыщенными (с ячейками, имеющими значения ≤ 5), использовался точный критерий Фишера для оценки статистической значимости различий. Для определения категорий, которые существенно влияли на результаты статистики, вычислялись согласованные стандартизованные остатки Хабермана. В случае анализа нескольких групп применялся парный анализ с критерием хи-квадрат (или Фишера при необходимости) с учетом поправки Беньямини – Хохберга. Эта же поправка применялась при использовании критерия Данна и расчете

стандартизованных остатков Хабермана для устранения эффекта множественных сравнений.

В качестве меры размера величины эффекта рассчитывались отношения шансов и их 95 % ДИ.

Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все расчеты проводились в статистической среде R (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

2.3.2. Статистические методы ретроспективного анализа пациентов с острым коронарным синдромом в Липецкой области с помощью аналитического сервиса с системой поддержки принятия врачебных решений

Все статистические расчеты выполнены в соответствии с планом исследования за декабрь 2022 – декабрь 2023 г. с учетом особенностей полученных из региона аналитических данных.

Популяционные характеристики (возраст, пол, диагноз) и описательная статистика представлены в таблицах для изучаемых когорт отдельно по каждому региону по периодам наблюдения, по суммарным отчетам по периодам наблюдения. Анализ данных выполнялся с использованием ПО R (включая пакеты `data.table`, `dplyr`, `ggplot2`, `tidyr`) и RStudio (версия R-4.2.1 для Mac, <http://www.R-project.org/>). Описательная статистика исходных данных, сгруппированных по когортам, представлена в сводных таблицах по регионам. Непрерывные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, медианы, 25 % и 75 % перцентилей, минимального и максимального значений. Категориальные данные представлены абсолютными значениями и долями (в процентах). Данные о событиях представлены в виде количества событий в пересчете на один пациенто-год наблюдения.

Диагноз ОКС обозначался кодами Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) I20.0, I21.0, I21.1, I21.2, I21.4, I21.9, I22.0, I22.1, I22.8.

Ограничения исследования. Данные из Липецкой области поступали отдельными пакетами из амбулаторного и стационарного звена с единым идентификатором, что затрудняло их дифференциацию по месту оказания помощи. В настоящий момент в регионе отсутствует преемственность данных стационарного и амбулаторного звена. За счет единого идентификатора произведено совмещение данных в единую базу на стороне СППВР. Существенным ограничением является низкий показатель лабораторных данных. Данное ограничение обусловлено отсутствием полной интеграции лабораторной информационной системы в медицинскую информационную систему и хранением данных о лабораторных исследованиях в PDF-формате. Выписные эпикризы формировались в формате Word с таблицами, содержащими лабораторные данные и не читаемыми СППВР. Малое количество пациентов имело данные о показателе ХС ЛПНП в период наблюдения. Кроме того, существует доля медицинских карт, ведущихся в бумажном виде, несмотря на то, что для участия в исследовании были отобраны медицинские организации с относительно высокой степенью цифровизации. Лабораторные данные, полученные в частных лабораториях и предъявляемые врачу пациентом на амбулаторном приеме в поликлинике, также не во всех случаях вносятся в ЭМК.

Несмотря на ограничения, база данных СППВР представляет собой срез информации о реальной практике с учетом степени цифровизации здравоохранения в регионах. Кроме того, внедрение СППВР, по-видимому, способствует повышению качества заполнения ЭМК медицинскими работниками, что в свою очередь повышает эффективность работы СППВР.

Также ограничениями проспективного исследования являются проведение в одном центре и небольшой размер выборки. Чтобы подтвердить полученные выводы, будущие исследования должны включать более крупные группы. Кроме того, проспективные наблюдательные и интервенционные исследования могут дать более глубокое понимание долгосрочных преимуществ включения концентрации TGF- β , ЛП (a) и VEGF в модели сердечно-сосудистого риска.

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ КЛЮЧЕВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, СВЯЗЬ БИОМАРКЕРОВ, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

3.1. Анализ ключевых клинических показателей пациентов с острым коронарным синдромом в Липецкой области по результатам оценки доступных данных в электронных медицинских картах с помощью аналитического сервиса с системой поддержки принятия врачебных решений

Диагноз «острый ИМ» в ретроспективном исследовании обозначался кодами Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра I20.0, I21.0, I21.1, I21.2, I21.4, I21.9, I22.0, I22.1, I22.8 (Рисунок 3). Всего согласно критериям включения в исследование вошло 674 пациента (3,57%) из 18 860 в выгрузке из РМИС «Квазар 4.1» (Таблицы 4, 5).

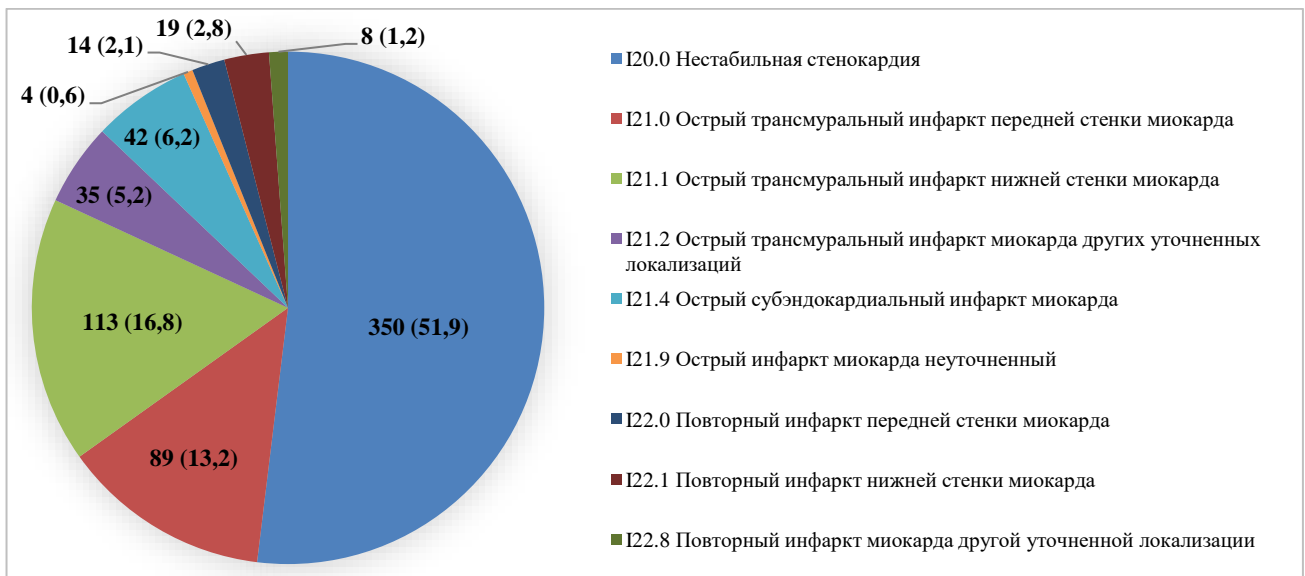


Рисунок 3 – Распределение по группам диагнозов индексного события, n (%)

Таблица 4 – Распределение включения пациентов

Период	Число пациентов	Процент
Январь 2022	63	9,3
Февраль 2022	52	7,7
Март 2022	69	10,2
Апрель 2022	57	8,5
Май 2022	47	7,0
Июнь 2022	51	7,6
Июль 2022	49	7,3
Август 2022	67	9,9
Сентябрь 2022	52	7,7
Октябрь 2022	51	7,6
Ноябрь 2022	47	7,0
Декабрь 2022	68	10,1
Январь 2023	1	0,1
Итого	674	

Таблица 5 – Медианная длительность наблюдения

Показатели	Медианная длительность наблюдения, дней	
	за первое полугодие	за весь год
Среднее	98,4	196,4
Стандартное отклонение	53,5	108,5
Межквартильный интервал	93,8	192,8
25 % процентиль	50,2	102,2
Медиана	100,0	197,0
75 % процентиль	144,0	295,0
Количество пациентов	674 (100 %)	674 (100 %)

Доля пациентов, у которых была хотя бы одна проверка уровня ХС ЛПНП в ЭМК в течение 6 месяцев наблюдения после выписки по поводу ССС, составила 27,7 % (187 пациентов), за весь период наблюдения в течение 12 месяцев – 29,4 %

(198 пациентов). Для всего периода наблюдения доли рассчитаны как количество пациентов, у которых была проведена хотя бы одна проверка уровня ХС ЛПНП в течение 6/12 месяцев после выписки из стационара по поводу ССЗ, разделенное на количество пациентов, выписанных живыми после острых ССС (n=674). Анализ показал, что в популяции только 29,4% пациентов имели в течение 12 месяцев однократно факт проверки уровня ХС ЛПНП в ЭМК после выписки по поводу ССС, причем значительная часть выпала на первые 6 месяцев ДН после ОКС.

Доля пациентов, взятых под ДН после выписки по поводу острого ССС, за период наблюдения составила 45,5% (307 пациентов). Для всего периода наблюдения доли рассчитаны как число пациентов, взятых под ДН после выписки по поводу ИМ, нестабильной стенокардии, разделенное на количество пациентов, выписанных живыми после острых ССС (n=674).

Сроки взятия под ДН после выписки по поводу острого ССС представлены на Рисунке 4. Для всего периода наблюдения доли рассчитаны как количество пациентов, которые были впервые взяты под ДН не позднее 3 (4-7, более 7) рабочих дней после выписки, разделенное на количество пациентов, взятых под ДН.

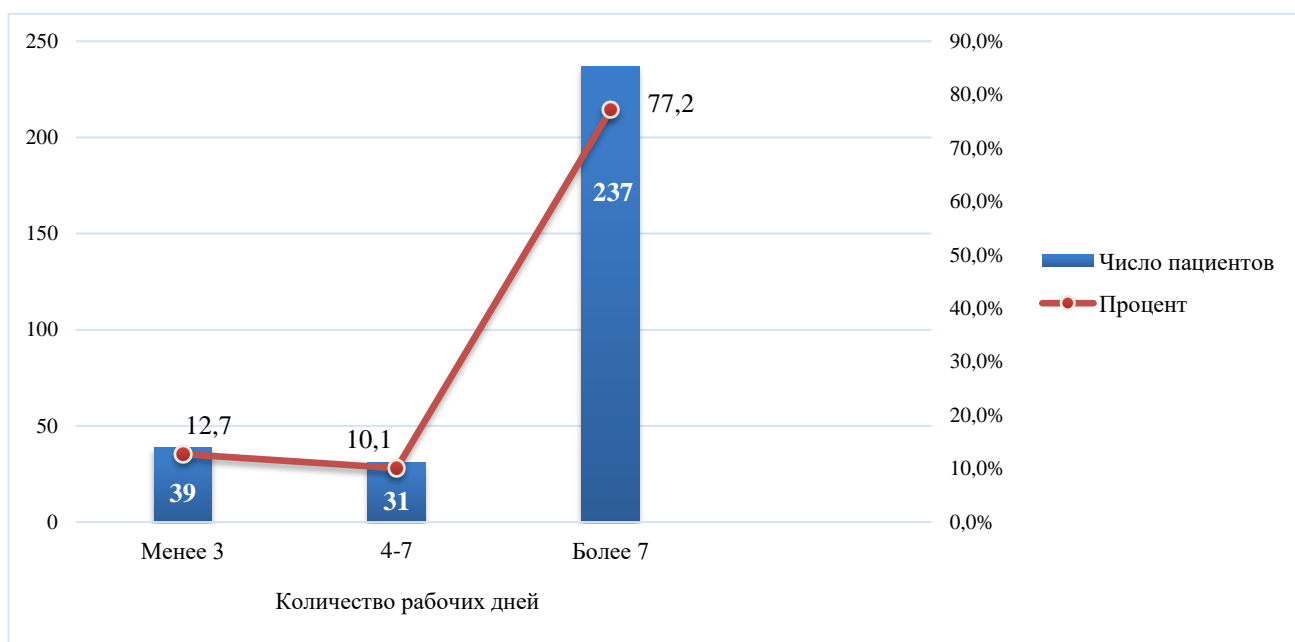


Рисунок 4 – Сроки взятия под ДН после выписки по поводу острого ССС, n (%)

Наличие в ЭМК информации, необходимой для определения специалиста для ДН, представлено на Рисунке 5. Для всего периода наблюдения доли рассчитаны как количество пациентов, чьи ЭМК содержат все данные, необходимые для определения специальности врача для регистрации в списке ДН: функциональный класс (ФК) стенокардии, систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень ОХ, ХС ЛПНП, ТГ, креатинина крови (для определения наличия/отсутствия ХБП), информация о наличии или отсутствии у пациента СД, принимаемых пациентом препаратах, – разделенное на число пациентов основной когорты (n = 674).

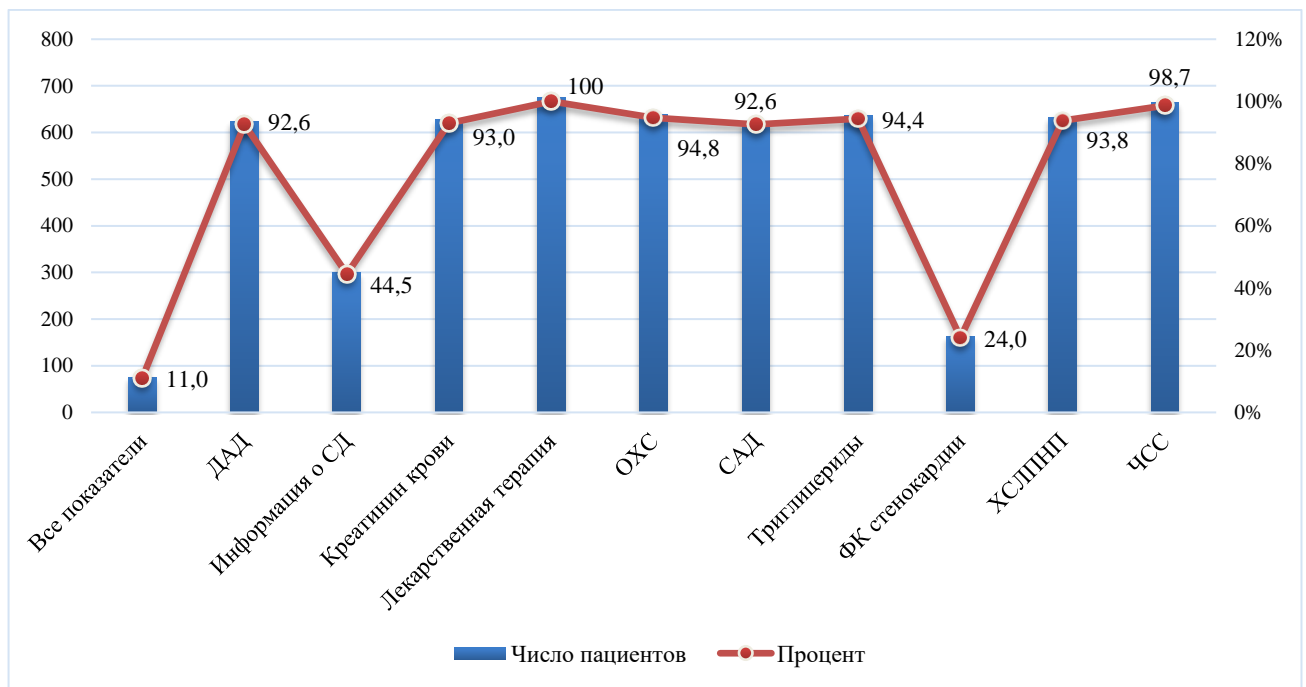


Рисунок 5 – Наличие в ЭМК информации, необходимой для определения специалиста для ДН, %

Количество пациентов, посетивших кардиолога в разные сроки наблюдения после выписки из стационара, представлено в Таблице 6. Для каждого периода наблюдения доли рассчитаны как количество пациентов, которые хотя бы раз осматривались амбулаторно по поводу сердечно-сосудистых диагнозов в течение 2 (4, 6, 8) недель после выписки из стационара по поводу острых ССС,

разделенное на количество пациентов, посетивших специалиста после выписки из стационара за весь период наблюдения (26 недель и более).

Таблица 6 – Посещения кардиолога в течение 2 (4, 6, 8) недель после выписки по поводу острого ССС

Период посещения	Число пациентов	Процент
В первые 2 недели	24	5,5
В первые 2-4 недели	17	3,9
В первые 4-6 недель	31	7,1
В первые 6-8 недель	20	4,6
Все пациенты с посещениями	434	

Доля пациентов, получивших липидоснижающую терапию (есть указание в ЭМК), рассчитывалась как количество пациентов, получивших липидоснижающую терапию в течение трех месяцев наблюдения, от всех пациентов, инициировавших исследование в конкретном месяце (Таблица 7).

Таблица 7 – Распределение долей пациентов, принимающих стандартную липидоснижающую терапию, n (%)

Терапия	Период наблюдения, нед.					Всего
	< 2	2-4	4-6	6-8	> 8	
Нет информации о терапии, n	36	74	61	61	42	15
Все пациенты с терапией, n	638	248	216	188	418	659
Статин (без доз.)	59 (9,2)	6 (2,4)	7 (3,2)	9 (4,8)	19 (4,5)	45 (6,8)
Статин (выс.)	453 (71,0)	202 (81,5)	157 (72,7)	149 (79,3)	277 (66,3)	430 (65,3)
Статин (выс.) + эзетимиб	6 (0,9)	5 (2,0)	7 (3,2)	4 (2,1)	23 (5,5)	27 (4,1)
Статин (низ. – умерен.)	117 (18,3)	34 (13,7)	43 (19,9)	25 (13,3)	90 (21,5)	147 (22,3)
Статин (низ. – умерен.) + эзетимиб	3 (0,5)	1 (0,4)	1 (0,5)	1 (0,5)	7 (1,7)	10 (1,5)
Статин (без доз.) + эзетимиб	0	0	1 (0,5)	0	2 (0,5)	0

Анализ методом прерванных временных рядов показал, что при выписке из стационара достаточно высокий процент пациентов – 71,0% (n=453) – получает высокоинтенсивную липидснижающую терапию. Спустя 8 недель отмечается рост частоты применения низко-/умеренно интенсивной липидснижающей терапии: с 18,3% начиная с первой недели терапии до 22,3% за весь период наблюдения. В то же время в практике появляется статинотерапия в комбинации с эзетимибом при ДН пациента кардиологом. В течение 8 недель наблюдения отмечается явное снижение частоты высокоинтенсивной липидснижающей терапии – до 65,3% (n=430).

Количество пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне стандартной липидснижающей терапии, представлено в Таблице 8.

Таблица 8 – Распределение долей пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне стандартной липидснижающей терапии, n (%)

Терапия	Период наблюдения, нед.					Всего
	< 2	2-4	4-6	6-8	> 8	
Нет информации о терапии, n	0	0	0	1	2	2
Все пациенты с терапией, n	7	24	68	40	102	165
Статин (без доз.)	0	2 (8,3)	3 (4,4)	3 (7,5)	6 (5,9)	10 (6,1)
Статин (выс.)	4 (57,1)	18 (75,0)	42 (61,8)	29 (72,5)	62 (60,8)	104 (63,0)
Статин (выс.) + эзетимиб	1 (14,3)	3 (12,5)	6 (8,8)	3 (7,5)	13 (12,7)	19 (11,5)
Статин (низ. – умерен.)	2 (28,6)	1 (4,2)	15 (22,1)	4 (10,0)	14 (13,7)	25 (15,2)
Статин (низ. – умерен.) + эзетимиб	0	0	1 (1,5)	1 (2,5)	5 (4,9)	5 (3,0)
Статин (без доз.) + эзетимиб	0	0	1 (1,5)	0	2 (2,0)	2 (1,2)

Для всего периода наблюдения доли рассчитаны как количество пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП на стандартной ГЛТ (отдельно для различных уровней интенсивности терапии – низко-/умеренно и высокоинтенсивной) в течение 2 (4, 6, 8) недель после выписки по поводу острого ССС, разделенное на количество пациентов с известной терапией,

не достигших целевого уровня ХС ЛПНП в соответствующий временной промежуток (строка Таблицы 8 «Все пациенты с терапией»). Согласно клиническим рекомендациям «Нарушения липидного обмена» (2023), проведение контроля липидного профиля для оценки качества терапии рекомендовано через 4-6 недель от момента инициации [26], в связи с чем наиболее многочисленные лабораторные данные представлены в ЭМК спустя 6 недель. При анализе достижения конечных точек выявлен высокий процент – 63,0% (n=104) – недостижения целевого показателя ХС ЛПНП в популяции на сроке более 8 недель на высокоинтенсивных дозах статинотерапии.

Данные о наличии сведений об уровнях ОХС и/или ХС ЛПНП в выписном эпикризе представлены на Рисунке 6. Для каждого периода наблюдения доли рассчитаны как количество пациентов с данными об исследовании уровня ОХС и/или ХС ЛПНП (отдельно) в выписном эпикризе по поводу острого ССС, разделенное на количество пациентов, которые выписались живыми после острого ССС (n=674).

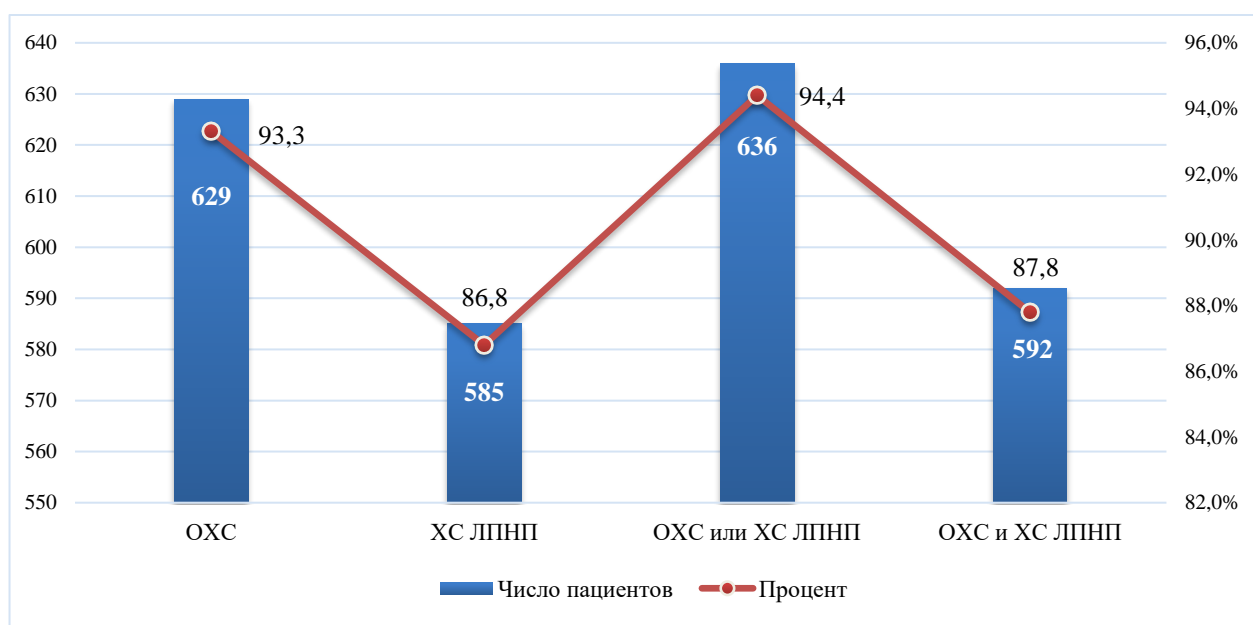


Рисунок 6 – Количество пациентов, имеющих данные об уровнях ОХС и/или ХС ЛПНП в выписном эпикризе, n (%)

В Таблице 9 представлены данные о частоте определения уровня ОХС и/или ХС ЛПНП у 674 пациентов в разные сроки наблюдения. Для каждого

периода наблюдения доли рассчитаны как количество пациентов, у которых было 1-2, 3-4, более 4 исследований уровня ОХС и/или ХС ЛПНП в течение 6-12 месяцев после выписки из стационара по поводу острого ССС, разделенное на количество пациентов, которые выписались живыми после острого ССС (n=674).

Таблица 9 – Данные о частоте определения уровня ОХС и/или ХС ЛПНП у пациентов (n=674), n (%)

Анализ (количество)		Число посещений, раз			
		0	1-2	3-4	> 4
ОХС	за 0-6 мес.	481 (71,4)	167 (24,8)	21 (3,1)	5 (0,7)
	за 0-12 мес.	468 (69,4)	171 (25,4)	24 (3,6)	11 (1,6)
ХС ЛПНП	за 0-6 мес.	487 (72,3)	153 (22,7)	20 (3,0)	14 (2,1)
	за 0-12 мес.	476 (70,6)	157 (23,3)	22 (3,3)	19 (2,8)
ОХС или ХС ЛПНП	за 0-6 мес.	464 (68,8)	168 (24,9)	28 (4,2)	14 (2,1)
	за 0-12 мес.	450 (66,8)	174 (25,8)	27 (4,0)	23 (3,4)
ОХС и ХС ЛПНП	за 0-6 мес.	504 (74,8)	152 (22,6)	13 (1,9)	5 (0,7)
	за 0-12 мес.	494 (73,3)	154 (22,8)	19 (2,8)	7 (1,0)

Подавляющее большинство пациентов (из 198, у которых имеются данные как минимум об одном определении уровня ХС ЛПНП в ЭМК за весь период наблюдения) не достигло целевого уровня указанного показателя (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Достижение целевого уровня ХС ЛПНП за весь период наблюдения (n = 198), %

Согласно клиническим рекомендациям «Нарушения липидного обмена» (2023), у пациентов очень высокого риска рекомендован целевой уровень ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л [26]. Данные о сроках достижения целевого уровня указанного показателя представлены на Рисунке 8. Для каждого периода наблюдения доли рассчитаны как количество пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП в течение 8, 16, 24 недель после выписки по поводу острого ССС, разделенное на количество пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП.

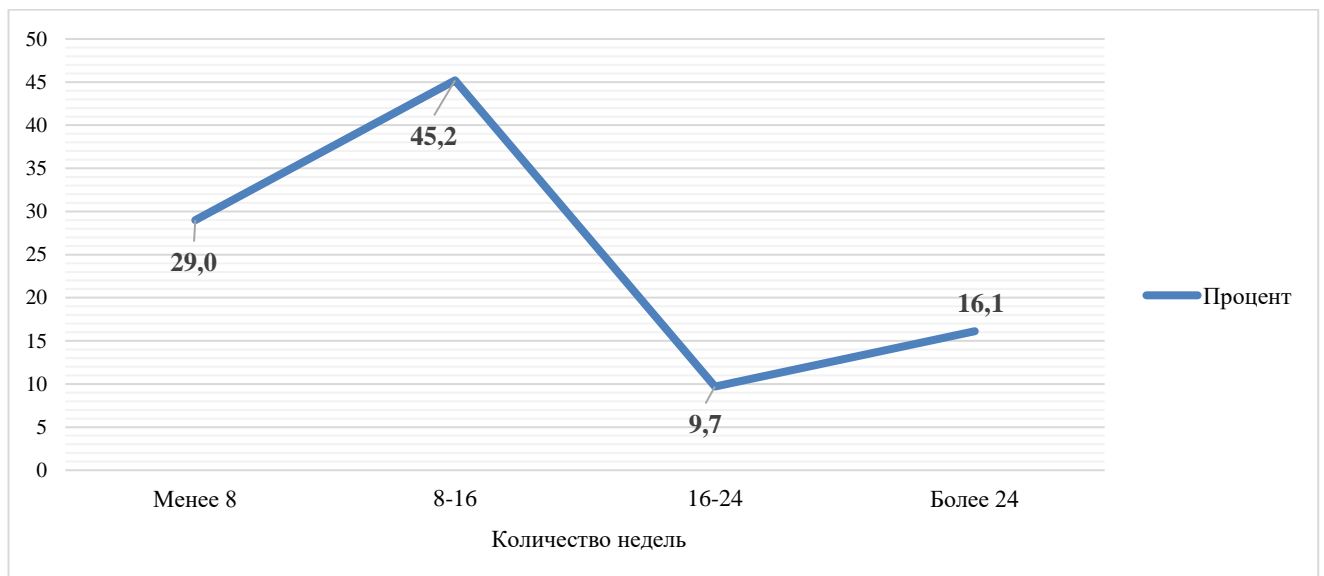


Рисунок 8 – Сроки достижения целевого уровня ХС ЛПНП (n = 31), %

Данные о сроках достижения различных уровней ХС ЛПНП представлены в Таблице 10. Для каждого периода наблюдения доли рассчитаны как количество пациентов, достигших соответствующего уровня ХС ЛПНП в течение 8 (16, 24) недель после выписки по поводу острого ССС, разделенное на количество пациентов, которым проводился контроль уровня ХС ЛПНП после выписки в определенный временной промежуток (строка «Все пациенты с анализами ХС ЛПНП»).

Таблица 10 – Данные о сроках достижения различных уровней ХС ЛПНП, n (%)

Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	Срок достижения, нед.				По последним данным
	< 8	8-16	16-24	> 24	
< 1,0	2 (1,6)	3 (3,7)	0	2 (4,5)	3 (1,5)
1,0 ... < 1,4	17 (13,2)	16 (19,8)	5 (16,7)	3 (6,8)	28 (14,1)
1,4 ... < 1,8	29 (22,5)	17 (21,0)	6 (20,0)	12 (27,3)	46 (23,2)
1,8 ... < 2,6	44 (34,1)	28 (34,6)	9 (30,0)	16 (36,4)	64 (32,3)
2,6 ... < 3,5	22 (17,1)	13 (16,0)	7 (23,3)	7 (15,9)	40 (20,2)
3,5 ... < 5,0	10 (7,8)	3 (3,7)	2 (6,7)	4 (9,1)	14 (7,1)
≥ 5,0	5 (3,9)	1 (1,2)	1 (3,3)	0	3 (1,5)
Все пациенты с анализами ХС ЛПНП	129	81	30	44	198

Динамика ГЛТ представлена в Таблице 11. За весь период наблюдения доли рассчитаны как количество пациентов, у которых терапия изменилась (не изменилась) по сравнению с начальной/исходной терапией через 8 (16, 24, 52) недели после выписки из стационара по поводу острого ССС, разделенное на количество пациентов, выписанных живыми после острого ССС с начальной/исходной терапией (сумма ячеек в графе «Динамика режима»).

Таблица 11 – Динамика режимов ГЛТ, n (%)

Перешли на терапию следующей линии, нед.	Динамика режима		
	Переход на терапию предыдущего уровня	Переход на терапию следующего уровня	Терапия не изменилась
< 8 (n=427)	55 (12,9)	116 (27,2)	256 (60,0)
8-16 (n=307)	54 (17,6)	82 (26,7)	171 (55,7)
16-24 (n=185)	31 (16,8)	39 (21,1)	115 (62,2)
> 24 (n=203)	50 (24,6)	126 (62,1)	27 (13,3)
Всего (n=510)	92 (18,0)	138 (27,1)	280 (54,9)

Демографические и клинические характеристики. Биодемографические характеристики и данные об образе жизни пациентов представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Биодемографические характеристики и образ жизни пациентов, включенных в I этап исследования

Характеристика	Среднее	Стандартное отклонение	Межквартильный интервал	25 % процентиль	Медиана	75 % процентиль	Количество пациентов, n (%)
Возраст, лет	63,8	10,6	14,0	57,0	64,0	71,0	674 (100)
Масса тела, кг	86,0	15,9	20,0	75,0	85,0	95,0	674 (100)
ИМТ, кг/м ²	29,5	4,8	5,6	26,4	29,3	32,0	674 (100)
САД, мм рт. ст.	139,3	24,8	25,0	125,0	130,0	150,0	526 (78,0)
ДАД, мм рт. ст.	84,4	12,5	10,0	80,0	80,0	90,0	526 (78,0)
ОХС, ммоль/л	5,03	1,40	2,09	3,90	4,90	6,00	629 (93,3)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,03	1,20	1,70	2,10	2,90	3,80	592 (87,8)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2	0,4	0,4	0,9	1,1	1,3	626 (92,9)
ХС неЛПВП, ммоль/л	3,9	1,3	1,9	2,9	3,7	4,8	624 (92,6)
ТГ, ммоль/л	1,8	1,3	1,3	0,9	1,4	2,2	631 (93,6)
Глюкоза крови, ммоль/л	7,3	3,9	1,9	5,2	6,0	7,1	26 (3,9)
АЛТ, Ед/л	43,0	75,5	20,2	14,8	24,0	35,0	28 (4,2)
АСТ, Ед/л	36,3	45,8	18,4	16,6	22,0	35,1	27 (4,0)
Креатинин, мкмоль/л	102,4	39,5	26,0	86,0	97,0	112,0	625 (92,7)
Клиренс креатинина, мл/мин	80,3	28,5	34,8	60,5	76,0	95,4	625 (92,7)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	65,3	20,3	27,8	52,2	64,0	80,0	644 (95,5)

Примечание – АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

В основную когорту за весь период наблюдения вошли 66,8 % мужчин (450 пациентов) и 33,2 % – женщин (224 пациента) (Рисунок 9).

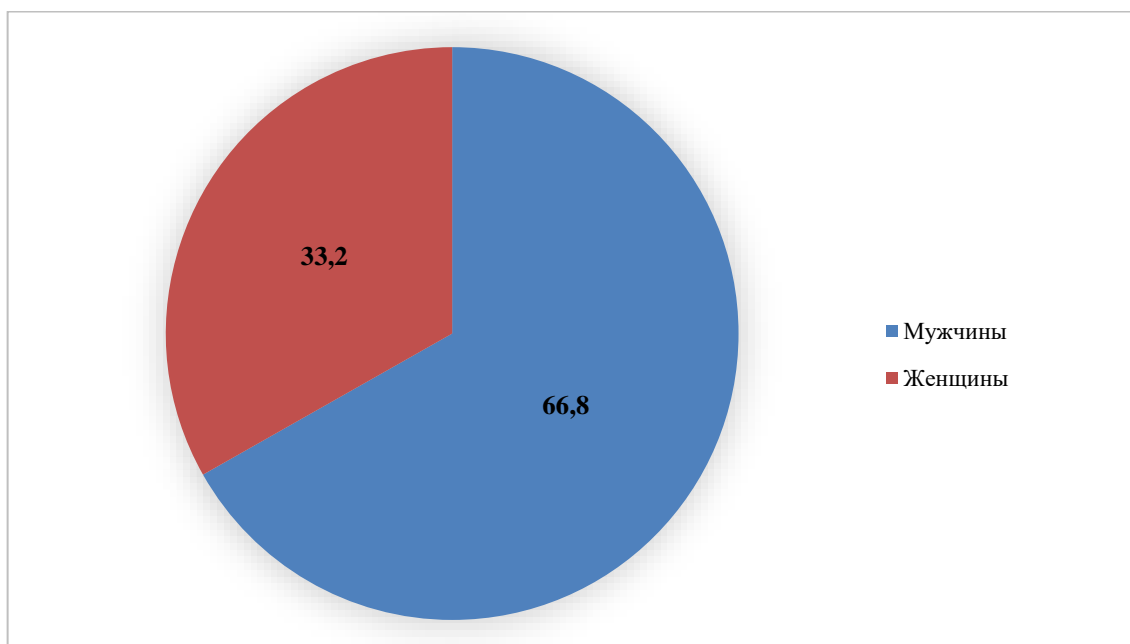


Рисунок 9 – Распределение пациентов по полу, %

Артериальная гипертензия имела у 97,9 % (660 пациентов) всей когорты пациентов в периоде наблюдения; ФП – у 21,5 % (145 пациентов). Для каждого периода наблюдения доли пациентов с сопутствующими ССЗ (АГ, ФП) рассчитаны как количество пациентов с АГ/ФП, разделенное на количество пациентов, выписанных живыми после острых ССС (n = 674).

Характеристика ХСН представлена в Таблице 13. Для ХСН доли рассчитаны как количество пациентов, имеющих определенную ФВ ЛЖ / ФК, разделенное на количество пациентов с информацией о ФВ ЛЖ / ФК соответственно (строка «Все пациенты с ХСН» Таблицы 13).

Таблица 13 – Характеристика ХСН

Нозология	Число пациентов	Процент
ХСН (ФВ ЛЖ)		
СНнФВ	108	19,1
СНпФВ	178	31,6
СНсФВ	278	49,3
Нет информации о ФВ ЛЖ, ХСН детектирована	110	–
Все пациенты с ХСН	564	–
ХСН (ФК по NYHA)		
I	9	1,4
II	507	77,9
III	129	19,8
IV	6	0,9
Нет данных о ФК по NYHA, ХСН детектирована	23	–
Все пациенты с ХСН	651	–
Примечание – СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.		

Другие важные в рамках данного исследования клинические характеристики пациентов: наличие и стадии ХБП, тип СД, степень ожирения – представлены в Таблице 14. В период наблюдения доли пациентов с ХБП, СД, ожирением были рассчитаны как количество пациентов с определенной стадией ХБП / типом СД / степенью ожирения, разделенное на количество пациентов, имеющих данные о ХБП/СД/ИМТ соответственно (строки «Все пациенты с ХБП», «Все пациенты с данными об СД», «Все пациенты с ИМТ» Таблицы 14 соответственно). Данные о коморбидности регистрировались как до, так и после индексного события.

Таблица 14 – Данные о пациентах с другими клиническими характеристиками

Нозология	Число пациентов	Процент
ХБП		
Нет данных об СКФ, ХБП детектирована	5	–
С3а	197	67,9
С3б	70	24,1
С4	20	6,9
С5	3	1,0
Все пациенты с ХБП	290	–
СД		
Тип 1	5	1,7
Тип 2	199	66,3
СД отсутствует	96	32,0
Нет данных об СД	374	–
Все пациенты с данными об СД	300	–
Ожирение		
ИМТ < 30 кг/м ²	390	57,9
I степень	209	31,0
II степень	57	8,5
III степень	18	2,7
Нет данных об ИМТ	–	–
Все пациенты с ИМТ	674	–

3.2. Анализ основных характеристик пациентов, включенных в проспективное исследование

Развитие рестеноза ассоциировано с большей продолжительностью ИБС, стабильной ИБС, ХБП 3а стадии и СД 2-го типа. В группе с рестенозом медиана продолжительности ИБС составила 6,0 (4,0; 11,0) месяца против 2,0 (2,0; 4,0) месяца в группе без рестеноза ($p < 0,001$) (Рисунок 10).

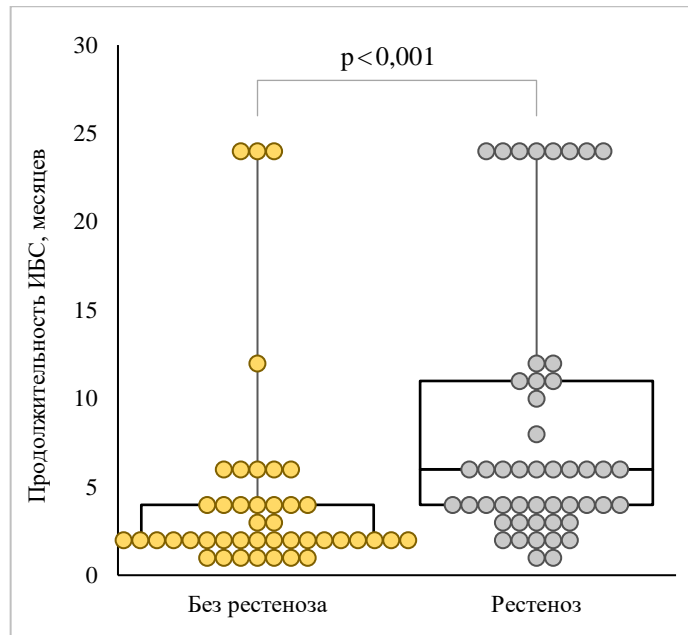


Рисунок 10 – Продолжительность ИБС в группах исследования, приведены индивидуальные значения, Med [Q1; Q2], min-max

Стабильная ИБС была зарегистрирована у 42,9% (n=21) пациентов с рестенозом против 18,6% (n=8) у пациентов без рестеноза ($p=0,01$) (Рисунок 11).

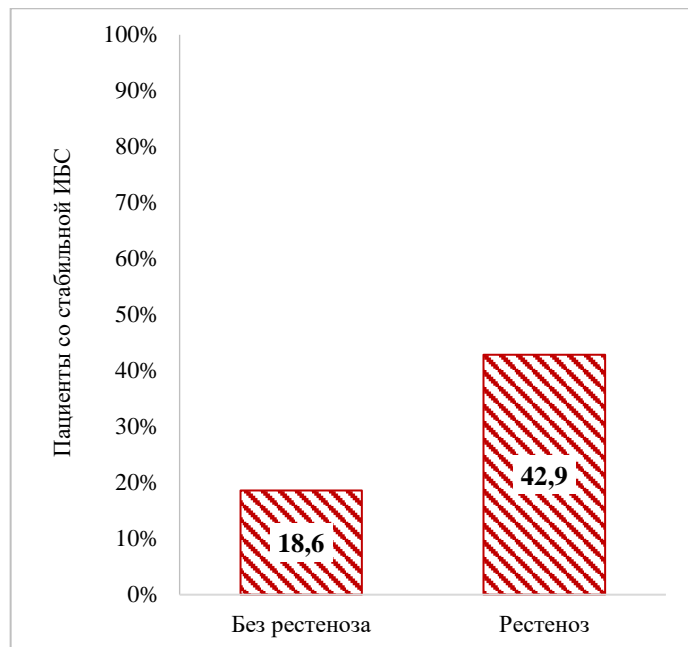


Рисунок 11 – Частота встречаемости стабильной ИБС в группах исследования, %

В группе с рестенозом у 32,7% (n=16) пациентов была зарегистрирована ХБП 3а стадии – против 11,6% (n=5) среди пациентов без рестеноза (p=0,02) (Рисунок 12).

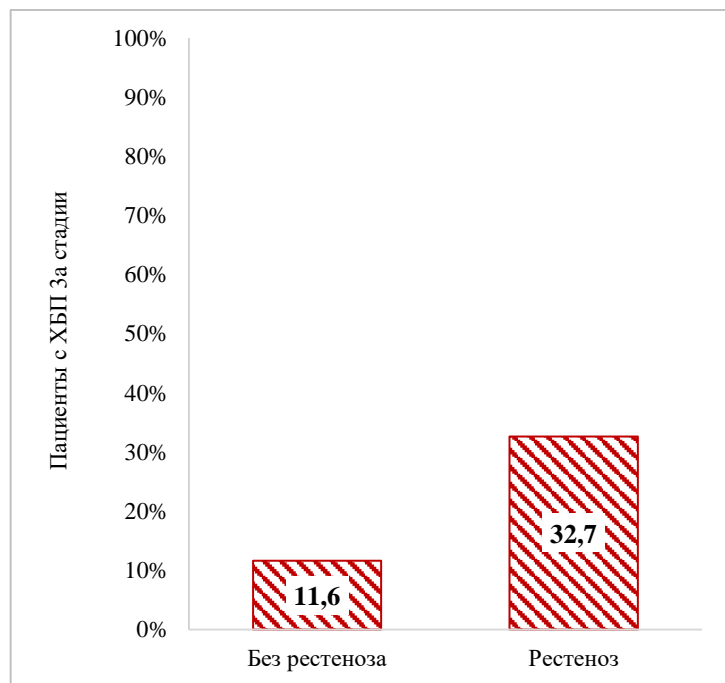


Рисунок 12 – Частота встречаемости ХБП 3а стадии в группах исследования, %

В группе с рестенозом доля пациентов с СД составила 79,6% (n=39) – против 44,2% (n=19) в группе без рестеноза (p<0,001) (Рисунок 13).

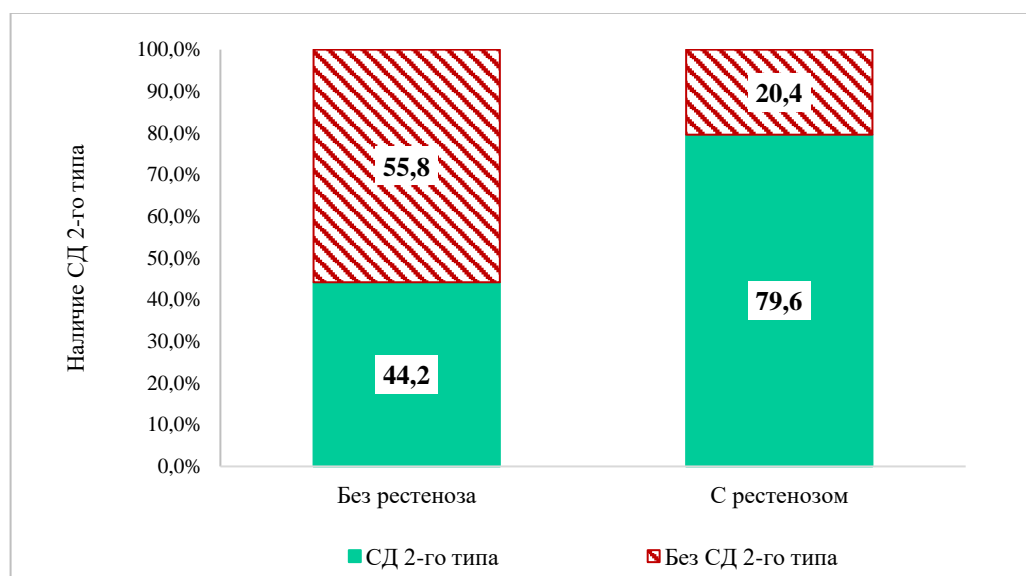


Рисунок 13 – Частота встречаемости СД 2-го типа в группах исследования, %

При оценке наличия/отсутствия АГ не было выявлено статистически достоверных различий. В подгруппе ОКС и рестеноза 43 (87,8%) больных имели АГ, 12,2% пациентов не страдали АГ. В подгруппе ОКС без рестеноза 38 (88,4%) пациентов страдали АГ, 11,6% не имели АГ ($p=0,93$).

В ходе изучения значений ОХС, ХС ЛПНП, ЛП (а), TGF- β , VEGF в сыворотке крови здоровых лиц результаты показателей находились в пределах референсных интервалов, представленных производителями наборов реактивов.

Сравнительная характеристика пациентов через 3 месяца после ОКС приведена в Таблице 15.

Таблица 15 – Сравнительная характеристика групп исследования через 3 месяца после ОКС, n (%)

Показатель		Вся выборка n = 92	Наличие рестеноза		p-value *
			Нет (n=43)	Есть (n=49)	
ОХС	Med [IQR]	3,7 [3,2; 4,3]	3,8 [3,4; 4,3]	3,5 [3,0; 4,2]	0,07
ХС ЛПНП	Med [IQR]	1,9 [1,4; 2,4]	2,1 [1,5; 2,6]	1,9 [1,4; 2,3]	0,23
	Достиг (< 1,4)	20 (21,7)	7 (16,3)	13 (26,5)	0,23
	Нет ($\geq 1,4$)	72 (78,3)	36 (83,7)	36 (73,5)	
ЛП (а)	Med [IQR]	10,9 [2,8; 24,5]	5,1 [2,2; 13,3]	19,2 [6,1; 48,1]	< 0,001
	> 18	33 (35,9)	7 (16,3)	26 (53,1)	< 0,001
	< 18	59 (64,1)	36 (83,7)	23 (46,9)	
	> 30	21 (22,8)	6 (14,0)	15 (30,6)	0,06
	< 30	71 (77,2)	37 (86,0)	34 (69,4)	
TGF- β	Med [IQR]	58,2 [43,7; 73,0]	52,0 [45,1; 75,7]	58,8 [43,6; 70,8]	0,88
	Выше нормы	50 (54,3)	21 (48,8)	29 (59,2)	0,32
	Норма	42 (45,7)	22 (51,2)	20 (40,8)	
VEGF	Med [IQR]	249,6 [141,6; 376,0]	247,9 [135,1; 368,1]	251,3 [145,5; 384,5]	0,64
	Выше нормы	7 (7,6)	1 (2,3)	6 (12,2)	0,12
	Норма	85 (92,4)	42 (97,7)	43 (87,8)	

Примечание – * – применялся критерий Манна – Уитни для количественных показателей и критерий χ^2 (точный критерий Фишера при необходимости) для категориальных.

В группе с рестенозом статистически значимо выше уровень ЛП (а) – 19,2 [6,1; 48,1] мг/дл против 5,1 [2,2; 13,3] мг/дл ($p < 0,001$), в том числе выше доля пациентов с уровнем ЛП (а) более 30 мг/дл: 30,6% ($n=15$) против 14,0% ($n=6$) ($p=0,06$) и более 18 мг/дл: 53,1% ($n=26$) против 16,3% ($n=7$) ($p < 0,001$) (Рисунки 14-16).

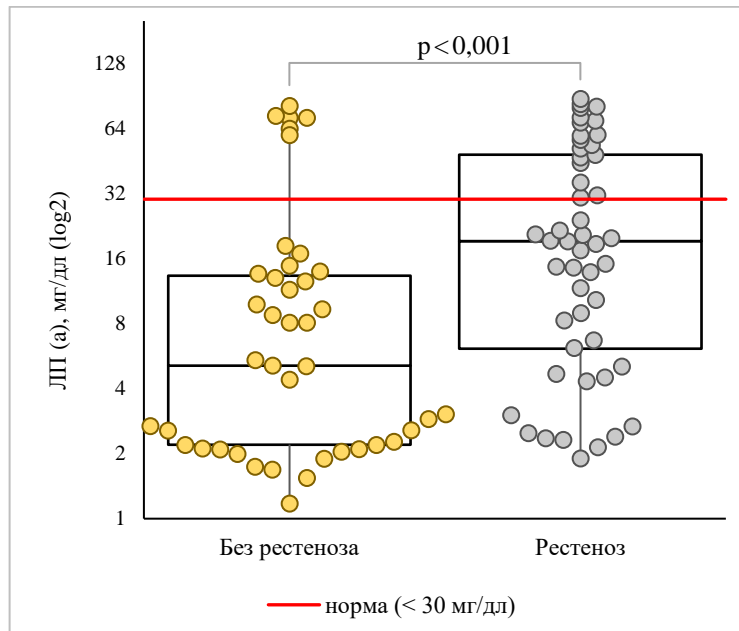


Рисунок 14 – ЛП (а) в группах исследования, приведены индивидуальные значения, Med [Q1; Q2], min-max (относительно норматива)

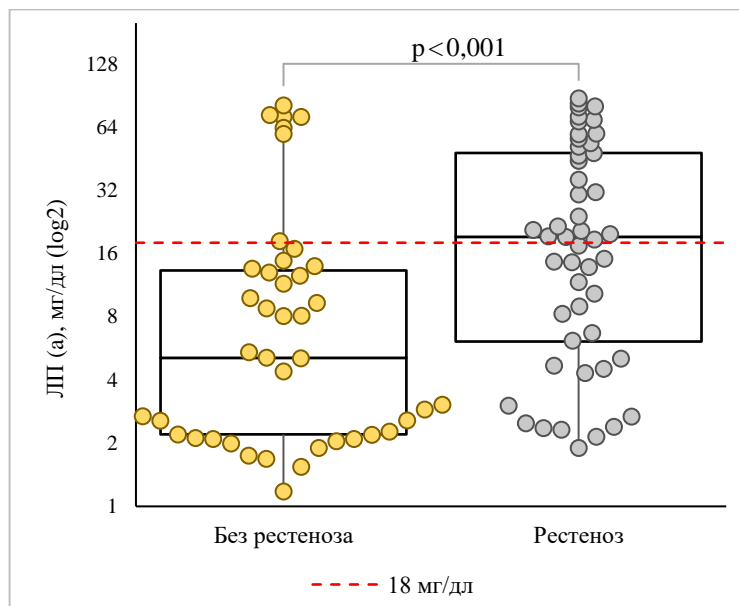


Рисунок 15 – ЛП (а) в группах исследования, приведены индивидуальные значения, Med [Q1; Q2], min-max (относительно 18 мг/дл)

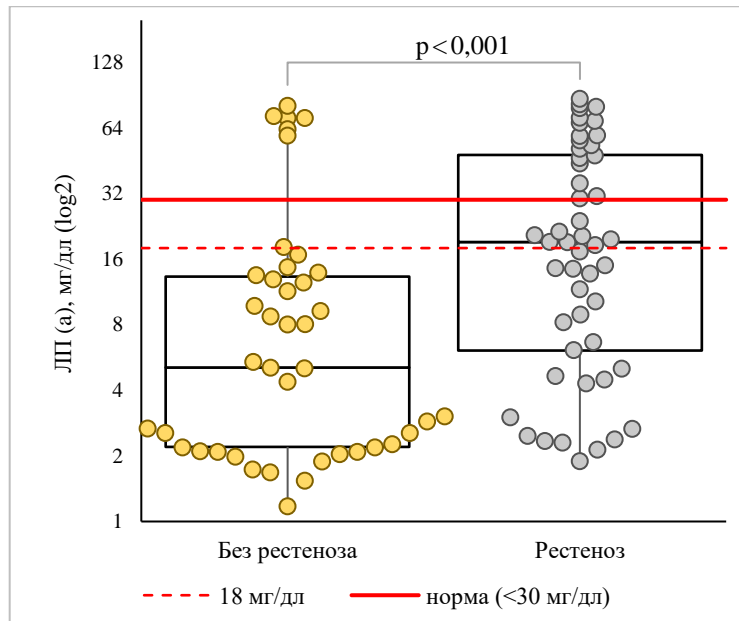


Рисунок 16 – ЛП (а) в группах исследования, приведены индивидуальные значения, Med [Q1; Q2], min-max

Была проанализирована частота встречаемости отдельных комбинаций показателей у пациентов обеих групп (Таблица 16).

Таблица 16 – Частота встречаемости отдельных комбинаций показателей (относительно нормативных значений) в группах исследования, n (%)

Комбинации показателей		Без рестеноза n=43	Рестеноз n=49	p-value *	post hoc
ХС ЛПНП и ЛП (а) (более/менее 18 мг/дл)	ХС ЛПНП не достиг, ЛП (а) \geq 18 мг/дл	7 (16,3)	19 (38,8)	0,002	0,05
	ХС ЛПНП не достиг, ЛП (а) < 18 мг/дл	29 (67,4)	17 (34,7)		0,007
	ХС ЛПНП достиг, ЛП (а) \geq 18 мг/дл	0	7 (14,3)		0,04
	ХС ЛПНП достиг, ЛП (а) < 18 мг/дл	7 (16,3)	6 (12,2)		1,00
ХС ЛПНП и ЛП (а) (до и выше 30 мг/дл)	ХС ЛПНП не достиг, ЛП (а) не норма	6 (14,0)	13 (26,5)	0,041	0,14
	ХС ЛПНП не достиг, ЛП (а) норма	30 (69,8)	23 (46,9)		0,03
	ХС ЛПНП достиг, ЛП (а) не норма	0	5 (10,2)		0,03
	ХС ЛПНП достиг, ЛП (а) норма	7 (16,3)	8 (16,3)		0,95

Комбинации показателей		Без рестеноза n=43	Рестеноз n=49	p-value *	post hoc
ХС ЛПНП и VEGF	ХС ЛПНП не достиг, ЛП (а) не норма	0	3 (6,1)	0,23	
	ХС ЛПНП не достиг, ЛП (а) норма	7 (16,3)	10 (20,4)		
	ХС ЛПНП не достиг, VEGF не норма	1 (2,3)	3 (6,1)		
	ХС ЛПНП не достиг, VEGF норма	35 (81,4)	33 (67,3)		
ХС ЛПНП и TGF	ХС ЛПНП не достиг, ЛП (а) не норма	6 (14,0)	7 (14,3)	0,11	
	ХС ЛПНП не достиг, ЛП (а) норма	1 (2,3)	6 (12,2)		
	ХС ЛПНП не достиг, TGF не норма	15 (34,9)	22 (44,9)		
	ХС ЛПНП не достиг, TGF норма	21 (48,8)	14 (28,6)		
ЛП (а) и VEGF (более/менее 18 мг/дл)	ЛП (а) \geq 18 мг/дл, VEGF не норма	1 (2,3)	2 (4,1)	<0,001	0,65
	ЛП (а) \geq 18 мг/дл, VEGF норма	6 (14,0)	24 (49,0)		<0,001
	ЛП (а) < 18 мг/дл, VEGF не норма	0	4 (8,2)		0,05
	ЛП (а) < 18 мг/дл, VEGF норма	36 (83,7)	19 (38,8)		<0,001
ЛП (а) и VEGF (норма / не норма)	ЛП (а) не норма, VEGF не норма	1 (2,3)	2 (4,1)	0,010	1,00
	ЛП (а) не норма, VEGF норма	5 (11,6)	16 (32,7)		0,05
	ЛП (а) норма, VEGF не норма	0	4 (8,2)		0,22
	ЛП (а) норма, VEGF норма	37 (86,0)	27 (55,1)		0,005
ЛП (а) и TGF- β (более/менее 18 мг/дл)	ЛП (а) \geq 18 мг/дл, TGF не норма	4 (9,3)	17 (34,7)	0,003	0,02
	ЛП (а) < 18 мг/дл, TGF норма	3 (7,0)	9 (18,4)		0,42
	ЛП (а) \geq 18 мг/дл, TGF не норма	17 (39,5)	12 (24,5)		0,48
	ЛП (а) < 18 мг/дл, TGF норма	19 (44,2)	11 (22,4)		0,03
ЛП (а) и TGF- β (норма / не норма)	ЛП (а) не норма, TGF- β не норма	4 (9,3)	9 (18,4)	0,031	0,85
	ЛП (а) не норма, TGF- β норма	2 (4,7)	9 (18,4)		0,17
	ЛП (а) норма, TGF- β не норма	17 (39,5)	20 (40,8)		1,00
	ЛП (а) норма, TGF- β норма	20 (46,5)	11 (22,4)		0,05

Комбинации показателей		Без рестеноза n=43	Рестеноз n=49	p-value *	post hoc
VEGF и TGF-β	VEGF не норма, TGF не норма	0	3 (6,1)	0,21	
	VEGF не норма, TGF норма	1 (2,3)	3 (6,1)		
	VEGF норма, TGF не норма	21 (48,8)	26 (53,1)		
	VEGF норма, TGF норма	21 (48,8)	17 (34,7)		
Примечание – * – применялся критерий χ^2 ; для выявления ячеек таблицы, давших неслучайный вклад в статистику критерия, рассчитывали согласованные стандартизованные остатки Хабермана с поправкой Беньямини – Хохберга (post hoc).					

При анализе показателей пациентов с рестенозом по сравнению с пациентами без рестеноза выявлено, что уровень ЛП (а) выше 30 мг/дл статистически значимо чаще встречался даже при достижении целевых значений ХС ЛПНП: 10,2 % (n=5) против 0 % (p=0,03).

При анализе распределения ЛП (а) относительно уровня 18 мг/дл было выявлено, что при рестенозе статистически значимо чаще встречались пациенты с показателем ЛП (а) 18 мг/дл и выше независимо от достижения целевых значений ХС ЛПНП: уровень ЛП (а) 18 мг/дл и выше при достижении целевого уровня ХС ЛПНП встречался у 14,3 % (n=7) пациентов с рестенозом против 0 % у пациентов без рестеноза (p=0,04). Концентрация ЛП (а) 18 мг/дл и выше при недостигнутом целевом уровне ХС ЛПНП была зарегистрирована у 38,8 % (n=19) пациентов с рестенозом против 16,3 % (n=7) пациентов без рестеноза (p=0,05).

В группе пациентов с рестенозом статистически значимо реже встречались пациенты, у которых уровни ЛП (а) и VEGF одновременно были в пределах нормы: 55,1 % (n=27) против 86,0 % (n=37) у пациентов без рестеноза (p=0,005). При этом в группе с рестенозом чаще встречались пациенты с уровнем ЛП (а) 30 мг/дл и выше даже при VEGF в пределах нормативных значений: 32,7 % (n=16) против 11,6 % (n=5) (p=0,05).

При анализе распределения ЛП (а) относительно уровня 18 мг/дл было выявлено, что рестеноз ассоциирован с превышением любого из показателей:

ЛП (а) и VEGF. Уровень ЛП (а) 18 мг/дл и выше при VEGF в пределах нормы встречался у 49,0% (n=24) пациентов с рестенозом против 14,0% (n=6) пациентов без рестеноза ($p < 0,001$). При этом превышение нормального уровня VEGF при ЛП (а) менее 18 мг/дл также ассоциировано с рестенозом: такая комбинация показателей встречалась у 8,2% (n=4) пациентов с рестенозом и отсутствовала в группе без рестеноза ($p = 0,05$).

При анализе TGF- β и ЛП (а) было выявлено, что нахождение в границах нормативных значений обоих показателей одновременно статистически значимо реже наблюдалось в группе пациентов с рестенозом по сравнению с пациентами без рестеноза: 22,4% (n=11) против 46,5% (n=20) ($p = 0,05$).

Анализ ЛП (а) относительно границы 18 мг/дл показал, что развитие рестеноза ассоциировано с превышением сразу обоих показателей, TGF- β и ЛП (а) (18 мг/дл и выше), которое отмечено у 34,7% (n=17) пациентов с рестенозом против 9,3% (n=4) в группе без рестеноза ($p = 0,02$).

3.3. Определение отношения шансов стабильного течения ишемической болезни сердца и прогрессирования атеросклероза с использованием исследуемых биомаркеров

Для расчета отношения шансов стабильного течения ИБС в зависимости от уровня ЛП (а), TGF- β и VEGF был использован логистический регрессионный анализ с определением ОШ и 95% ДИ. ОШ рассчитывалось как для категориальных показателей [ЛП (а) выше нормы / ниже нормы], так и для количественных [непосредственно ЛП (а)]. Для категориальных показателей ОШ показывает, во сколько раз шанс развития рестеноза выше при данном значении показателя, чем при противоположном. Для количественных показателей ОШ показывает, во сколько раз повышается шанс развития рестеноза при увеличении уровня ЛП (а) на каждые 10 мг/дл.

Было выявлено, что развитие рестеноза ассоциировано с большей продолжительностью ИБС (ОШ = 2,60 [95% ДИ 1,31-6,30] – с шагом увеличения

продолжительности 10 месяцев); стабильной ИБС (ОШ = 3,28 [95 % ДИ 1,26-8,52]); наличием у пациента ХБП 3а стадии (ОШ = 3,68 [95 % ДИ 1,22-11,15]); СД 2-го типа (ОШ = 5,0 [95 % ДИ 2,0-12,5]); уровнем ЛП (а) (ОШ = 1,30 [95 % ДИ 1,04-1,52] – при увеличении уровня ЛП (а) с шагом в 10 мг/дл); в том числе с уровнем ЛП (а) выше нормы (ОШ = 3,6 [95 % ДИ 1,2-10,1]) и при пороговом значении выше 18 мг/дл (ОШ = 5,90 [95 % ДИ 2,17-16,60]) (Рисунок 17).

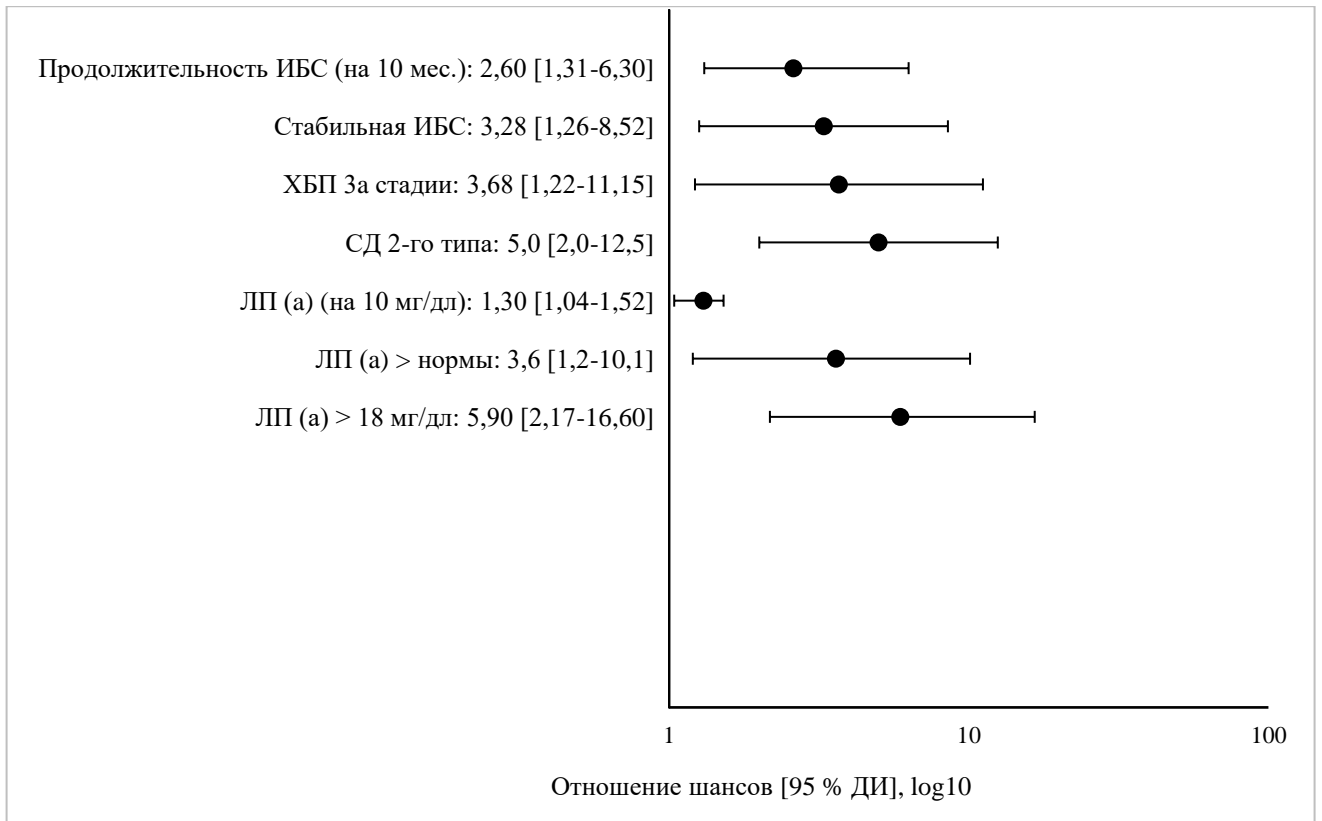


Рисунок 17 – ОШ развития рестеноза для отдельных показателей

Было выявлено, что уровень ЛП (а) выше нормативного ассоциирован с увеличением вероятности рестеноза даже при достижении целевых значений ХС ЛПНП (ОШ = 13,1 [95 % ДИ 1,0-246,1] – по сравнению с ЛП (а) в пределах до 30 мг/дл). При этом было выявлено, что рестеноз ассоциирован с уровнем ЛП (а) 18 мг/дл и выше как у пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП (ОШ = 23,30 [95 % ДИ 1,27-427,40]), так и у пациентов, не достигших целевого уровня (ОШ = 4,25 [95 % ДИ 1,50-11,70]), – по сравнению с пациентами с уровнем ЛП (а) менее 18 мг/дл (Рисунки 18, 19).

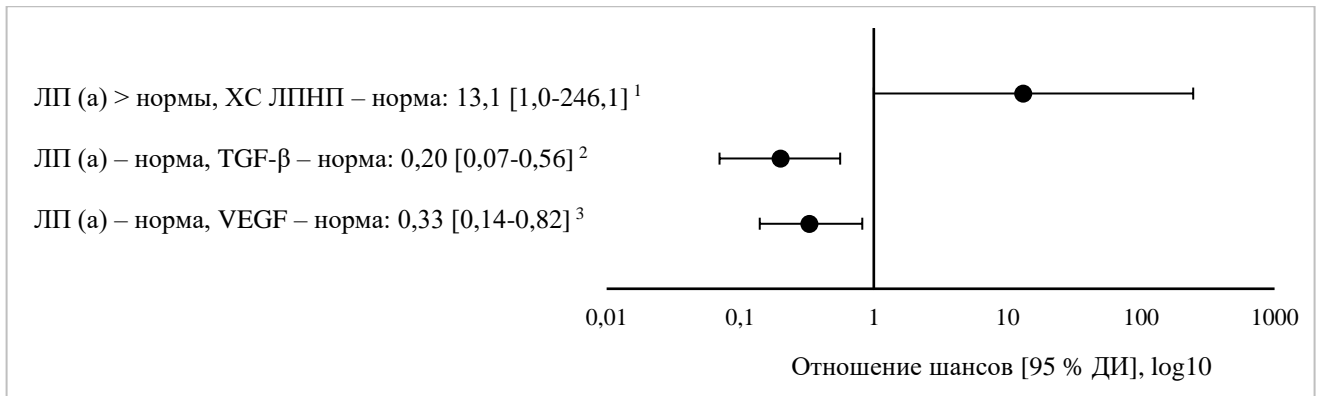


Рисунок 18 – ОШ развития рестеноза для комбинации показателей с ЛП (а) (до 30 мг/дл)

Примечание – ¹ – по сравнению с пациентами с ЛП (а) в пределах нормы; ² – по сравнению с пациентами с ЛП (а) и VEGF в пределах нормы; ³ – по сравнению с пациентами с ЛП (а) и TGF-β в пределах нормы.

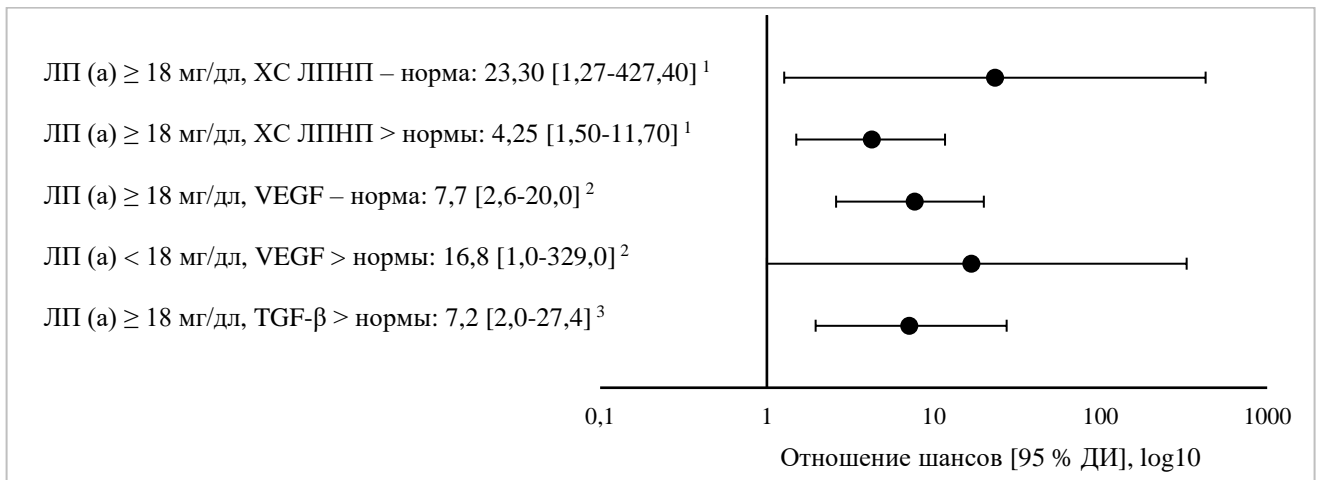


Рисунок 19 – ОШ развития рестеноза для комбинации показателей с ЛП (а) (относительно 18 мг/дл)

Примечание – ¹ – по сравнению с пациентами с ЛП (а) < 18 мг/дл; ² – по сравнению с пациентами с ЛП (а) < 18 мг/дл и VEGF в пределах нормы; ³ – по сравнению с пациентами с ЛП (а) < 18 мг/дл и TGF-β в пределах нормы.

При анализе уровней TGF-β и ЛП (а) было выявлено, что нахождение в границах нормативных значений обоих указанных показателей одновременно является протективным фактором относительно развития рестеноза (ОШ = 0,20 [95% ДИ 0,07-0,56] – по сравнению с любыми другими комбинациями указанных показателей). Также было выявлено, что вероятность рестеноза увеличивается при одновременном повышении уровня ЛП (а) до 18 мг/дл и выше и TGF-β выше нормативного (ОШ = 7,2 [95% ДИ 2,0-27,4]).

Относительно сочетания ЛП (а) и VEGF было выявлено, что нахождение в пределах нормы обоих показателей является протективным фактором развития рестеноза (ОШ = 0,33 [95 % ДИ 0,14-0,82] – по сравнению с любыми другими комбинациями указанных показателей). При этом развитие рестеноза ассоциировано с повышенным уровнем любого из двух показателей: как увеличением концентрации ЛП (а) до 18 мг/дл и более при VEGF в пределах нормы (ОШ = 7,7 [95 % ДИ 2,6-20,0]), так и увеличением уровня VEGF выше нормативного при ЛП (а) ниже 18 мг/дл (ОШ = 16,8 [95 % ДИ 1,0-329,0]).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты диссертационного исследования сходны с данными, полученными в крупных рандомизированных исследованиях. Полученные из ЭМК Липецкой области и проанализированные с помощью аналитического сервиса с СППВР данные характеризуют качество и организацию медицинской помощи пациентам после выписки из стационара по поводу ССС через ряд показателей: частота проверки уровня ХС ЛПНП в течение 6 месяцев наблюдения составила 27,7% (187 пациентов), за весь период наблюдения в течение 12 месяцев – 29,4% (198 пациентов); частота посещений специалиста со взятием под ДН за весь период наблюдения – 45,5% (307 пациентов); 453 пациента (71,0%) получают высокоинтенсивную липидснижающую терапию; целевого уровня ХС ЛПНП на стандартной ГЛТ достигли 15,7% пациентов. Полученные данные о периодичности исследования и достижении целевого уровня ХС ЛПНП соответствуют результатам других работ. М. В. Ежов и соавт. (2023) в ходе ретроспективного анализа 12 918 историй болезни стационарных и амбулаторных пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) в четырех крупных городах России за 2015-2021 гг. показали, что уровень ХС ЛПНП был оценен у 52,2% пациентов. Половина пациентов не получала ГЛТ. Комбинированную терапию получали 0,07% пациентов. Достигли уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л 12,5% пациентов, менее 1,4 ммоль/л – 5% пациентов. При этом стоит отметить, что целевым считали уровень менее 1,8 ммоль/л, так как более строгий уровень ХС ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л) был принят в 2020 г., в анализ же включались истории болезни за 2015-2021 гг. [38]. Согласно проведенному О. М. Драпкиной и соавт. (2021) в 38 субъектах РФ исследованию практики амбулаторного наблюдения пациентов с ИБС, уровень ХС ЛПНП был оценен всего у 12% пациентов со стабильной ИБС. Среди пациентов с известным липидным профилем только 57,87% достигли целевого уровня ХС ЛПНП [31]. После принятия новых клинических рекомендаций по лечению дислипидемий,

как показало исследование реальной клинической практики, в странах Европейского союза достигли целевого уровня ХС ЛПНП лишь 20,7% пациентов, имеющих АССЗ, у 6,2% уровень ХС ЛПНП был неизвестен [164]. Ранее проведенные исследования показали, что менее 18% пациентов очень высокого риска достигали целевого уровня ХС ЛПНП [88].

Мониторинг уровня ХС ЛПНП и эффективное использование стратегий ГЛТ для достижения целевых значений у пациентов с крайне высоким сердечно-сосудистым риском представляют собой перспективные подходы для повышения качества медицинской помощи и снижения числа как первичных, так и повторных ССО. Аналитика больших данных, собранных в условиях клинической практики в ЭМК, может помочь в планировании клинических исследований, определении клинических конечных точек, достижении качественных результатов и оптимизации процессов принятия решений, а также способствовать контролю целевых показателей лечения [139]. Так, в исследовании BETTER CARE-HF продемонстрировано, что предупреждение врача о наличии у пациента сердечной недостаточности ведет к увеличению числа случаев назначения терапии согласно клиническим рекомендациям и, как следствие, к снижению частоты госпитализаций в отличие от повседневной практики [75]. В другом исследовании по оценке данных клинической практики продемонстрировано, что применение терапии, которая не соответствует клиническим рекомендациям, приводит к увеличению числа клинически значимых ССО у пациентов из группы вторичной профилактики [126]. Также отмечаются случаи отсутствия назначения адекватной терапии пациентам в группе вторичной профилактики. Цифровые инструменты, интегрированные в медицинские информационные системы, помогают снизить вероятность ошибок при назначении лекарств. В целом использование больших данных и продвинутой аналитики может кардинально изменить подход к управлению БСК, повысить эффективность лечения и вовлечь пациентов в процесс лечения через доступ к информации в ЭМК.

В ходе второго этапа диссертационного исследования установлено, что развитие рестеноза внутри стента ассоциировано с продолжительным

течением ИБС, стабильными формами ИБС, ХБП 3а стадии и СД 2-го типа, повышенным уровнем ЛП (а), в том числе с превышением уровня ЛП (а) до 30 мг/дл и более независимо от достижения целевого уровня ХС ЛПНП – менее 1,4 ммоль/л. Стент (и его характеристики: диаметр, длина, материал и т. д.) является всего лишь внешней (механической) причиной. В мировом медицинском сообществе среди специалистов по интервенционной кардиологии до настоящего времени существует несколько мнений о влиянии лекарственного покрытия на прогрессирование ИБС. Согласно данным F. Pelliccìa и соавт. (2023), частота рестеноза внутри стента снизилась с 30 % через 6 месяцев при использовании BMS до 7 % через 4 года при использовании DES, что актуально в абсолютном выражении из-за размеров популяции [103]. Очень важным аспектом – в дополнение к типу использованных стентов – является необходимость учитывать наличие коморбидной патологии и индивидуальные анатомические особенности сосудов, что продемонстрировано в исследовании M. Gaudry и соавт. (2016) [56]. В практической медицине продолжают применяться стенты различных типов, отличающиеся по диаметру, длине, материалу, наличию или отсутствию лекарственного покрытия разных видов. Любое крупное рандомизированное исследование ставит перед собой задачу не только изучить внешнюю (механическую) причину возникновения рестеноза, но исследовать и внутренние с выявлением клинико-функциональных предикторов прогрессирования ИБС при рентгенэндоваскулярном вмешательстве. Так, масштабное (10 004 пациента) исследование рестеноза после ЧКВ с использованием BMS или DES первого или второго поколения в двух центрах Мюнхена (Германия) продемонстрировало, что использование DES первого поколения по сравнению с BMS (ОШ 0,35; 95 % ДИ 0,31-0,39) и DES второго поколения по сравнению с DES первого поколения (ОШ 0,67; 95 % ДИ 0,58-0,77) – независимый предиктор более низкой частоты рестеноза [7]. В этом же исследовании перенесенное аортокоронарное шунтирование (ОР 1,38; 95 % ДИ 1,20-1,58) было независимо связано с рестенозом и ассоциировалось с более продолжительным течением и со стабильными формами ИБС. В нашем исследовании установлена связь

рестеноза в ранние сроки после ЧКВ с имплантацией BMS. В группе с рестенозом доля пациентов со стентом BMS составила 79,59 % (n=39) vs 44,19 % (n=19) в группе без рестеноза ($p < 0,001$).

Металлический каркас стента препятствует эластической отдаче сосуда, но не препятствует развитию тромбоза, воспаления и гиперплазии неоинтимы [4]. Нарушение целостности атеросклеротической бляшки и эндотелия сосуда, возникающее во время ЧКВ, запускает комплексный воспалительный и репаративный процесс, который при чрезмерном развитии может приводить к разрастанию неоинтимы и в последующем к рестенозу стента [107]. G. Nakazawa и соавт. (2009) проанализировали результаты аутопсий из регистра CVPath (Gaithersburg, Maryland), сравнив 66 поражений стентов, покрытых сиролимусом, с 77 рестенозами после имплантации BMS [129]. Большое количество липидов в пенистых клетках (макрофагах) чаще обнаруживалось в стентах, покрытых сиролимусом, по сравнению со стентами без него (35 % против 10 %; $p < 0,001$), что свидетельствует о развитии неоатеросклероза. T. Yonetsu и соавт. (2012) в ретроспективном исследовании с использованием оптико-когерентной томографии регистрировали в одномерном анализе достоверно значимые факторы, которые влияли на формирование неоатеросклероза: срок после имплантации стента более 48 месяцев, DES, возраст старше 65 лет, наличие вредных привычек (курение), хроническая почечная недостаточность [134]. Во многих рандомизированных исследованиях предикторы рестеноза делятся на внешние (повреждение сосуда извне) и внутренние (реакция сосудистой стенки, ответом которой является воспаление и тромбообразование с последующей пролиферацией); подчеркивается связь с продолжительным течением и стабильными формами ИБС [1]. Исследования различных стратифицированных групп пациентов H. Zhang и соавт. (2023) демонстрируют, что прогрессирование заболевания чаще наблюдается у тех, кто имеет длительный анамнез ИБС, несмотря на успешные интервенции [76]. A. Sakamoto и соавт. (2021) в своем обзоре отмечают факторы, связанные с пациентом: это СД и ХБП [133]. Кроме того, появились доказательства, предполагающие, что хроническое воспаление

и/или эндотелиальная дисфункция побуждают к позднему образованию неоатеросклероза внутри как BMS, так и DES, что может быть важным механизмом не только поздней фазы рестеноза внутри стента, но и тромбоза [18]. Агрессивное течение атеросклероза у пациентов с СД связано с повышенной активностью воспалительных процессов. Выраженность пролиферативных процессов у больных СД может быть настолько интенсивной, что с ними не может справиться даже мощный цитостатический препарат. Кроме того, многие авторы отмечают, что главным недостатком DES, лимитирующим их отдаленную клиническую эффективность, являются локальная воспалительная и аллергическая реакции, которые могут в значительной степени подавить антипролиферативный эффект лекарственного покрытия [41].

Как было отмечено ранее, структура коморбидной патологии и ее влияние на риск развития рестеноза представляют большой научно-практический интерес. Известно, что повышенные показатели ИМТ связаны с риском развития рестеноза у больных с ожирением [36]. Значимые результаты, свидетельствующие о влиянии COVID-19 на риск развития осложнений, получены в ходе многоцентрового исследования, согласно которому пациенты, перенесшие реваскуляризацию миокарда в прошлом, имели более высокий риск рестеноза стента на фоне новой коронавирусной инфекции из-за чрезмерной гиперплазии неоинтимы, гиперкоагуляции, усиления воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции [144]. Полученные данные были частично сопоставимы с результатами исследования, проведенного в Шандунском университете традиционной китайской медицины: помимо СД 2-го типа, АГ, согласно одно- и многомерному регрессионному анализу факторов риска развития рестеноза внутри стента, авторы указали на влияние семейного анамнеза ИБС, курения, употребления алкоголя, отказа от приема ацетилсалициловой кислоты, кальцинированных поражений, трех и более имплантированных стентов, длины стента 30 мм и более, диаметра стента менее 3 мм и тандемного стентирования [145]. Сахарный диабет, гиперхолестеринемия, степень тяжести коронарного атеросклероза, а также количество одновременно имплантированных стентов

установлены в качестве предикторов рестеноза стента в исследовании Д. В. Шамеса (2019) [51].

В настоящее время уделяют пристальное внимание высокоинтенсивной липидснижающей терапии. В данном исследовании не применялся персонализированный подход к пациентам с целью достижения целевых значений липидного профиля. В соответствии с клиническими рекомендациями (2023) для всех пациентов с нарушениями липидного обмена рекомендована разработка индивидуального плана реабилитационных мероприятий, включающего в себя рекомендации по достижению целевого уровня ХС ЛПНП, повышению приверженности лечению, питанию и физической активности, контролю веса [26]. Согласно исследованию D. Niță и соавт. (2021), больший диаметр стента и использование статинов положительно влияют на риск рестеноза стента в первый год после его имплантации [150]. Системную терапию статинами следует рассматривать у всех пациентов с СД, получающих интервенционное лечение, чтобы снизить риск рестеноза стента, особенно у пациентов из группы высокого риска.

В отношении ЛП (а) за несколько десятилетий написано множество работ, проведено достаточно исследований влияния данного фактора на прогрессирование атеросклероза [17, 20, 121]. Уровень ЛП (а) в основном определяется генетически (геном *LPA*), в целом остается стабильными на протяжении жизни и не подвержен значительному влиянию факторов образа жизни (курение, питание, физическая активность и т. д.). Поэтому измерения уровня ЛП (а) один раз в жизни обычно достаточно для большинства людей [59, 113]. В нашем исследовании установлено, что повышенный уровень ЛП (а): 30 мг/дл и более (ОШ = 1,30 [95 % ДИ 1,04-1,52], при увеличении уровня ЛП (а) с шагом в 10 мг/дл) – независимо от достижения целевого уровня ХС ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л) ассоциирован с развитием рестеноза внутри стента в ранние сроки после ЧКВ (3 месяца). В исследовании 1457 пациентов с ОКС в анамнезе [(54,8 ± 13) лет, 86 % мужчин] и 2090 мужчин без ССЗ увеличение уровня ЛП (а) с таким же шагом 10 мг/дл на 4 % повышало вероятность развития ОКС у молодых пациентов (младше 45 лет) и на 2 % – у лиц

среднего возраста (45-60 лет). С учетом классических факторов риска взаимосвязь между повышением уровня ЛП (а) более 50 мг/дл и развитием ОКС сохранялась с ОР 2,9 (95% ДИ 1,7-4,6) среди молодых пациентов и 2,1 (95% ДИ 1,4-3,2) среди участников среднего возраста, однако отсутствовала у пациентов старшего возраста (старше 60 лет) (ОР 1,31; 95% ДИ 0,8-2,4). По-видимому, повышенный уровень ЛП (а) устойчиво является независимым фактором прогрессирования атеросклероза и риска развития ОКС [99]. В одном из последних проспективных исследований, опубликованных весной 2025 г., было продемонстрировано, что более высокие уровни ЛП (а) ассоциируются со значительно более высоким риском АССЗ и смертности от всех причин [154]. В метаанализе с участием 29 069 пациентов частота ССЗ на 1000 человек в год составила: ОШ = 80,0 (95% ДИ 75,3-84,9) среди людей с уровнем ЛП (а), равным или превышающим 50 мг/дл, и ОШ = 55,3 (95% ДИ 53,4-57,3) для людей с уровнем ЛП (а), равным или меньшим 15 мг/дл [скорректированное отношение рисков 1,35 (95% ДИ 1,11-1,66)] [70]. Уровень ЛП (а) однозначно влияет на темп развития атеросклероза, тем самым – на развитие рестеноза стента, чему есть многочисленные подтверждения [67, 142, 158]. В одном исследовании спустя год после выполнения имплантации стента рестеноз, по данным повторной коронарографии, обнаружили у 38 (35%) из 109 пациентов. Концентрация ЛП (а) в группе рестеноза – $(30,5 \pm 23,9)$ мг/дл была статистически значимо выше, чем в группе без него: $(16,9 \pm 11,1)$ мг/дл ($p < 0,01$), тогда как значения других липидов были сопоставимыми [102]. ЛП (а) стимулирует пролиферацию ГМК, способствует увеличению их количества в сосудистой стенке, что может привести к утолщению сосудов и развитию атеросклероза.

Также высокая концентрация ЛП (а) в плазме крови является установленным независимым фактором риска, который может влиять на активацию TGF- β 1, опосредованную плазмином. Считается, что как ЛП (а), так и TGF- β 1 влияют на экспрессию молекул клеточной адгезии, которые участвуют в процессе атерогенеза. В исследовании N. Bogavac-Stanojevic и соавт. (2003) уровни ЛП (а) и TGF- β 1 у пациентов с ИБС были достоверно выше, чем у здоровых лиц

контрольной группы ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно), но значимой корреляции между значениями TGF- $\beta 1$ и ЛП (а) обнаружено не было [74]. TGF- $\beta 1$ – это многофункциональный пептид, который контролирует пролиферацию, дифференцировку и другие функции многих типов клеток и играет двойную регулируемую роль в иммунном ответе и клеточном развитии. Понижение уровня TGF- $\beta 1$ может приводить к снижению экспрессии гена синтетазы оксида азота. Нарушение синтеза оксида азота приводит к нарушению баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией, что ухудшает способность сосудистой стенки расслабляться. В результате происходит увеличение активности фиброзных процессов, вновь – утолщение сосудистой стенки. TGF- $\beta 1$ может снижать атерогенез, подавляя пролиферацию ГМК, способствовать чрезмерному накоплению внеклеточного матрикса, что неблагоприятно сказывается на поврежденных стенках сосудов. Однозначные заключения на сегодняшний день отсутствуют. Указанные процессы только подчеркивают важность ЛП (а) и TGF- $\beta 1$ в патогенезе атеросклероза и ССЗ в целом. Предположение о защитной роли TGF- $\beta 1$ в отношении КА было выдвинуто в рамках гипотезы «защитных цитокинов» [123]. С другой стороны, в исследовании, изучающем связь между TGF- $\beta 1$ и ИБС, было обнаружено, что чем тяжелее протекает ИБС, тем выше уровень активного TGF- $\beta 1$ [170]. При ОИМ уровень TGF- $\beta 1$ в сыворотке крови был значительно выше, чем при стабильной стенокардии и нестабильной стенокардии ($p < 0,05$), в то время как при стабильной стенокардии и нестабильной стенокардии не было заметной разницы между уровнями TGF- $\beta 1$ ($p > 0,05$) [149]. TGF- $\beta 1$ играет ключевую роль в патогенезе заживления инфарктов, ремоделирования сердца и интерстициального фиброза. Можно предположить, что уровень TGF- $\beta 1$ обратно пропорционален развитию и тяжести ИБС. Другое исследование показало, что высокий уровень TGF- β в плазме значительно улучшает прогноз с точки зрения выживаемости без ССЗ и выживаемости без коронарных вмешательств по сравнению с группой с низким уровнем TGF- β (оба показателя $p < 0,05$); это позволяет предположить, что уровень TGF- β в плазме потенциально может иметь большое прогностическое значение

для пациентов с ИБС [137]. Одно из первых сообщений о клиническом исследовании, которое может служить дополнительным доказательством защитной роли TGF- β 1 при ИБС, было опубликовано в 2002 г. I. Os и соавт. описали, что роль TGF- β 1 обратно пропорциональна молекуле клеточной адгезии-1 у женщин в постменопаузе с ИБС и одновременно при значительном стенозе (более чем на 50% просвета) одного коронарного сосуда: уровень активного TGF- β 1 у них был значительно выше, чем у пациентов с поражением двух или более сосудов. Предоставив результаты *in vivo*, авторы доказали возможность защитной роли TGF- β 1 [163]. По результатам настоящего исследования сочетание двух комбинаций: TGF- β и ЛП (а), ЛП (а) и VEGF в границах нормативных значений указанных показателей одновременно – является протективным фактором развития рестеноза (ОШ = 0,20 [95 % ДИ 0,07-0,56] и ОШ = 0,33 [95 % ДИ 0,14-0,82] соответственно).

Прогрессирование ИБС непосредственно связано с увеличением потребности тканей в кислороде. В свою очередь прорастание сосудов возникает из-за увеличения потребности тканей в кислороде, что приводит к выработке VEGF, факторов роста фибробластов и других проангиогенных веществ. Фактор роста эндотелия сосудов активирует рецепторы на поверхности эндотелия, что приводит к локальной релаксации сосудов, разрушению связей между эндотелиоцитами, отделению перицитов и разрушению базальной мембраны [53]. Затем происходит миграция клеток эндотелия и удлинение формирующегося сосудистого ростка. Экспериментальные исследования доказали важную роль VEGF и TGF- β 1 в формировании неоинтимы и развитии рестеноза [143]. Оба механизма признаны значимыми в процессе развития атеросклероза, но сочетание этих факторов при прогрессировании атеросклероза с формированием рестеноза стента изучено мало.

В рамках наблюдения развитие рестеноза в стенте отмечалось уже на границе ЛП (а) 18 мг/дл и выше. В исследовании с участием 483 пациентов, наблюдавшихся в течение трех лет после выполнения у них успешного стентирования, было продемонстрировано, что уровень ЛП (а) выше 25 мг/дл

значимо связан с возвратом клинических симптомов и прогрессированием атеросклероза до значимого поражения [62]. В мировой литературе приводятся различные референсные значения ЛП (а). Его содержание в крови варьирует в широких пределах, различаясь в популяции в 1000 раз – от 0,1 до 300 мг/дл. Для концентрации ЛП (а) характерно неправильное распределение со смещением в сторону более низких значений без половых различий. В европейской популяции медиана ЛП (а) составляет 12 мг/дл (интерквартильный размах 5-32 мг/дл) [68]. В российской популяции концентрация ЛП (а) составляет в среднем 16 мг/дл (5-44 мг/дл) у мужчин, 16 мг/дл (6-48 мг/дл) – у женщин [115]. Уровень ЛП (а) более 25 мг/дл встречается примерно у 30% представителей европеоидной расы [166]. Возможно, референсные значения должны быть различными при первичной и вторичной профилактике ССО.

Необходимы дальнейшие исследования по оценке чувствительности и специфичности диагностических маркеров развития неблагоприятных исходов АССЗ. Важно обратить внимание на необходимость определения уровней TGF- β , ЛП (а) и VEGF у пациентов, которым планируется коронарная ангиопластика. Это может значительно помочь в оценке риска возникновения различных коронарных осложнений в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для современной медицинской науки проблема прогрессирования атеросклероза КА после ЧКВ представляет серьезную проблему, так как количество больных с ИБС, подвергающихся эндоваскулярной реваскуляризации, возрастает, а прогноз после вмешательства остаётся неблагоприятным [79, 152, 169]. Рестеноз стента сопровождается развитием жизнеугрожающих сердечно-сосудистых событий, таких как возврат стенокардии, инфаркт миокарда, необходимость повторной реваскуляризации и госпитализации [51, 136]. Велика социальная значимость сосудистых осложнений и значительны экономические затраты в сфере здравоохранения в связи с частой инвалидизацией, снижением трудоспособности и высокой смертностью пациентов [22, 48].

Сочетание ИБС с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и хронической болезнью почек (ХБП) утяжеляет течение основного заболевания и усугубляет неблагоприятный прогноз пациентов после ЧКВ [34, 127, 155]. Патологические процессы развития атеросклероза усиливаются при нарастании тяжести коморбидной патологии [17, 20, 51]. При прогрессировании атеросклероза КА после стентирования характерны следующие патогенетические механизмы: эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, нейрогуморальная активация, нарушение структурно-функционального состояния внеклеточного матрикса, неоинтимальная гиперплазия и неоатеросклероз [9, 18, 40, 96, 124]. Актуально изучение биомаркеров, участвующих в патологических процессах развития рестеноза, так как особенности раннего течения сосудистого осложнения (через 3 месяца после ЧКВ), а также влияние ЛП (а), TGF и VEGF на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при этой патологии являются малоизученной проблемой кардиологии [20, 37, 67, 100, 160].

В работе изучены предикторные возможности биомаркера атерогенеза ЛП (а), биомаркера фиброза и иммунного воспаления TGF- β , биомаркера

неоангиогенеза VEGF для прогрессирования атеросклероза КА у больных ИБС после ЧКВ [114, 122, 143, 165]. Представлены материалы обследования 674 пациентов на ретроспективном этапе (анализ электронных медицинских карт с использованием аналитического сервиса с СППВР) и 92 пациентов на проспективном этапе. Пациенты проспективного исследования были разделены на 2 группы по наличию рестеноза стента через 3 месяца после ЧКВ: 1-ю группу составили 49 больных с рестенозом, 2-ю группу – 43 пациента без рестеноза. В исследование не включались лица, соответствующие критериям исключения (хроническая почечная недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, аутоиммунные заболевания, острые инфекционные процессы). Средний возраст пациентов составлял от 57 до 69 лет. Контрольную группу для лабораторных показателей составили 25 здоровых добровольцев.

На первом этапе работы проведён ретроспективный анализ данных 674 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в Липецкой области с использованием аналитического сервиса на базе СППВР [46]. Было установлено, что в реальной клинической практике мониторинг холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в течение 12 месяцев после выписки проведён лишь у 29,4% пациентов, под диспансерное наблюдение взято только 45,5% пациентов. Высокоинтенсивную статинотерапию при выписке получал 71,0% пациентов, однако через 8 недель наблюдения доля получавших высокоинтенсивную терапию снизилась до 65,3%. Целевого уровня ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л достигли лишь 15,7% пациентов, а недостижение целевого уровня на фоне высокоинтенсивной статинотерапии зафиксировано у 63,0% пациентов на сроке более 8 недель, что сопоставимо с данными европейского исследования SANTORINI (2023), в котором целевого уровня ХС ЛПНП достигли лишь 20,7% пациентов очень высокого риска [164]. Полученные данные свидетельствуют о системных проблемах в организации вторичной профилактики и демонстрируют высокий потенциал аналитического сервиса с СППВР для аудита качества медицинской помощи [42, 139].

На втором этапе проведено проспективное сравнительное исследование, в ходе которого изучены клинические и лабораторные предикторы прогрессирования атеросклероза КА. Установлено, что развитие рестеноза стента через 3 месяца после ЧКВ ассоциировано с большей продолжительностью ИБС (медиана 6,0 против 2,0 месяца, $p < 0,001$), наличием стабильной ИБС в анамнезе (42,9% против 18,6%, $p = 0,01$), ХБП 3а стадии (32,7% против 11,6%, $p = 0,02$) и СД 2-го типа (79,6% против 44,2%, $p < 0,001$). Статистически значимых различий по показателям артериальной гипертензии, пола и возраста между группами исследования не выявлено, что также соответствует данным крупных регистров [7, 102]. По данным логистического регрессионного анализа отношение шансов (ОШ) для СД 2-го типа составило 5,0 [95% ДИ 2,0-12,5], для ХБП 3а стадии – 3,68 [95% ДИ 1,22-11,15], для продолжительного течения стабильной ИБС – 3,28 [95% ДИ 1,26-8,52].

При изучении показателей липидного обмена выявлено, что уровень ЛП (а) в группе с рестенозом был статистически значимо выше, чем в группе без рестеноза: медиана 19,2 мг/дл против 5,1 мг/дл ($p < 0,001$). При пороговом значении ЛП (а) ≥ 30 мг/дл риск увеличивался на 30% на каждые 10 мг/дл (ОШ = 1,30 [95% ДИ 1,04-1,52]). Наиболее важным результатом исследования является то, что повышенный уровень ЛП (а) сохранял прогностическую значимость даже у пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л). В группе с рестенозом уровень ЛП (а) 30 мг/дл и более при достижении целевого уровня ХС ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л) ассоциирован с развитием рестеноза внутри стента в ранние сроки после ЧКВ (ОШ = 13,1 [95% ДИ 1,0-246,1]) – по сравнению с ЛП (а) в пределах до 30 мг/дл. Это подтверждает независимый атерогенный потенциал ЛП (а), не связанный с классическим липидным профилем, что соответствует современным представлениям о патофизиологической роли ЛП (а), реализуемой через три основных механизма: непосредственное влияние на прогрессирование атеросклероза, неспецифическое воспаление и атеротромбоз [114, 165].

При изучении сывороточных уровней TGF- β и VEGF установлено, что одновременное нахождение в пределах нормативных значений TGF- β и ЛП (а) является протективным фактором в отношении рестеноза (ОШ=0,20 [95% ДИ 0,07-0,56]), равно как и сочетание нормальных уровней ЛП (а) и VEGF (ОШ=0,33 [95% ДИ 0,14-0,82]). Полученные данные о двойной роли TGF- β согласуются с литературными сведениями, согласно которым TGF- β в зависимости от контекста и стадии заболевания может как ингибировать, так и стимулировать развитие атеросклероза [97, 122, 162]. По данным D. J. Grainger (2004), TGF- β способствует стабилизации атеросклеротических бляшек [97], в то время как в исследовании I. Toma и T. A. McCaffrey (2012) показана его роль в усилении воспалительных реакций и прогрессировании атеросклероза КА при определённых условиях [162]. Роль VEGF как ключевого звена в патогенезе атеросклероза и рестеноза также подтверждается многочисленными исследованиями, в которых VEGF стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, способствуя неоваскуляризации в атеросклеротических поражениях и усилению воспалительного ответа в сосудистой стенке [53, 157, 160]. Нарастание сывороточных уровней этих биомаркеров отражает усиление патофизиологических процессов атерогенеза, воспаления и неоангиогенеза, что способствует прогрессированию атеросклероза КА [40, 124, 143].

Важным наблюдением является определение пороговых значений биомаркеров для прогнозирования рестеноза. Показано, что уровень ЛП (а) ≥ 18 мг/дл является чувствительным порогом для выявления пациентов с высоким риском раннего рестеноза, что соответствует данным ряда авторов, указывающих на необходимость пересмотра референсных значений ЛП (а) для вторичной профилактики [62, 94, 112]. Комбинация ЛП (а) с TGF- β и VEGF позволяет уточнить прогноз и выделить пациентов с крайне высоким риском даже среди тех, у кого традиционные липидные показатели находятся в целевом диапазоне.

Для прогнозирования прогрессирования атеросклероза КА в ранние сроки после ЧКВ могут быть использованы следующие клинические и лабораторные предикторы: длительный анамнез стабильной ИБС, наличие СД 2-го типа,

наличие ХБП 3а стадии, повышенный уровень ЛП (а) (≥ 30 мг/дл), а также дисбаланс TGF- β и VEGF. Разработанные подходы позволяют практикующим врачам использовать предикторное значение ранних биомаркеров сосудистых нарушений для персонифицированного подхода к ведению пациентов после ЧКВ. Внедрение аналитического сервиса на базе СППВР, использованное на первом этапе работы, показало высокую эффективность как инструмента аудита качества медицинской помощи, выявления «узких мест» вторичной профилактики и обоснования управленческих решений по усилению диспансерного наблюдения [42, 139]. Пациентов с ИБС после ЧКВ, имеющих выявленные факторы риска (длительный анамнез ИБС, СД 2-го типа, ХБП 3а стадии, повышенный уровень ЛП (а) и/или дисбаланс TGF- β и VEGF), необходимо направлять к кардиологу для уточнения, коррекции и индивидуализации схемы медикаментозного лечения, а также для организации профилактических мероприятий. Кроме того, на этапе планируемой или выполненной реваскуляризации миокарда обязательным диагностическим исследованием является проведение обзорной селективной коронарографии с оценкой состояния всех коронарных бассейнов.

В диссертационной работе содержится решение актуальной научной задачи – определение прогностической значимости клинических (длительность ИБС, СД 2-го типа, ХБП 3а стадии) и лабораторных (ЛП (а), TGF- β , VEGF) маркеров неблагоприятного течения ИБС после ЧКВ. Полученные результаты имеют существенное значение для кардиологии, позволяя перейти от унифицированного подхода к персонализированному ведению пациентов после коронарной реваскуляризации, улучшить прогноз и снизить частоту повторных госпитализаций и сердечно-сосудистых осложнений.

ВЫВОДЫ

1. У большинства пациентов с ОКС в Липецкой области отмечено недостижение целевых уровней ХС ЛПНП через 6-8 недель после ЧКВ на фоне высокоинтенсивной ГЛТ. Использование аналитического сервиса на базе СППВР и данных ЭМК способствовало более эффективному мониторингу и повышению качества терапии.

2. Продолжительное течение стабильной ИБС (ОШ = 3,28 [95 % ДИ 1,26-8,52]), наличие у пациента ХБП 3а стадии (ОШ = 3,68 [95 % ДИ 1,22-11,15]), СД 2-го типа (ОШ = 5,0 [95 % ДИ 2,0-12,5]) независимо от достижения целевого уровня ХС ЛПНП менее 1,4 ммоль/л являются достоверно значимыми факторами развития рестеноза внутри стента в ранние сроки после ЧКВ.

3. Повышенный уровень ЛП (а) (≥ 30 мг/дл) ассоциирован с прогрессированием атеросклероза в коронарных артериях в ранние сроки после ЧКВ (ОШ = 13,1 [95 % ДИ 1,0-246,1]), в том числе у пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП (менее 1,4 ммоль/л).

4. Одновременное нахождение в границах нормативных значений двух пар показателей – TGF- β и ЛП (а), а также ЛП (а) и VEGF – является протективным фактором прогрессирования атеросклероза в КА (ОШ = 0,20 [95 % ДИ 0,07-0,56] и ОШ = 0,33 [95 % ДИ 0,14-0,82] соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для анализа больших данных и выявления групп риска среди пациентов с болезнями органов кровообращения в системе здравоохранения рекомендуется использовать аналитический сервис на базе СППВР.

2. У пациентов при плановом ЧКВ до и после процедуры необходимо учитывать длительный анамнез стабильной ИБС, а также наличие сопутствующих заболеваний: ХБП 3а стадии и СД 2-го типа. Это требуется для оценки риска раннего прогрессирования атеросклероза КА и своевременного назначения профилактических мероприятий по указанным сопутствующим заболеваниям.

3. Пациентам с ИБС, которым планируется ЧКВ, в клинической практике рекомендуется определять уровень ЛП (а) для выявления лиц с высоким риском развития рецидивирующей стенокардии напряжения в ранние сроки после вмешательства.

4. В рамках этапной реваскуляризации миокарда обязательным диагностическим этапом для всех пациентов является проведение обзорной селективной коронарографии с оценкой всех коронарных бассейнов.

5. В клинической практике пациентам с высоким уровнем ЛП (а), а также с ХБП 3а стадии и/или СД 2-го типа рекомендуется проведение первого контрольного визита через месяц после планового ЧКВ в рамках диспансерного наблюдения для раннего выявления прогрессирования ИБС.

6. В дополнение к определению уровня ЛП (а) пациентам после ЧКВ рекомендуется определять уровни трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) для оценки риска рестеноза стента на фоне прогрессирования атеросклероза.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным в дальнейших разработках является серийное исследование уровней TGF- β , ЛП (а) и VEGF. Полученные данные могут лечь в основу создания протоколов, которые предписывают более частые или целенаправленные контрольные обследования для пациентов из группы риска, что позволит наиболее точно определить алгоритм ведения пациентов с ИБС в соответствии с прогнозами.

Кроме того, в будущих работах необходимо проанализировать возможности внедрения передовых моделей оценки индивидуального риска, включая тестирование ЛП (а), из других стран, а также «оценочных карт» на уровне стран для измерения прогресса в соответствии с критериями безопасности, эффективности, рентабельности, организационными, этическими, правовыми и социальными критериями. Опыт тестирования ЛП (а) будет тщательно изучен и задокументирован для анализа в контексте более широких усилий по улучшению здоровья сердечно-сосудистой системы посредством сотрудничества с соответствующими национальными, европейскими и глобальными альянсами.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания

БСК – болезни системы кровообращения

ГЛТ – гиполипидемическая терапия

ГМК – гладкомышечные клетки

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ДН – диспансерное наблюдение

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КА – коронарные артерии

ЛЖ – левый желудочек

ЛП (а) – липопротеин (а)

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – отношение рисков

ОХ – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

РвС – рестеноз внутри сосуда

РМИС – региональная медицинская информационная система

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СКГ – селективная коронарография

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СППВР – система поддержки принятия врачебных решений

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССС – сердечно-сосудистое событие

ТГ – триглицериды

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХНИЗ – хронические неинфекционные заболевания

ХС – холестерин

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧТКА – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика

ЭКГ – электрокардиография

ЭМК – электронная медицинская карта

ЭхоКГ – эхокардиография

BMS – голометаллический стент (без лекарственного покрытия) (bare-metal stent)

DES – стент с лекарственным покрытием (drug-eluting stent)

NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association)

TGF- β – трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor- β)

TIMI – шкала «Оценка коронарного кровотока» (Thrombolysis in Myocardial Infarction)

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor)

VSMCs – гладкомышечные клетки сосудистой стенки (vascular smooth muscle cells)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальный рестеноз: прошлое, настоящее, будущее / К. А. Хохлов, К. Л. Козлов, Е. О. Лебедеико [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 34-41. doi: 10.33029/2309-1908-2023-11-1-34-41
2. Барбараш, О. Л. Пациент с ишемической болезнью сердца и мультифокальным атеросклерозом. Как оптимизировать прогноз? / О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап // Медицинский совет. – 2018. – № 16. – С. 32-38. doi: 10.21518/2079-701X-2018-16-32-38
3. Барбараш, О. Л. Управление риском развития ишемических событий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа / О. Л. Барбараш, В. В. Кашталап // Атеротромбоз. – 2020. – № 1. – С. 34-44. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-34-44
4. Березовская, Г. А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры / Г. А. Березовская, В. И. Ганюков, М. А. Карпенко // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 98, № 6. – С. 91-95.
5. Бойцов, С. А. Смертность и факторы риска развития неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз / С. А. Бойцов, А. Д. Деев, С. А. Шальнова // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 1. – С. 5-13. doi: 10.17116/terarkh20178915-13
6. Бойцов, С. А. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации / С. А. Бойцов, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 4-9. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000510
7. Второе поколение стентов с лекарственным покрытием. Коронарный стент с покрытием зотаролимус / И. В. Левицкий, А. Н. Самко, Е. В. Меркулов [и др.] // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2011. – № 3. – С. 17-21.

8. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Практические рекомендации / Ю. А. Карпов, В. В. Кухарчук, А. А. Лякишев [и др.] // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 3-33.

9. Дыгай, А. М. К вопросу об антипролиферативном покрытии коронарных стентов / А. М. Дыгай // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 22-29. doi: 10.21688/1681-3472-2018-2-22-29

10. Ежов, М. В. Трудности достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях реальной клинической практики / М. В. Ежов, У. В. Чубыкина, В. А. Дмитриев // Атеросклероз и дислипидемии. – 2023. – № 4. – С. 27-34. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0003

11. Жмуров, Д. В. Ишемическая болезнь сердца / Д. В. Жмуров, М. А. Парфентева, Ю. В. Семенова // Colloquium-journal. – 2020. – Т. 29, № 81. – С. 32-37. doi: 10.24412/2520-2480-2020-2981-32-37

12. Здоровоохранение в России. 2019 : статистический сборник / под ред. И. Н. Шаповал, С. Ю. Никитиной ; Росстат. – Москва, 2019. – С. 21, 24, 29. – ISBN 978-5-89476-470-2.

13. История развития и сравнительная оценка современных стентов для коронарных артерий / К. А. Смирнов, А. В. Бирюков, Р. Д. Иванченко [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2019. – Т. 23, № 1, прил. 1. – С. 9-17. doi: 10.21688-1681-3472-2019-1S-S9-S17

14. Кардиология : национальное руководство / под ред. Е. В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 796 с. – (Серия «Национальные руководства»). – ISBN 978-5-9704-2845-0.

15. Карпов, Ю. А. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : МИА, 2012. – 271 с. – ISBN 978-5-9986-0080-7.

16. Картографический анализ показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения населения Российской Федерации (2010-2019 гг.) / О. В. Шарапова, Д. И. Кича, Л. И. Герасимова [и др.] // Комплексные

проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 56-68. doi: 10.17802/2306-1278-2022-11-1-56-68

17. Клиническая и патофизиологическая роль липопротеина (а) в развитии атеросклероз-ассоциированных заболеваний / О. В. Цыганкова, К. И. Бондарева, Л. Д. Латынцева [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2020. – Т. 28, № 12. – С. 4-8.

18. Комков, А. А. Неоатеросклероз в стенке / А. А. Комков, В. П. Мазаев, С. В. Рязанова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 6. – С. 626-633. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-6-626-633

19. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р. Г. Оганов, И. Н. Денисов, В. И. Симаненков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 5-56. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56

20. Липопротеин(а), атеросклероз и сердечно-сосудистый риск / Е. А. Полякова, Ю. Ш. Халимов, Е. А. Баженова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2024. – Т. 20, № 5. – С. 559-565. doi: 10.20996/1819-6446-2024-3080

21. Максименко, А. В. Функции и состояние эндотелиального гликокаликса в норме и патологии / А. В. Максименко, А. Д. Турашев // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 2. – С. 4-17.

22. Мартынчик, С. А. Медико-экономическая оценка и обоснование технологий и программ бюджетирования стационарной помощи при ишемической болезни сердца (краткий обзор литературы) / С. А. Мартынчик, С. В. Филатенкова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2012. – № 2. – URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/395/30/> (дата обращения: 22.10.2025).

23. Меркулов, Е. В. Коронарная ангиография, вентрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах / Е. В. Меркулов, В. М. Миронов, А. Н. Самко. – Москва : Медиа Медика, 2011. – 99 с. – ISBN 978-5-905305-03-0.

24. Методические рекомендации по организации приоритизации пациентов в рамках диспансерного наблюдения / О. М. Драпкина, Л. Ю. Дроздова,

В. С. Фисенко [и др.]. – Москва : ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2022. – 42 с.

25. Мультиспиральная компьютерно-томографическая коронарография у больных хирургического профиля / под ред. В. Д. Федорова, Г. Г. Кармазановского. – Москва : Видар, 2010. – 154 с. – ISBN 978-5-88429-146-1.

26. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 / М. В. Ежов, В. В. Кухарчук, И. В. Сергиенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28, № 5. – С. 250-297. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471

27. Наумова, Л. А. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение / Л. А. Наумова, О. Н. Осипова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25301> (дата обращения: 22.10.2025).

28. Нефрологические аспекты острого коронарного синдрома / М. В. Баталина, В. А. Федюнина, В. А. Баталин [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 14-19.

29. Оганов, Р. Г. Стратегии профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Клиническая медицина. – 2012. – № 3. – С. 4-7.

30. Округин, С. А. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда»: эпидемиологический мониторинг острых коронарных катастроф / С. А. Округин, Е. А. Кужелева, А. А. Гарганеева // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 76-83. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-76-83

31. Организационные аспекты оценки качества диспансерного наблюдения пациентов с ишемической болезнью сердца стабильного течения участковыми врачами-терапевтами / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель, А. М. Калинина [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 9. – С. 6-16. doi: 10.17116/profmed2021240916

32. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / Российское

кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 251-310. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103

33. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 / О. Л. Барбараш, Д. В. Дупляков, Д. А. Затейщиков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 149-202. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449

34. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений / О. Л. Барбараш, М. И. Воевода, Г. Р. Галстян [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 4. – С. 83-91. doi: 10.15829/1560-4071-2019-4-83-91

35. Предикторы рестеноза коронарных артерий после их стентирования у женщин с ожирением / Н. Г. Веселовская, Г. А. Чумакова, Н. Н. Шенина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 9. – С. 31-36. doi: 10.15829/1560-4071-2014-9-31-36

36. Прогнозирование риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования у пациентов с ожирением / Н. Г. Веселовская, Г. А. Чумакова, А. В. Отт [и др.] // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 305-310.

37. Профилактика рестеноза у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства: возможный патогенетический подход / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. М. Лиля [и др.] // РМЖ. – 2019. – Т. 27, № 8-1. – С. 33-40.

38. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / Ю. В. Жернакова, Е. А. Железнова, И. Е. Чазова [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 10. – С. 14-22. doi: 10.26442/terarkh2018 90104-22

39. Результаты ретроспективного анализа выбора терапии при помощи сервиса поддержки принятия врачебных решений у пациентов с артериальной

гипертензией и фибрилляцией предсердий (ИНТЕЛЛЕКТ) / Д. В. Лосик, С. Н. Козлова, Ю. С. Кривошеев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 4406. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4406

40. Рестеноз стента: клиника, гемодинамические проявления, механизмы развития и возможности коррекции / Д. В. Шумаков, Г. Г. Шехян, Д. И. Зыбин [и др.] // Кардиологический вестник. – 2021. – Т. 16, № 1. – С. 20-27. doi: 10.17116/Cardiobulletin20211601120

41. Рестеноз: причины и механизмы развития при различных видах эндоваскулярного лечения / А. Н. Самко, Е. В. Меркулов, В. М. Власов [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – № 1. – С. 5-8.

42. Ретроспективный анализ назначений гиполипидемической и антитромботической терапии при помощи сервиса поддержки принятия врачебных решений на основе данных реальной клинической практики. «Исследование ИНТЕЛЛЕКТ-3» / К. С. Бенимецкая, С. И. Проваторов, М. В. Ежов [и др.] // Кардиология. – 2023. – Т. 63, № 11. – С. 46-56. doi: 10.18087/cardio.2023.11.n2555

43. Руководство по кардиологии [Текст] : в 4 т. / под ред. Е. И. Чазова. – Москва : Практика, 2014.

44. Савина, А. А. Динамика заболеваемости болезнями системы кровообращения взрослого населения Российской Федерации в 2007-2019 гг. / А. А. Савина, С. И. Фейгинова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2021. – Т. 67, № 2. – С. 1. doi: 10.21045/2071-5021-2021-67-2-1

45. Связь уровня циркулирующих CD45⁺-тромбоцитов с развитием рестеноза после имплантации пациентам с ИБС стентов с лекарственным покрытием / З. А. Габбасов, С. Г. Козлов, С. В. Бязрова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 10. – С. 528-532. doi: 10.1007/s10517-017-3653-x

46. Система Поддержки Принятия Врачебных Решений (СППВР) MedicVK : свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021664612 Российская Федерация : № 2021663766 : заявл. 06.09.2021 : опубл.

09.09.2021 / К. В. Армянов, А. А. Пенских ; заявитель Общество с ограниченной ответственностью «МедикБук».

47. Тураев, Ф. Ф. Современные методы визуализации в диагностике морфофункциональных изменений миокарда и коронарных артерий (обзор) / Ф. Ф. Тураев, М. Ф. Максудов // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2020. – № 2. – С. 35-46. doi: 10.26739/2181-0974-2020-2-5

48. Угроза демографического кадрового кризиса в России и пути его преодоления / И. А. Гундаров, В. И. Стародубов, А. Л. Сафонов [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2017. – Т. 61, № 1. – С. 5-10. doi: 10.18821/0044-197X-2017-61-1-5-10

49. Чазов, Е. И. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране / Е. И. Чазов, С. А. Бойцов // Кардиологический вестник. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 5-10.

50. Чазова, И. Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова от имени экспертов // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 6-31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179

51. Шамес, Д. В. Факторы риска рестенозов коронарных артерий при экстренном или плановом стентировании / Д. В. Шамес // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, № 4. – С. 116-123. doi: 10.20969/VSKM.2019.12(4).116-123

52. Широкова, И. Дина Хасанова: «Самое важное в успешном лечении инсульта – своевременная госпитализация больного в специализированное медицинское учреждение» / И. Широкова // Ремедиум. – 2018. – № 9. – С. 26-29.

53. Юпатов, Е. Ю. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Обзор литературы / Е. Ю. Юпатов, Т. Е. Курманбаев, Ю. Л. Тимошкова // Русский медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 20-23.

54. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European

Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach [et al.] // European heart journal. – 2013. – Vol. 34, № 38. – P. 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296

55. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / A. L. Catapano, I. Graham, G. De Backer [et al.] // European heart journal. – 2016. – Vol. 37, № 39. – P. 2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272

56. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / S. M. Grundy, N. J. Stone, A. L. Bailey [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – Vol. 73, № 24. – P. e285-e350. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003

57. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste [et al.] // European heart journal. – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425

58. 320-row computed tomography angiography vs conventional coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis / C. Gaudio, F. Pelliccia, A. Evangelista [et al.] // International journal of cardiology. – 2013. – Vol. 168, № 2. – P. 1562-1564. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.12.067

59. A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice / M. L. Koschinsky, A. Bajaj, M. B. Boffa [et al.] // Journal of clinical lipidology. – 2024. – Vol. 18, № 3. – P. e308-e319. doi: 10.1016/j.jacl.2024.03.001

60. A guideline-based computerised decision support system (CDSS) to influence general practitioners management of chronic heart failure / E. Toth-Pal, I. Wårdh, L.-E. Strender [et al.] // Informatics in primary care. – 2008. – Vol. 16, № 1. – P. 29-39. doi: 10.14236/jhi.v16i1.672

61. A ten-genes-based diagnostic signature for atherosclerosis / F. Zhu, L. Zuo, R. Hu [et al.] // BMC cardiovascular disorders. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 513. doi: 10.1186/s12872-021-02323-9

62. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention (revision of the 1993 PTCA guidelines)-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty) endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions / S. C. Smith Jr., J. T. Dove, A. K. Jacobs [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103, № 24. – P. 3019-3041. doi: 10.1161/01.cir.103.24.3019

63. Adenovirus-mediated gene transfer of a secreted form of human macrophage scavenger receptor inhibits modified low-density lipoprotein degradation and foam-cell formation in macrophages / J. Laukkanen, P. Lehtolainen, P. J. Gough [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101, № 10. – P. 1091-1096. doi: 10.1161/01.cir.101.10.1091

64. Anatomical and Technical Factors Influence the Rate of In-Stent Restenosis following Carotid Artery Stenting for the Treatment of Post-Carotid Endarterectomy Stenosis / M. Gaudry, J. M. Bartoli, L. Bal [et al.] // *PloS one*. – 2016. – Vol. 11, № 9. – P. e0161716. doi: 10.1371/journal.pone.0161716

65. Animal Models of Neointimal Hyperplasia and Restenosis: Species-Specific Differences and Implications for Translational Research / M. L. A. Ebert, V. F. Schmidt, L. Pfaff [et al.] // *JACC. Basic to translational science*. – 2021. – Vol. 6, № 11. – P. 900-917. doi: 10.1016/j.jacbts.2021.06.006

66. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease / P. M. Ridker, B. M. Everett, T. Thuren [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2017. – Vol. 377, № 12. – P. 1119-1131. doi: 10.1056/NEJMoa1707914

67. Association between plasma lipoprotein(a) concentration and restenosis after stent implantation / T. Kamitani, T. Taniguchi, N. Miyai [et al.] // *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. – 2005. – Vol. 69, № 6. – P. 644-649. doi: 10.1253/circj.69.644

68. Associations between lipoprotein(a) levels and cardiovascular outcomes in black and white subjects: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / S. S. Virani, A. Brautbar, B. C. Davis [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125, № 2. – P. 241-249. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.045120

69. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study two-year follow-up: outcomes of patients randomized to initial strategies of medical therapy versus revascularization / R. F. Davies, A. D. Goldberg, S. Forman [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 95, № 8. – P. 2037-2043. doi: 10.1161/01.CIR.95.8.2037

70. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events / P. Willeit, P. M. Ridker, P. J. Nestel [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392, № 10155. – P. 1311-1320. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31652-0

71. Berg, K. A new serum type system in man – the Lp system / K. Berg // *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*. – 1963. – Vol. 59. – P. 369-382. doi: 10.1111/j.1699-0463.1963.tb01808.x

72. Biological responses in stented arteries / C. Chaabane, F. Otsuka, R. Virmani [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2013. – Vol. 99, № 2. – P. 353-363. doi: 10.1093/cvr/cvt115

73. Cholinergic anti-inflammatory pathway inhibits neointimal hyperplasia by suppressing inflammation and oxidative stress / D. J. Li, H. Fu, J. Tong [et al.] // *Redox biology*. – 2018. – Vol. 15. – P. 22-33. doi: 10.1016/j.redox.2017.11.013

74. Circulating transforming growth factor-beta1, lipoprotein(a) and cellular adhesion molecules in angiographically assessed coronary artery disease / N. Bogavac-Stanojevic, S. Djurovic, Z. Jelic-Ivanovic [et al.] // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2003. – Vol. 41, № 7. – P. 893-898. doi: 10.1515/CCLM.2003.135

75. Cluster-Randomized Trial Comparing Ambulatory Decision Support Tools to Improve Heart Failure Care / A. Mukhopadhyay, H. R. Reynolds, L. M. Phillips [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2023. – Vol. 81, № 14. – P. 1303-1316. doi: 10.1016/j.jacc.2023.02.005

76. Comparison of Recurrent With First-Time In-Stent Restenosis / H. Zhang, Y. Zhang, T. Tian [et al.] // *American journal of cardiology*. – 2023. – Vol. 206. – P. 168-174. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.08.131

77. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main equivalent coronary artery disease. Long-term CASS experience / E. A. Caracciolo,

K. B. Davis, G. Sopko [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91, № 9. – P. 2335-2344. doi: 10.1161/01.cir.91.9.2335

78. Computerized Advisory Decision Support for Cardiovascular Diseases in Primary Care: A Cluster Randomized Trial / P. M. McKie, D. J. Kor, D. A. Cook [et al.] // *The American journal of medicine*. – 2020. – Vol. 133, № 6. – P. 750-756.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.039

79. Coronary In-Stent Restenosis: JACC State-of-the-Art Review / G. Giustino, A. Colombo, A. Camaj [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2022. – Vol. 80, № 4. – P. 348-372. doi: 10.1016/j.jacc.2022.05.017

80. Costa, M. A. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents / M. A. Costa, D. I. Simon // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 17. – P. 2257-2273. doi: 10.1161/01.CIR.0000163587.36485.A7

81. Cytoskeletal remodeling in differentiated vascular smooth muscle is actin isoform dependent and stimulus dependent / H. R. Kim, C. Gallant, P. C. Leavis [et al.] // *American journal of physiology. Cell physiology*. – 2008. – Vol. 295, № 3. – P. C768-C778. doi: 10.1152/ajpcell.00174.2008

82. De Gregorio, J. Un-Dilatable In-Stent Restenosis: An Ounce of Prevention / J. De Gregorio, K. Tateishi // *Cardiovascular revascularization medicine: including molecular interventions*. – 2022. – Vol. 34. – P. 38-39. doi: 10.1016/j.carrev.2021.10.018

83. Differences in restenosis rate with different drug-eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: a report from the SCAAR (Swedish Angiography and Angioplasty Registry) / O. Fröbert, B. Lagerqvist, J. Carlsson [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 53, № 18. – P. 1660-1667. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.054

84. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364, № 9438. – P. 937-952. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9

85. Endothelial glycocalyx, apoptosis and inflammation in an atherosclerotic mouse model / L. M. Cancel, E. E. Ebong, S. Mensah [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 252. – P. 136-146. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.930

86. Endothelin / A. P. Davenport, K. A. Hyndman, N. Dhaun [et al.] // *Pharmacological reviews*. – 2016. – Vol. 68, № 2. – P. 357-418. doi: 10.1124/pr.115.011833

87. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 / E. Wilkins, L. Wilson, K. Wickramasinghe [et al.] ; European Heart Network, Brussels, 2017. – 192 p. – URL: <https://ehnheart.org/wp-content/uploads/2023/07/CVD-Statistics.pdf> (date of access: 21.08.2019).

88. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study / K. K. Ray, B. Molemans, W. M. Schoonen [et al.] // *European journal of preventive cardiology*. – 2021. – Vol. 28, № 11. – P. 1279-1289. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047

89. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries / A. Farb, F. D. Kolodgie, J. Y. Hwang [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 8. – P. 940-947. doi: 10.1161/01.CIR.0000139337.56084.30

90. Factors influencing stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease: A clinical trial based on 1-year follow-up / G. Cheng, F. J. Chang, Y. Wang [et al.] // *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. – 2019. – Vol. 25. – P. 240-247. doi: 10.12659/MSM.908692

91. Feasibility and impact of a computerised clinical decision support system on investigation and initial management of new onset chest pain: a mixed methods study / R. Johnson, M. Evans, H. Cramer [et al.] // *BMC medical informatics and decision making*. – 2015. – Vol. 15. – P. 71. doi: 10.1186/s12911-015-0189-8

92. Fibroblast growth factor (FGF) signaling regulates transforming growth factor beta (TGF β)-dependent smooth muscle cell phenotype modulation / P. Y. Chen, L. Qin, G. Li [et al.] // *Scientific reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 33407. doi: 10.1038/srep33407

93. Fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention vs. medical therapy for patients with stable coronary lesions: meta-analysis of individual patient data / F. M. Zimmermann, E. Omerovic, S. Fournier [et al.] // *European heart journal*. – 2019. – Vol. 40, № 2. – P. 180-186. doi: 10.1093/eurheartj/ehy812

94. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction / P. R. Kamstrup, A. Tybjaerg-Hansen, R. Steffensen [et al.] // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301, № 22. – P. 2331-2339. doi: 10.1001/jama.2009.801

95. Gerhardt, T. Monocyte trafficking across the vessel wall / T. Gerhardt, K. Ley // *Cardiovascular research*. – 2015. – Vol. 107, № 3. – P. 321-330. doi: 10.1093/cvr/cvv147

96. Gerhardt, T. Transport of monocytes through the vessel wall / T. Gerhardt, K. Lei // *Cardiovascular research*. – 2015. – Vol. 107, № 3. – P. 321-330. doi: 10.1093/cvr/cvv147

97. Grainger, D. J. Transforming growth factor beta and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis / D. J. Grainger // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2004. – Vol. 24, № 3. – P. 399-404. doi: 10.1161/01.ATV.0000114567.76772.33

98. Haverich, A. *Atherosclerosis Pathogenesis and Microvascular Dysfunction* / A. Haverich, E. C. Boyle. – Springer Cham, 2019. – 130 p. – ISBN 978-3-030-20244-6.

99. High levels of lipoprotein (a) and premature acute coronary syndrome / L. S. Rallidis, G. Pavlakis, A. Foscolou [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 269. – P. 29-34. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.12.011

100. High soluble Fas and soluble Fas Ligand serum levels before stent implantation are protective against restenosis / K. M. Katsaros, F. Wiesbauer, W. S. Speidl [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2011. – Vol. 105, № 5. – P. 883-891. doi: 10.1160/TH10-09-0566

101. In vivo comparison between optical coherence tomography and intravascular ultrasound for detecting small degrees of in-stent neointima after stent implantation / Y. Suzuki, F. Ikeno, T. Koizumi [et al.] // *JACC. Cardiovascular interventions*. – 2008. – Vol. 1, № 2. – P. 168-173. doi: 10.1016/j.jcin.2007.12.007

102. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10004 patients with surveillance angiography / S. Cassese, R. A. Byrne, T. Tada [et al.] // *Heart*. – 2014. – Vol. 100, № 2. – P. 153-159. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933

103. In-stent restenosis after percutaneous coronary intervention: emerging knowledge on biological pathways / F. Pelliccia, M. Zimarino, G. Niccoli [et al.] // *European heart journal open*. – 2023. – Vol. 3, № 5. – P. oead083. doi: 10.1093/ehjopen/oead083

104. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) / P. M. Ridker, T. Thuren, A. Zalewski [et al.] // *American heart journal*. – 2011. – Vol. 162, № 4. – P. 597-605. doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.012

105. Johnson, J. L. Metalloproteinases in atherosclerosis / J. L. Johnson // *European journal of pharmacology*. – 2017. – Vol. 816. – P. 93-106. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.09.007

106. Jubran, A. Lipoprotein(a) screening in young and middle-aged patients presenting with acute coronary syndrome / A. Jubran, A. Zetser, B. Zafrir // *Cardiology journal*. – 2019. – Vol. 26, № 5. – P. 511-518. doi: 10.5603/CJ.a2018.0106

107. Kim, M. S. In-stent restenosis / M. S. Kim, L. S. Dean // *Cardiovascular therapeutics*. – 2011. – Vol. 29, № 3. – P. 190-198. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00155.x

108. Koronare Restenose [Coronary restenosis] / R. J. Zotz, U. Dietz, S. Lindemann [et al.] // *Hertz*. – 2019. – Vol. 44, № 1. – P. 35-39. [In German.] doi: 10.1007/s00059-018-4777-0

109. Kronenberg, F. Human Genetics and the Causal Role of Lipoprotein(a) for Various Diseases / F. Kronenberg // *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 30, № 1. – P. 87-100. doi: 10.1007/s10557-016-6648-3

110. Kuo, A. Lipid droplet biogenesis and function in the endothelium / A. Kuo, M. Y. Lee, W. C. Sessa // *Circulation research*. – 2017. – Vol. 120, № 8. – P. 1289-1297. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310498

111. Lipoprotein (a) level as a risk factor for stroke and its subtype: A systematic review and meta-analysis / P. Kumar, P. Swarnkar, S. Misra [et al.] // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 15660. doi: 10.1038/s41598-021-95141-0

112. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium / C. Waldeyer, N. Makarova, T. Zeller [et al.] // *European heart journal*. – 2017. – Vol. 38, № 32. – P. 2490-2498. doi: 10.1093/eurheartj/ehx166

113. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement / F. Kronenberg, S. Mora, E. S. G. Stroes [et al.] // *European heart journal*. – 2022. – Vol. 43, № 39. – P. 3925-3946. doi: 10.1093/eurheartj/ehac361

114. Lipoprotein(a) Is Markedly More Atherogenic Than LDL: An Apolipoprotein B-Based Genetic Analysis / E. Björnson, M. Adiels, M. R. Taskinen [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2024. – Vol. 83, № 3. – P. 385-395. doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.039

115. Lipoprotein(a) level and apolipoprotein(a) phenotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting / M. V. Ezhov, M. S. Safarova, O. I. Afanasieva [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 235, № 2. – P. 477-482. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.944

116. Lipoprotein(a): A Genetically Determined, Causal, and Prevalent Risk Factor for Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association / G. Reyes-Soffer, H. N. Ginsberg, L. Berglund [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2022. – Vol. 42, № 1. – P. e48-e60. doi: 10.1161/ATV.0000000000000147

117. Long-Term Clinical Outcomes Between Biodegradable and Durable Polymer Drug-Eluting Stents: A Nationwide Cohort Study / S.-J. Lee, D.-W. Choi, Y. Suh [et al.] // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 873114. doi: 10.3389/fcvm.2022.873114

118. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide

cohort study / J. Schubert, B. Lindahl, H. Melhus [et al.] // *European heart journal*. – 2021. – Vol. 42, № 3. – P. 243-252. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1011

119. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / J. Borén, M. J. Chapman, R. M. Krauss [et al.] // *European heart journal*. – 2020. – Vol. 41, № 24. – P. 2313-2330. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962

120. Lp(a) (Lipoprotein[a]) concentrations and incident atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from a large national biobank / A. P. Patel, M. Wang, J. P. Pirruccello [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2021. – Vol. 41, № 1. – P. 465-474. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315291

121. Marcovina, S. M. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease / S. M. Marcovina, M. L. Koschinsky // *The American journal of cardiology*. – 1998. – Vol. 82, № 12A. – P. 57U-66U; discussion 86U. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00954-0

122. McCaffrey, T. A. TGF-beta signaling in atherosclerosis and restenosis / T. A. McCaffrey // *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*. – 2009. – Vol. 1, № 1. – P. 236-245. doi: 10.2741/s23

123. Metcalfe, J. C. Transforming growth factor-beta and the protection from cardiovascular injury hypothesis / J. C. Metcalfe, D. J. Grainger // *Biochemical Society transactions*. – 1995. – Vol. 23, № 2. – P. 403-406. doi: 10.1042/bst0230403

124. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment / F. Otsuka, R. A. Byrne, K. Yahagi [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36, № 32. – P. 2147-2159. doi: 10.1093/eurheartj/ehv205

125. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment / S. S. Carr, A. J. Hooper, D. R. Sullivan [et al.] // *Pathology*. – 2019. – Vol. 51, № 2. – P. 148-154. doi: 10.1016/j.pathol.2018.11.006

126. Number of drugs used in secondary cardiovascular prevention and late survival in the population of Valencia Community, Spain / J. Redón, R. Usó, J. L. Trillo

[et al.] // International journal of cardiology. – 2019. – Vol. 293. – P. 260-265. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.05.071

127. Nus, M. Immune-mediated mechanisms of atherosclerosis and implications for the clinic / M. Nus, Z. Mallat // Expert review of clinical immunology. – 2016. – Vol. 12, № 11. – P. 1217-1237. doi: 10.1080/1744666X.2016.1195686

128. Omeh, D. J. Restenosis / D. J. Omeh, E. Shlofmitz. – Treasure Island (FL) : StatPearls, 2020.

129. One step forward and two steps back with drug-eluting-stents: from preventing restenosis to causing late thrombosis and nouveau atherosclerosis / G. Nakazawa, M. Vorpahl, A. V. Finn [et al.] // JACC. Cardiovascular imaging. – 2009. – Vol. 2, № 5. – P. 625-628. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.01.011

130. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials / G. C. Siontis, D. Mavridis, J. P. Greenwood [et al.] // BMJ : British medical journal / British Medical Association. – 2018. – Vol. 360. – P. k504. doi: 10.1136/bmj.k504

131. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk / M. Joner, A. V. Finn, A. Farb [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 48, № 1. – P. 193-202. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.042

132. Perivascular adipose tissue (PVAT) in atherosclerosis: a double-edged sword / X.-Y. Qi, S.-L. Qu, W.-H. Xiong [et al.] // Cardiovascular diabetology. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 134. doi: 10.1186/s12933-018-0777-x

133. Predicting the risk of intrahepatic restenosis in patients with drug-coated coronary stents: current clinical approaches and challenges / A. Sakamoto, Y. Sato, R. Kawakami [et al.] // Expert opinion on cardiovascular therapy. – 2021. – Vol. 19, № 9. – P. 801-816. doi: 10.1080/14779072.2021.1856657

134. Predictors for Neoatherosclerosis: A Retrospective Observational Study from the Optical Coherence Tomography Registry / T. Yonetsu, K. Kato, S. J. Kim

[et al.] // *Circulation. Cardiovascular imaging.* – 2012. – Vol. 5, № 5. – P. 660-666. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.976167

135. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial / B. Foldyna, J. E. Udelson, J. Karády [et al.] // *European heart journal. Cardiovascular Imaging.* – 2019. – Vol. 20, № 5. – P. 574-581. doi: 10.1093/ehjci/jey182

136. Prognostic role of restenosis in 10004 patients undergoing routine control angiography after coronary stenting / S. Cassese, R. A. Byrne, S. Schulz [et al.] // *European heart journal.* – 2015. – Vol. 36, № 2. – P. 94-99. doi: 10.1093/eurheartj/ehu383

137. Prognostic significance of plasma concentrations of transforming growth factor-beta in patients with coronary artery disease / H. Tashiro, H. Shimokawa, K. Sadamatu [et al.] // *Coronary artery disease.* – 2002. – Vol. 13, № 3. – P. 139-143. doi: 10.1097/00019501-200205000-00001

138. Prognostic value of noninvasive cardiovascular testing in patients with stable chest pain: insights from the PROMISE trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain) / U. Hoffmann, M. Ferencik, J. E. Udelson [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135, № 24. – P. 2320-2332. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024360

139. Real world evidence: Perspectives from a European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table with contribution from the European Medicines Agency / P. Szymański, F. Weidinger, I. Lordereau-Richard [et al.] // *European heart journal. Quality of care & clinical outcomes.* – 2023. – Vol. 9, № 2. – P. 109-118. doi: 10.1093/ehjqcco/qcad009

140. Recurrent in-stent restenosis, certainty of its origin, uncertainty about treatment / D. Piraino, G. Cimino, D. Buccheri [et al.] // *International journal of cardiology.* – 2017. – Vol. 230. – P. 91-96. doi: 10.1016/j.ijcard.2016

141. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known

coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study / K. Zacharias, A. Ahmed, B. N. Shah [et al.] // European heart journal. Cardiovascular Imaging. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 195-202. doi: 10.1093/ehjci/jew049

142. Restenosis after intracoronary stent placement: can apolipoprotein(a) polymorphism play a role? / C. Gazzaruso, A. Garzaniti, C. Falcone [et al.] // International journal of cardiology. – 2003. – Vol. 87, № 1. – P. 91-98. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00202-4

143. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors / J. W. Jukema, J. J. Verschuren, T. A. Ahmed [et al.] // Nature reviews. Cardiology. – 2011. – Vol. 9, № 1. – P. 53-62. doi: 10.1038/nrcardio.2011.132

144. Restenosis of Coronary Arteries in Patients with Coronavirus Infection: Case Series / G. Batenova, L. Pivina, E. Dedov [et al.] // Case reports in medicine. – 2023. – Vol. 2023. – P. 3000420. doi: 10.1155/2023/3000420

145. Risk factors for in-stent restenosis after coronary stent implantation in patients with coronary artery disease: A retrospective observational study / J. Zhang, Q. Zhang, K. Zhao [et al.] // Medicine. – 2022. – Vol. 101, № 47. – P. e31707. doi: 10.1097/MD.00000000000031707

146. Risk Factors for the Development of Carotid Artery In-Stent Restenosis: Multivariable Analysis / M. Megaly, F. Alani, C.-I. Cheng [et al.] // Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions. – 2021. – Vol. 24. – P. 65-69. doi: 10.1016/j.carrev.2020.09.005

147. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness / A. L. Durham, M. Y. Speer, M. Scatena [et al.] // Cardiovascular research. – 2018. – Vol. 114, № 4. – P. 590-600. doi: 10.1093/cvr/cvy010

148. Safety of coronary sirolimus-eluting stents in daily clinical practice: one-year follow-up of the e-Cypher registry / P. Urban, A. H. Gershlick, G. Guagliumi [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113, № 11. – P. 1434-1441. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.532242

149. Serum TGF- β 1 and SMAD3 levels are closely associated with coronary artery disease / C. Chen, W. Lei, W. Chen [et al.] // BMC cardiovascular disorders. – 2014. – Vol. 14. – P. 18. doi: 10.1186/1471-2261-14-18

150. Statins and the risk for coronary in-stent restenosis in diabetic patients / D. Niță, M. Ionescu, L. Mazilu [et al.] // Farmacia. – 2021. – Vol. 69, № 3. – P. 576-584. doi: 10.31925/farmacia.2021.3.21

151. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease / F. Taylor, M. D. Huffman, A. F. Macedo [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews. – 2013. – Vol. 2013, № 1. – P. CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5

152. Stent failure: the diagnosis and management of intracoronary stent restenosis / M. B. Protty, T. Dissanayake, D. Jeffery [et al.] // Expert review of cardiovascular therapy. – 2023. – Vol. 21, № 7. – P. 501-506. doi: 10.1080/14779072.2023.2221852

153. TGF- β 1 induces human aortic vascular smooth muscle cell phenotype switch through PI3K/AKT/ID2 signaling / S.-B. Zhu, J. Zhu, Z.-Z. Zhou [et al.] // American journal of translational research. – 2015. – Vol. 7, № 12. – P. 2764-2774.

154. The Brussels International Declaration on Lipoprotein(a) Testing and Management / Fl. Kronenberg, N. Bedlington, Z. Ademi [et al.] // Atherosclerosis. – 2025. – Vol. 406. – P. 119218. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119218

155. The coexistence of carotid and lower extremity atherosclerosis further increases cardio-cerebrovascular risk in type 2 diabetes / M. F. Li, C. C. Zhao, T. T. Li [et al.] // Cardiovascular diabetology. – 2016. – Vol. 15. – P. 43. doi: 10.1186/s12933-016-0360-2

156. The effects of insulin therapy on mortality in diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention / S. Xu, B. Wang, W. Liu [et al.] // Annals of translational medicine. – 2021. – Vol. 9, № 16. – P. 1294. doi: 10.21037/atm-21-1911

157. The effects of VEGF-A on atherosclerosis, lipoprotein profile, and lipoprotein lipase in hyperlipidaemic mouse models / S. E. Heinonen, A. M. Kivelä, J. Huusko [et al.] // Cardiovascular research. – 2013. – Vol. 99, № 4. – P. 716-723. doi: 10.1093/cvr/cvt148

158. The impact of plasma levels of C-reactive protein, lipoprotein (a) and homocysteine on the long-term prognosis after successful coronary stenting: The Global Evaluation of New Events and Restenosis After Stent Implantation Study / M. N. Zairis, A. Ambrose, S. J. Manousakis [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 40, № 8. – P. 1375-1382. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02267-2

159. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability / J. Knuuti, H. Ballo, L. E. Juarez-Orozco [et al.] // *European heart journal*. – 2018. – Vol. 39, № 35. – P. 3322-3330. doi: 10.1093/eurheartj/ehy267

160. The Role of the VEGF Family in Atherosclerosis Development and Its Potential as Treatment Targets / S. A. Dabravolski, V. A. Khotina, A. V. Omelchenko [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 2. – P. 931. doi: 10.3390/ijms23020931

161. Therapeutic Options for In-Stent Restenosis / C. Nicolais, V. Lakhter, H. U. H. Virk [et al.] // *Current cardiology reports*. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 7. doi: 10.1007/s11886-018-0952-4

162. Toma, I. Transforming growth factor- β and atherosclerosis: interwoven atherogenic and atheroprotective aspects / I. Toma, T. A. McCaffrey // *Cell and tissue research*. – 2012. – Vol. 347, № 1. – P. 155-175. doi: 10.1007/s00441-011-1189-3

163. Transforming growth factor (TGF)-beta1 inversely related to vascular cell adhesion molecule-1 in postmenopausal women with coronary artery disease. A possible mechanism for the putative cardioprotective role of TGF-beta1? / I. Os, S. Djurovic, I. Seljeflot [et al.] // *Journal of internal medicine*. – 2002. – Vol. 251, № 3. – P. 223-227. doi: 10.1046/j.1365-2796.2002.00950.x

164. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study / K. K. Ray, I. Haq, A. Bilitou [et al.] // *The Lancet regional health. Europe*. – 2023. – Vol. 29. – P. 100624. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100624

165. Tsimikas, S. Elevated lipoprotein(a) and the risk of stroke in children, young adults, and the elderly / S. Tsimikas // *European heart journal*. – 2021. – Vol. 42, № 22. – P. 2197-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehab251

166. Tsimikas, S. Lipoprotein(a) as a potential causal genetic risk factor of cardiovascular disease: a rationale for increased efforts to understand its pathophysiology and develop targeted therapies / S. Tsimikas, J. L. Hall // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60, № 8. – P. 716-721. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.038

167. Use of coronary computed tomographic angiography to guide management of patients with coronary disease / M. C. Williams, A. Hunter, A. S. V. Shah [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 67, № 15. – P. 1759-1768. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.026

168. Waksman In-Stent Restenosis Classification: A Mechanism-Based Approach to the Treatment of Restenosis / E. Shlofmitz, B. C. Case, Y. Chen [et al.] // *Cardiovascular revascularization medicine: including molecular interventions*. – 2021. – Vol. 33. – P. 62-67. doi: 10.1016/j.carrev.2021.06.004

169. Wall shear stress in the development of in-stent restenosis revisited. A critical review of clinical data on shear stress after intracoronary stent implantation / C. Jenei, E. Balogh, G. T. Szabó [et al.] // *Cardiology journal*. – 2016. – Vol. 23, № 4. – P. 365-373. doi: 10.5603/CJ.a2016.0047

170. Wang, X. L. Circulating transforming growth factor beta 1 and coronary artery disease / X. L. Wang, S. X. Liu, D. E. Wilcken // *Cardiovascular research*. – 1997. – Vol. 34, № 2. – P. 404-410. doi: 10.1016/s0008-6363(97)00033-3