

## УРОВЕНЬ P-СЕЛЕКТИНА, ИНТЕГРИНА-β3 В ПЛАЗМЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА



А. А. Черняк

Addis Ababa Silk Road General Hospital, Аддис Абеба, Эфиопия

**Введение.** Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из основных причин смертности и инвалидности в мире. Современные методы лечения, такие как чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), значительно улучшили прогноз пациентов. Однако риск развития рестеноза стента остается значимой проблемой.

**Цель исследования.** Определить уровень биохимических маркеров (P-селектина и интегрин-β3) в плазме крови у пациентов с ИБС, после ЧКВ, а также оценить эффективность разных моделей прогнозирования рецидива стеноза в стенке.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 209 пациентов с ИБС, которых разделили на четыре группы: здоровые лица, пациенты с хроническим течением ИБС без показаний к инвазивной коронарографии, пациенты с ИБС, которым выполнено плановое ЧКВ, и пациенты с рестенозом в стенке. Уровни P-селектина и интегрин-β3 в плазме крови измерялись методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Рестеноз в стенке возник у 12 пациентов (8,05%) после планового ЧКВ. Анализ показал, что показатели P-селектина и интегрин-β3 не имели статистически значимых различий между группами пациентов. Модель прогнозирования, включающая индекс массы тела (ИМТ), желудочковую экстрасистолию (ЖЭ), количество стентов, сахарный диабет (СД) и мультифокальное атеросклеротическое поражение коронарных артерий (МФАПКА), продемонстрировала наилучшую эффективность по большинству ключевых метрик.

**Выводы.** Показатели P-селектина и интегрин-β3 не показали значительных различий у пациентов с рестенозом. Модель, включающая ИМТ, ЖЭ, количество стентов, СД и МФАПКА, наиболее эффективна для прогнозирования рецидива стеноза в стенке.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, рестеноз, чрескожное коронарное вмешательство, P-селектин, интегрин-β3, биохимические маркеры, предикторы.

**Для цитирования:** Черняк, А. А. Уровень P-селектина, интегрин-β3 в плазме крови у пациентов с ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства / А. А. Черняк // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2024. Т. 22, № 5. С. 451-457. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-5-451-457>.

### Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – одна из основных причин смертности и инвалидности в мире, в развитых странах, в Российской Федерации и в Республике Беларусь. Исследования последних десятилетий подтвердили, что основные факторы риска развития ИБС – курение, дислипидемия, гиподинамия, ожирение, сахарный диабет, пожилой возраст, артериальная гипертензия [1]. В последние годы отмечено снижение распространенности некоторых факторов риска развития ИБС и смертности от этой болезни [1, 2]. Современная патофизиологическая модель ИБС включает обструктивное атеросклеротическое поражение коронарных артерий, вследствие чего возникает коронарная дисфункция и внутрисосудистый тромбоз, приводящие к гипоксии и ишемии кардиомиоцитов [3].

Наиболее значимыми достижениями в терапии ИБС стало внедрение аортокоронарного шунтирования (АКШ), чрескожного коронарного вмешательства и назначение высокоинтенсивной гиполипидемической терапии на постоянной основе [3, 4]. Современная терапия ИБС включает медикаментозное лечение, реваскуляризацию миокарда, профилактику, мониторинг и контроль, а также образование и поддержку пациентов. Медикаментозное лечение направ-

лено на предотвращение тромбоза, снижение холестерина, уменьшение нагрузки на сердце, контроль артериального давления, а также улучшение коронарного кровотока. Реваскуляризация миокарда включает чрескожное коронарное вмешательство и аортокоронарное шунтирование. Профилактика подразделяется на первичную, которая фокусируется на изменении образа жизни, и вторичную, направленную на предотвращение повторных эпизодов ИБС с помощью регулярного приема лекарств и мониторинга здоровья. Мониторинг и контроль включают регулярное наблюдение у врача, контроль лабораторных показателей и инструментальные исследования. Образование и поддержка пациентов играют важную роль в правильном уходе за здоровьем, распознавании симптомов и своевременном обращении за медицинской помощью, а также в изменении образа жизни и соблюдении рекомендаций по лечению. Этот комплексный подход позволяет эффективно управлять ИБС, снижать риск осложнений и улучшать качество жизни пациентов.

Процедура стентирования коронарных артерий в случае возникновения повторного стенозирования в стенке (рестеноз внутри стента) сопровождается более высокой частотой развития крупных неблагоприятных сердечно-сосу-

дистых событий (Major Adverse Cardiac Events), с более высоким уровнем смертности от всех причин, инфаркта миокарда, реваскуляризации целевого сосуда и тромбоза стента по сравнению с ЧКВ при первичных поражениях (de novo) [5]. В связи с этим перспективные исследования и усилия медицинского сообщества должны быть направлены на предотвращение повторного стенозирования и на разработку новых стратегий лечения при рестенозе внутри стента [6], вместе с тем значительные усилия исследователей направлены на прогнозирование рецидива стеноза в стенте [7].

В некоторых исследованиях поднимается вопрос о значимой роли Р-селектина и интегрин-β3 в патогенезе рестеноза внутри стента, установленного у пациентов с ишемической болезнью сердца [4, 8, 9, 10]. Показано, что рестеноз стента встречается у 10-40% пациентов, которым проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), при этом биохимические предикторы данного патологического процесса до сих пор изучены мало.

**Цель работы:** определить уровень биохимических маркеров (Р-селектина и интегрин-β3) в плазме крови у пациентов с ИБС, после ЧКВ, а также оценить эффективность разных моделей прогнозирования рецидива стеноза в стенте.

#### **Материал и методы**

Исследование проводили на базе УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» в период с 2017 по 2023 гг. Медиана наблюдения пациентов в исследовании составила 60 (52; 65) месяцев. Материалом для исследования служили 209 пациентов, которых разделили на группы – группа 1 (n=31) – здоровые лица, 14,83%; группа 2 (n=30) – группа пациентов с хроническим течением ИБС, без показаний к инвазивной коронарографии (КАГ), 14,35%; группа 3 (n=148) – пациенты с ИБС, которым выполнено плановое ЧКВ на основании коронарографии, 70,82%. Из этой группы (группа 3) впоследствии выделена группа 4 (n=12) – группа пациентов с выявленным рестенозом в установленных стентах.

Критерии исключения из исследования: наличие острого коронарного синдрома, острой сердечной недостаточности IV класса по Killip, систолического АД <90 мм. рт. ст. на момент забора исследуемой биосреды, фракции выброса <25%, беременности и/или кормления грудью, в анамнезе инсульта с остаточной неврологической симптоматикой, острой и хронической почечной и/или печеночной недостаточности, заболеваний кроветворения, онкологических заболеваний, возраст >70 лет.

Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включавшие сбор анамнеза, физикальные исследования, запись ЭКГ в 12-ти отведениях, эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ), 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), нагрузочное неинвазивное тестирование, общеклинические лабораторные исследования.

За рестеноз внутри стента в исследовании принимали уменьшение диаметра просвета сосуда после ЧКВ, при этом ангиографически определяется повторный диаметр стеноза  $\geq 50\%$  на сегменте стента или его краях (5-миллиметровые сегменты, прилегающие к стенту).

Концентрация Р-селектина (sSELP) была определена методом сэндвич-технологии иммуноферментного анализа (ИФА) в плазме венозной крови. Использовали набор для ИФА Human sSELP (Soluble P-Selectin) ELISA Kit cat. № EH3818.

Концентрацию интегрин-β3 (ITGB3) в плазме венозной крови определяли с помощью набора Human ITGB3 (Integrin Beta 3) ELISA Kit cat. № E-EL-H2203 для иммуноферментного анализа.

Забор венозной крови проводили в день операции до начала ее проведения, натощак, после 8-14 часов ночного голодания; определение концентрации Р-селектина и интегрин-β3 проводили в утреннее время с 8.00 до 10.00.

Обработка статистических данных проводилась при помощи программы «StatSoft STATISTICA 10». Нормальность распределений численных переменных в группах проверялась при помощи критериев Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Так как наблюдаемые распределения указанных численных показателей в большинстве групп были отличны от нормального, для описания данных в группах и сравнения групп между собой по показателям использовались методы непараметрической статистики. Численные переменные описывались при помощи медиан с нижними и верхними квартилями (указаны, соответственно, как «Me(Q<sub>n</sub>; Q<sub>v</sub>)»). При сравнении 2 групп между собой по таким переменным использовался статистический критерий Манна-Уитни, при большем числе групп применялся критерий Краскела-Уоллиса с последующими апостериорными попарными сравнениями групп между собой при помощи критерия Стила-Дваса-Кричлоу-Флигнера. Номинативные показатели описывались абсолютными и относительными (выраженными в %) частотами встречаемости их градаций в группах. Сравнение распределений таких частот между группами проводилось при помощи точного критерия Фишера. При необходимости также проводились попарные сравнения распределений частот между группами с использованием этого же критерия с поправками Холма-Бонферрони. Пороговое значение уровня статистической значимости было принято равным 0,05.

У всех пациентов-участников до включения в исследование получали письменное информированное согласие. Исследование выполнялось в полном соответствии принципам Хельсинкской Декларации и стандартов надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice).

#### **Результаты**

В таблице 1 показаны основные половозрастные и росто-весовые параметры пациентов,

а также основные клинико-anamnestические данные.

В таблице 2 отображены основные лабораторные показатели у пациентов, подвергнутых ЧКВ (группы 3 и 4).

Рестеноз в стенке после проведенного в плановом порядке ЧКВ возник у 12 пациентов (8,05%).

Показатели уровня интегрин-β3 представлены в таблице 3 и на рисунке 1.

Показатели уровня Р-селектина представлены в таблице 4 и на рисунке 2.

На основании статистических данных исследуемых групп были построены модели прогнозирования рестеноза в стенке у пациентов после коронарного стентирования и выполнена оценка их эффективности. Используются такие переменные, как индекс массы тела (ИМТ), желудочковая экстрасистолия (ЖЭ), количество стентов, сахарный диабет (СД) и мультифокальное атеросклеротическое поражение коронарных артерий (МФАПКА).

Для прогнозирования рецидива стеноза (Restenosis\_code) использовались десять разных моделей, каждая из которых включала различные комбинации перечисленных выше переменных. Модели оценивались по следующим метрикам:

1. AIC (Akaike Information Criterion).
2. Коэффициент детерминации ( $R^2$ ).
3. Остаточная девиантность (Residual Deviance).
4. Нулевая девиантность (Null Deviance).
5. Точность (Acc).
6. Чувствительность (Se).
7. Специфичность (Sp).
8. AUC (Area Under the Curve).
9. VIF (Variance Inflation Factor).

Сравнительный анализ моделей прогнозирования рецидива стеноза:

Модель 1: Restenosis\_code ~ ИМТ + ЖЭ + кол-во стентов + СД + МФАПКА.

АИС: 248.41,  $R^2$ : 0.364, Residual Deviance: 236.4106, Null Deviance: 371.4672, VIF: плохой

**Таблица 1.** – Клинико-anamnestическая характеристика включенных в исследование пациентов  
**Table 1.** – Clinical and anamnestic characteristics of patients included in the study

Параметры	Группы			
	1	2	3	4
Клинико-anamnestические параметры				
Возраст, лет (Me (Q1; Q3))	51 (50; 54)	55 (50; 61)	58 (54; 63)***	59 (56; 62)*
Пол, муж., n (%)	5 (16.13%)	12 (40%)	107 (78.1%)***###	11 (91.67%)***#
Вес, кг (Me (Q1; Q3))	72 (65; 80)	90 (80; 100)**	88 (76; 95)***	96 (74; 110)**
Рост, см (Me (Q1; Q3))	165 (164; 172)	167 (161; 180)	173 (166; 178)**	173 (170; 176)*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (Me (Q1; Q3))	26,04 (23,23; 28,13)	30,42 (26,23; 35,16)**	29,32 (26,12; 32,49)**	30,99 (25,71; 35,51)*
Курение, n (%)	8 (25,8%)	9 (30%)	42 (30,7%)	7 (58,3%)
АД, сист., n, мм рт. ст. (Me (Q1; Q3))	120 (115; 140)	148 (140; 155)***	140 (130; 145)***###	140 (125; 145)
АД, диаст., n, мм рт. ст. (Me (Q1; Q3))	80 (75; 90)	90 (85; 95)**	80 (80; 90)###	80 (80; 85)##
ББИМ, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	17 (12,5%)	2 (16,67%)
ССН ФК II-III, n (%)	0 (0%)	2 (6,67%)*	110 (81,5%)***###	11 (91,7%)***##
NYHA II-III, n (%)	0 (0%)	2 (6,67%)*	52 (38,5%)***##	4 (33,3%)***#
СД II тип, n (%)	0 (0%)	4 (13,33%)	20 (14,71%)	3 (25%)
СКД-EPI, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (Me (Q1; Q3))	98,1 (79,4; 114,8)	97,2 (80,9; 104,7)	77,9 (63; 86,7)***###	76,9 (72,8; 80,8)*#
ХОБЛ, n (%)	0 (0%)	1 (3,33%)	8 (5,88%)	2 (16,67%)
АГ, n (%)	4 (12,9%)	26 (86,67%)***	130 (95,59%)***	12 (100%)***
ИМ q / не q, n (%)	0 (0%)/0 (0%)	0 (0%)/0 (0%)	41 (30,15%) / 20 (14,71%)***##	3 (25%)/2 (16,67%)***#

Примечание: \* – значимые различия по сравнению с группой (0),  $p < 0,05$ ; \*\* – значимые различия по сравнению с группой (0),  $p < 0,01$ ; \*\*\* – значимые различия по сравнению с группой (0),  $p < 0,001$ ; # – значимые различия по сравнению с группой (1),  $p < 0,05$ ; ## – значимые различия по сравнению с группой (1),  $p < 0,01$ ; ### – значимые различия по сравнению с группой (1),  $p < 0,001$ .

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; ББИМ – безболевого ишемия миокарда; ССН ФК – стабильная стенокардия напряжения, функциональный класс; NYHA – New York Heart Association (оценка степени сердечной недостаточности по симптомам); СД – сахарный диабет; СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (уравнение для расчета скорости клубочковой фильтрации); ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АГ – артериальная гипертензия; ИМ q/не q – Q-инфаркт миокарда (трансмуральный инфаркт миокарда)/не-Q инфаркт миокарда (субэндокардиальный инфаркт)

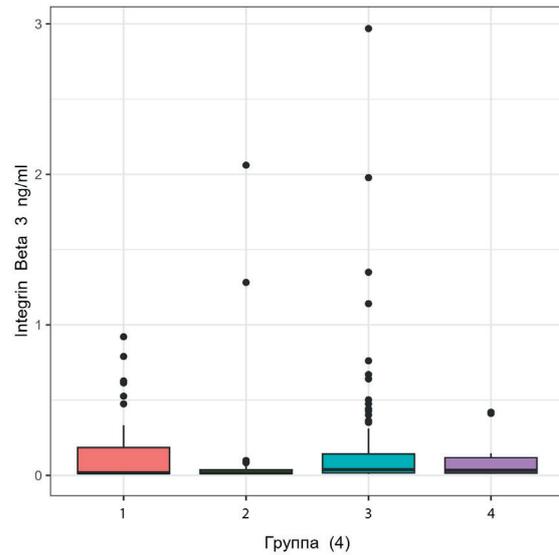
**Таблица 2.** – Лабораторные данные пациентов  
**Table 2.** – Laboratory findings of patients

Параметры	Группы	
	3	4
Основные показатели общего анализа крови		
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,73 (4,46; 5,1)	4,82 (4,3; 5,1)
Гемоглобин, г/л	145 (136; 154,4)	140 (137; 150)
Гематокрит, %	0,42 (0,39; 0,45)	0,39 (0,38; 0,44)
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,7 (5,8; 8,5)	4,7 (4,1; 6,2)
СОЭ, мм/ч	10 (6; 16)	11 (8; 15)
Тромбоциты, $10^9/л$	215 (185; 257)	173 (151; 197)
Основные показатели биохимического анализа крови		
Общий белок, г/л	70,3 (66,8; 74)	69,4 (68; 79)
Мочевина, ммоль/л	5,9 (4,95; 6,6)	6 (5,1; 6,3)
Креатинин, мкмоль/л	92 (80,4; 106)	89 (84; 95)
Глюкоза, ммоль/л	5,9 (5,3; 6,6)	5,6 (5,1; 8,5)
АСТ, ед/л	24 (20; 32)	28 (25; 33)
АЛТ, ед/л	29,4 (21; 38)	38 (32; 46,7)
Билирубин, мкмоль/л	12,3 (10,8; 15,2)	14 (12,7; 18,5)
Na, ммоль/л	143 (141; 144,5)	145 (139; 146)
K, ммоль/л	4,4 (4,1; 4,7)	4,5 (4,3; 4,8)
Cl, ммоль/л	106 (104; 108,6)	108 (103; 109)
Липидограмма		
Общий холестерин, ммоль/л	3,92 (3,26; 4,55)	3,6 (3,1; 4,34)
ЛПВП, ммоль/л	1,13 (0,97; 1,34)	1,04 (0,79; 1,12)
ЛПНП, ммоль/л	2,18 (1,75; 2,71)	2,08 (1,7; 2,38)
ТГ, ммоль/л	1,39 (1,09; 1,8)	1,61 (1,23; 1,73)
Коагулограмма		
АЧТВ, сек	28,7 (25,6; 31)	27,1 (26; 28,2)
ПТВ, сек	12,9 (11,9; 14,2)	13,3 (12,4; 13,6)
АПК, %	92,4 (85,2; 103)	90,8 (83; 93,4)
МНО	1 (0,96; 1,09)	1,01 (0,98; 1,07)
Фибриноген, г/л	3,3 (2,77; 4)	2,5 (2,5; 2,5)

Сокращения: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; Na – натрий; K – калий; Cl – хлориды; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПТВ – протромбиновое время; АПК – активность протромбинового комплекса; МНО – международное нормализованное отношение

**Таблица 3.** – Уровень показателя "Интегрин-β3, нг/мл" в группах пациентов  
**Table 3.** – Level of the "Integrin-β3, ng/ml" indicator in groups of patients

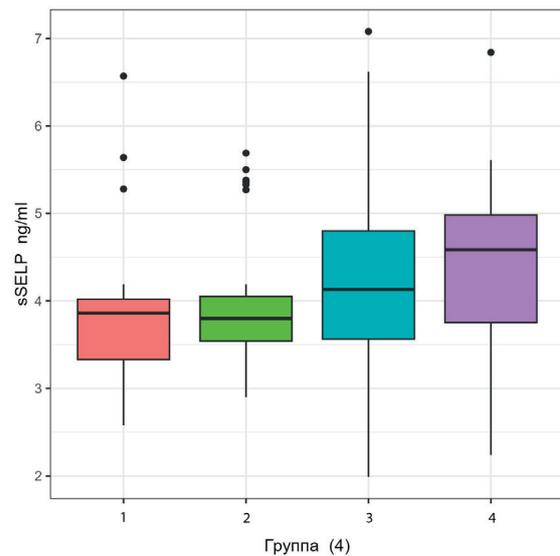
Параметр	Группы				Различия между группами
	1	2	3	4	
Интегрин-β3, нг/мл	0,017 (0,014; 0,185)	0,017 (0,013; 0,036)	0,038 (0,017; 0,151)	0,019 (0,016; 0,107)	2-3: W=4,202, p=0,0157*
Медиана (Q1; Q2)					



**Рисунок 1.** – Распределение показателя "Интегрин-β3, нг/мл" в группах и 95% доверительные интервалы для средних значений в группах пациентов  
**Figure 1.** – Distribution of the "Integrin-β3, ng/ml" indicator by group and 95% confidence intervals for mean values in patient groups

**Таблица 4.** – Уровень показателя "P-селектин, нг/мл" в группах пациентов  
**Table 4.** – Level of the "P-SELECTIN, ng/ml" indicator in groups of patients

Параметр	Группы				Различия между группами
	1	2	3	4	
P-селектин, нг/мл	3,86 (3,33; 4,02)	3,78 (3,54; 4,06)	4,13 (3,56; 4,8)	4,43 (3,7; 4,95)	нет
Медиана (Q1; Q2)					



**Рисунок 2.** – Распределение показателя "P-селектин, нг/мл" в группах и 95% доверительные интервалы для средних значений в группах пациентов  
**Figure 2.** – Distribution of the "P-selectin, ng/ml" indicator in groups and 95% confidence intervals for mean values in patient groups

(bad), Acc: 0.8108, Se: 0.8333, Sp: 0.8088, AUC: 0.8805.

Модель 2: Restenosis\_code ~ ИМТ + ЖЭ + кол-во стентов + СД

AIC: 253.92, R<sup>2</sup>: 0.343, Residual Deviance: 243.9217, Null Deviance: 371.4676 VIF: плохой (bad), Acc: 0.8108, Se: 0.8333, Sp: 0.8088, AUC: 0.875.

Модель 3: Restenosis\_code ~ ЖЭ + кол-во стентов + СД + МФАПКА

AIC: 256.45, R<sup>2</sup>: 0.337, Residual Deviance: 246.4482, Null Deviance: 371.4672, VIF: плохой (bad), Acc: 0.7635, Se: 0.75, Sp: 0.7647, AUC: 0.8588.

Модель 4: Restenosis\_code ~ ЖЭ + кол-во стентов + СД

AIC: 261.27, R<sup>2</sup>: 0.318, Residual Deviance: 253.274, Null Deviance: 371.4672, VIF: плохой (bad), Acc: 0.7365, Se: 0.75, Sp: 0.7353, AUC: 0.8545.

Модель 5: Restenosis\_code ~ ИМТ + ЖЭ + СД + МФАПКА

AIC: 279.3, R<sup>2</sup>: 0.275, Residual Deviance: 269.2978, Null Deviance: 371.4672, VIF: плохой (bad), Acc: 0.7568, Se: 0.75, Sp: 0.7574, AUC: 0.8416.

Модель 6: Restenosis\_code ~ ИМТ + кол-во стентов + СД

AIC: 280.46, R<sup>2</sup>: 0.267, Residual Deviance: 272.4623, Null Deviance: 371.4672, VIF: плохой (bad), Acc: 0.8311, Se: 0.8333, Sp: 0.8309, AUC: 0.845.

Модель 7: Restenosis\_code ~ ИМТ + ХОБЛ + ЖЭ + СД

AIC: 288.2, R<sup>2</sup>: 0.251, Residual Deviance: 278.1956, Null Deviance: 371.4672, VIF: плохой (bad), Acc: 0.75, Se: 0.75, Sp: 0.75, AUC: 0.8232.

Модель 8: Restenosis\_code ~ ИМТ + ЖЭ + СД

AIC: 291.89, R<sup>2</sup>: 0.236, Residual Deviance: 283.8858, Null Deviance: 371.4672, VIF: плохой (bad), Acc: 0.75, Se: 0.75, Sp: 0.75, AUC: 0.8269.

Модель 9: Restenosis\_code ~ кол-во стентов + СД

AIC: 291.29, R<sup>2</sup>: 0.232, Residual Deviance: 285.2864, Null Deviance: 371.4672, VIF: плохой (bad), Acc: 0.7905, Se: 0.5833, Sp: 0.8088, AUC: 0.811.

Модель 10: Restenosis\_code ~ ИМТ + СД + МФАПКА

AIC: 302.31, R<sup>2</sup>: 0.208, Residual Deviance: 294.3062, Null Deviance: 371.4672, VIF: плохой (bad), Acc: 0.7838, Se: 0.75, Sp: 0.7868, AUC: 0.8195.

На основании проведенного анализа модель 1, включающая ИМТ, ЖЭ, количество стентов, СД и МФАПКА, демонстрирует наилучшие результаты по большинству ключевых метрик, таких как AIC, R<sup>2</sup>, точность, чувствительность, специфичность и AUC.

Качество подгонки. Модель 1 имеет самое низкое значение AIC (248,41) и наивысший коэффициент детерминации R<sup>2</sup> (0,364), что указывает на ее лучшую объяснительную силу и наименьшую сложность.

Точность классификации. Высокая точность модели 1 (0,8108) показывает, что модель правильно классифицирует около 81% случаев.

Диагностическая способность. Высокое значение AUC (0,8805) свидетельствует о ее отличной способности различать между положительными и отрицательными случаями рецидив стеноза в стенке.

### Обсуждение

Рестенозирование в стенке после чрескожного коронарного вмешательства приводит к ухудшению состояния пациентов, чередованиям периодов стабилизации и нарастанию симптомов прогрессирования коронарного атеросклероза [1, 2].

Общепризнанные предикторы рестеноза в стенке после ЧКВ – сахарный диабет, множественные стенты (большая общая длина зоны стентирования) и меньший конечный диаметр просвета сосуда, сложная морфология поражения, неполное расширение стента, перелом стента при имплантации, гиперплазия неоинтимы, неоатеросклероз, воспалительные и гиперчувствительные реакции на металл и полимеры стента, генетические факторы [3, 7, 11]. Формирование рестеноза стентированного коронарного сосуда может занимать значительное время – от нескольких месяцев до нескольких лет [4].

Три десятилетия назад преобладало мнение, что рестеноз был в первую очередь проблемой гиперплазии интимы, вызванной миграцией гладкомышечных клеток из меди и интимы с последующим чрезмерным ростом. Два десятилетия назад была подтверждена роль ремоделирования, а совсем недавно получила распространение возможная роль клеток-предшественников/стволовых клеток [8].

В основе патогенеза рестеноза лежит неоинтимальная гиперплазия, активация и нарушение поверхностной структуры эндотелиальных клеток сосуда, изменившегося под влиянием стента.

Высокий уровень Р-селектина коррелирует с риском развития острых состояний болезни сердечного континуума – атеросклероза, артериального тромбоза и тромбоза глубоких вен, острых состояний ишемической болезни, инфаркта миокарда. Показана эффективность в качестве дополнительного агента к стандартной тромболитической терапии при инфаркте миокарда ингибитора Р-селектина [9, 10].

Интегрин-β3 – рецепторный белок, представленный в ангиогенных эндотелиальных клетках, выполняет адгезивные функции в гемостазе, заживлении ран и ангиогенезе. Доказано, что его взаимодействие с внеклеточным матриксом – один из факторов, координирующих миграцию гладкомышечных клеток из меди к интиме и формирование окклюзионного поражения интимы. Подавление Интегрин-β3 оказалось неэффективным в профилактике гиперплазии интимы [12, 13], а прогностическая ценность интегрин-β3 в процессе развития рестеноза остается неизученной.

### Выводы

Как видно из представленных данных, статистически значимые различия для группы пациентов, подвергнутых ЧКВ, и пациентов с развившимся впоследствии рестенозом внутри стента, по показателям P-селектин и интегрин-β3 не получены.

Проведенный анализ моделей прогнозирования рецидива стеноза в стенте показывает, что модель 1 (Restenosis code: ИМТ + ЖЭ + кол-во стентов + СД + MFCAD) наиболее эффективна

### Литература

1. Long-term incidence and prognostic factors of the progression of new coronary lesions in Japanese coronary artery disease patients after percutaneous coronary intervention / H. Kaneko [et al.] // *Heart Vessels*. – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 437-442. – doi: 10.1007/s00380-013-0382-6.
2. Мазаев, В. П. Развитие рестенозов в коронарных артериях на поздних сроках после чрескожных коронарных вмешательств при имплантации голометаллических или покрытых лекарством стентов в зависимости от клинических данных и факторов риска / В. П. Мазаев, А. А. Комков, С. В. Рязанова // *Современные проблемы науки и образования* [Электронный ресурс]. – 2017. – Т. 4. – Режим доступа: <https://science-education.ru/article/view?id=26645>. – Дата доступа: 08.09.2024.
3. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement / A. Kastrati [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1997. – Vol. 30, № 6. – P. 1428-1436. – doi: 10.1016/s0735-1097(97)00334-3.
4. Bennett, M. R. Mechanisms of angioplasty and stent restenosis: implications for design of rational therapy / M. R. Bennett, M. O'Sullivan // *Pharmacol Ther*. – 2001. – Vol. 91, № 2. – P. 149-166. – doi: 10.1016/s0163-7258(01)00153-x.
5. In-stent restenosis of drug-eluting stents: clinical presentation and outcomes in a real-world scenario / G. Paramasivam [et al.] // *Egypt Heart J*. – 2019. – Vol. 71, № 1. – P. 28. – doi: 10.1186/s43044-019-0025-z.
6. Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention for In-Stent Restenosis Versus De Novo Lesions: A Meta-Analysis / A. Elbadawi [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2023. – Vol. 12, № 13. – P. e029300. – doi: 10.1161/JAHA.122.029300.
7. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography / S. Cassese [et al.] // *Heart*. – 2014. – Vol. 100, № 2. – P. 153-159. – doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933.
8. Kenagy, R. D. Biology of Restenosis and Targets for Intervention / R. D. Kenagy // *Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists* [Electronic resource] / eds: R. Fitridge, M. Thompson. – Adelaide (AU) : University of Adelaide Press, 2011. – Chapter 7. – P. 115-152. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534272/>. – Date of access: 08.06.2024.
9. P-selectin and subclinical and clinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / S. J. Bielinski [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 240, № 1. – P. 3-9. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.036.
10. Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results

для прогнозирования рецидива стеноза у пациентов с установленными стентами. Она демонстрирует высокие значения точности, чувствительности и специфичности, а также наилучшие показатели по метрикам AIC и AUC. Эти результаты подчеркивают важность использования комплексного подхода при прогнозировании рецидива стеноза и подтверждают целесообразность включения множества клинических переменных для улучшения точности прогнозов.

of the SELECT-ACS trial / J. C. Tardif [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. – Vol. 61, № 20. – P. 2048-2055. – doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.003.

11. Giacoppo, D. Current Management of In-Stent Restenosis / D. Giacoppo, P. M. Mazzone, D. Capodanno // *J Clin Med*. – 2024. – Vol. 13, № 8. – P. 2377. – doi: 10.3390/jcm13082377.
12. Jain, M. Role of Integrins in Modulating Smooth Muscle Cell Plasticity and Vascular Remodeling: From Expression to Therapeutic Implications / M. Jain, A. K. Chauhan // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 4. – P. 646. – doi: 10.3390/cells11040646.
13. Черняк, А. А. Перспективы использования биомаркеров (адипонектина, P-селектина, интегрин-β3) в качестве биохимических предикторов рестеноза у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования / А. А. Черняк, В. А. Снежицкий // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 5-11. – doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-1-5-11.

### References

1. Kaneko H, Yajima J, Oikawa Y, Tanaka S, Fukamachi D, Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, Matsuno S, Kano H, Uejima T, Koike A, Nagashima K, Kirigaya H, Sawada H, Aizawa T, Yamashita T. Long-term incidence and prognostic factors of the progression of new coronary lesions in Japanese coronary artery disease patients after percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*. 2014;29(4):437-442. doi: 10.1007/s00380-013-0382-6. (Russian).
2. Mazaev VP, Komkov AA, Ryazanova SV. Long-term in-stent restenosis development in coronary arteries after percutaneous coronary interventions with bare metal and drug-eluting stents implantation depending on clinical data and risk factors. *Modern Problems of Science and Education* [Internet]. 2017;4. Available from: <https://science-education.ru/article/view?id=26645> (Russian).
3. Kastrati A, Schömig A, Elezi S, Schühlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1428-1436. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00334-3.
4. Bennett MR, O'Sullivan M. Mechanisms of angioplasty and stent restenosis: implications for design of rational therapy. *Pharmacol Ther*. 2001;91(2):149-166. doi: 10.1016/s0163-7258(01)00153-x.
5. Paramasivam G, Devasia T, Ubaid S, Shetty A, Nayak K, Pai U, Rao MS. In-stent restenosis of drug-eluting stents: clinical presentation and outcomes in a real-world scenario. *Egypt Heart J*. 2019;71(1):28. doi: 10.1186/s43044-019-0025-z.
6. Elbadawi A, Dang AT, Mahana I, Elzeneini M, Alonso F, Banerjee S, Kumbhani DJ, Elgendy IY, Mintz GS.

- Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention for In-Stent Restenosis Versus De Novo Lesions: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(13):e029300. doi: 10.1161/JAHA.122.029300.
7. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Piniack S, Joner M, Ibrahim T, King LA, Fusaro M, Laugwitz KL, Kastrati A. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart.* 2014;100(2):153-159. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933.
  8. Fitridge R, Thompson M, eds. Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011. Chapter 7, Kenagy RD. Biology of Restenosis and Targets for Intervention; p. 115-152. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534272/>
  9. Bielinski SJ, Berardi C, Decker PA, Kirsch PS, Larson NB, Pankow JS, Sale M, Andrade M, Sicotte H, Tang W, Hanson NQ, Wassel CL, Polak JF, Tsai MY. P-selectin and subclinical and clinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2015;240(1):3-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.036.
  10. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SR, Duchatelle V, Petroni T, Grégoire JC, Ibrahim R, Heinonen TM, Robb S, Bertrand OF, Cournoyer D, Johnson D, Mann J, Guertin MC, L'Allier PL. Effects of the P-selectin antagonist in-cacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(20):2048-2055. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.003.
  11. Giacoppo D, Mazzone PM, Capodanno D. Current Management of In-Stent Restenosis. *J Clin Med.* 2024;13(8):2377. doi: 10.3390/jcm13082377.
  12. Jain M, Chauhan AK. Role of Integrins in Modulating Smooth Muscle Cell Plasticity and Vascular Remodeling: From Expression to Therapeutic Implications. *Cells.* 2022;11(4):646. doi: 10.3390/cells11040646.
  13. Chernyak AA, Snezhitskiy VA. Prospects for the use of biomarkers (adiponectin, p-selectin, integrin  $\beta$ 3) as biochemical predictors of restenosis in patient with ischemic heart disease after coronary stenting]. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2018;16(1):5-11. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-1-5-11. edn: YREKEE. (Russian).

## P-SELECTIN AND INTEGRIN- $\beta$ 3 LEVELS IN BLOOD PLASMA IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

A. A. Chernyak

*Addis Ababa Silk Road General Hospital, Addis Ababa, Ethiopia*

*Background.* Coronary artery disease (CAD) is a leading cause of mortality and disability worldwide. Modern treatment methods, such as percutaneous coronary intervention (PCI), have significantly improved patients' outcomes. However, the risk of stent restenosis remains a significant problem.

*Objective.* To determine the levels of biochemical markers (P-selectin and integrin- $\beta$ 3) in the plasma of patients with coronary artery disease (CAD) after percutaneous coronary intervention (PCI), and to evaluate the effectiveness of various models for predicting in-stent restenosis.

*Material and methods.* The study included 209 CAD patients divided into four groups: healthy individuals, patients with chronic CAD without indications for invasive coronary angiography, patients with CAD who underwent elective PCI, and patients with in-stent restenosis. Plasma levels of P-selectin and integrin- $\beta$ 3 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

*Results.* In-stent restenosis occurred in 12 patients (8.05%) after elective PCI. Analysis showed that P-selectin and integrin- $\beta$ 3 levels did not have statistically significant differences between patient groups. The predictive model including BMI, ventricular extrasystole, number of stents, diabetes mellitus, and multifocal atherosclerotic coronary artery disease showed the best key metrics efficiency.

*Conclusion.* P-selectin and integrin- $\beta$ 3 levels did not show significant differences in patients with in-stent restenosis. The model including BMI, VE, number of stents, DM, and MFCAD is the most effective for predicting restenosis recurrence.

**Keywords:** Coronary artery disease, restenosis, percutaneous coronary intervention, P-selectin, integrin- $\beta$ 3, biochemical markers, predictors.

**For citation:** Chernyak AA. P-selectin and integrin- $\beta$ 3 levels in blood plasma in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2024;22(5):451-457. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-5-451-457>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.  
**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.  
**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторе / About the author**

Черняк Александр Александрович / Chernyak Alexander, e-mail: [chernyak.ev@gmail.com](mailto:chernyak.ev@gmail.com), ORCID: 0000-0001-5017-9019

Поступила / Received: 14.06.2024

Принята к публикации / Accepted for publication: 24.09.2024