

### Коронарное кровообращение и возобновление клиники ишемической болезни сердца после интракоронарного стентирования

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8

<sup>2</sup> Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург

197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

e-mail: berezovgel@mail.ru

#### Реферат

**Цель исследования** - оценить роль изменений коронарного кровообращения в возобновлении клиники ИБС после ЧКВ.

**Материал и методы исследования.** В исследовании участвовали 90 больных ИБС от 40 до 75 лет, которым было выполнено ЧКВ в экстренном (15 больных) и плановом (75 больных) порядке. Риск развития осложнений рассчитывался по шкале Syntax Score. Исследовалась венозная кровь, полученная до, через 6 и 12 месяцев после ЧКВ. В эти же сроки выполнялась стресс-ЭхоКГ. В случае возобновления клиники ИБС пациентам проводилась стресс-ЭхоКГ и повторное ЧКВ. Интенсивность образования тромбина оценивали с помощью теста генерации тромбина (ТГТ) в бедной тромбоцитами плазме и модифицированного добавлением в реакционную смесь человеческого рекомбинантного тромбомодулина (rh-TM) для оценки степени активации системы протенина С.

**Результаты исследования.** Всего за 4 года наблюдения в общей сложности констатировано 30 случаев возобновления клиники ИБС. Несмотря на различный риск развития осложнений по шкале Syntax Score, частота развития осложнений между группами не отличалась. Среди факторов, определяющих риск развития осложнений в течение первого года наблюдения, наиболее важными являлись степень стеноза левой огибающей артерии и нарушение регионарной сократимости в бассейне данной артерии. В развитии осложнений последующих 3-х лет наблюдения показатели стресс-ЭхоКГ, интенсивности образования тромбина и гиподинамии.

**Выводы.** Установлено, что возобновлению клиники ИБС связано не только с нарушением коронарного кровотока. Риск рецидива клиники ИБС также зависит от гиподинамии, интенсивности образования тромбина и активности системы протенина С.

**Ключевые слова:** чрескожное коронарное вмешательство, тест генерации тромбина, рестеноз, тромбоз стента.

#### Введение

Возобновление клиники ишемической болезни сердца (ИБС) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), как правило, связано с нарушением коронарного кровообращения, обусловленного как рестенозом и/или тромбозом внутри стента, так и прогрессированием атеросклероза в неоперированных ранее артериях и атеросклерозом de novo внутри стента [1,2]. Причиной рецидива клиники ИБС также может стать усугубление эндотелиальной дисфункции после ЧКВ и парадоксальная реакция стентированных сосудов на вазодилататоры, причины которой остаются непонятными [3,4]. Окончательно на этот вопрос могут ответить лишь результаты инвазивной коронароангиографии (КАГ), внутрисосудистого ультразвукового исследования, мультиспиральной или оптической когерентной компьютерной томографии коронарных артерий. Именно поэтому изучение влияния различных факторов на возобновление клиники ИБС связывают с поиском новых маркеров и с повышением информативности широко используемых инструментальных, таких как стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ), а также лабораторных методов прогноза и верификации осложнений после ЧКВ.

#### Цель исследования

Оценить роль изменений коронарного кровообращения в возобновлении клиники ИБС после ЧКВ.

#### Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 90 больных ИБС — 75 больных (60 (80 %) мужчин и 15 (20 %) женщин) после планового ЧКВ и 15 больных (12 мужчин (80 %) и 3 (20 %) женщин), после экстренного ЧКВ в возрасте от 40 до 75 лет. Критериями исключения являлись: возраст > 75 лет, аортокоронарное шунтирование и стентирование коронарных артерий в анамнезе, острая сердечная недостаточность и/или фракция выброса левого желудочка <40 %, ХСН IIБ и III стадии, креатинин крови >180 ммоль/л, хроническая обструктивная болезнь легких, анемии средней и тяжелой степени, постоянная форма фибрилляции и трепетания предсердий, онкопатология.

Все пациенты получали стандартную терапию, включающую препарат ацетилсалициловой кислоты (АСК) 300 мг и клопидогрель в дозе 600 мг за сутки до ЧКВ. После вмешательства доза АСК 300 мг в сутки сохранялась вплоть до выписки из стационара, а доза клопидогреля (75 мг в сутки) в некоторых

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

случаях в первые 7 дней увеличивалась до 150 мг в сутки. В периоперационном и раннем послеоперационном периодах в лечении пациентов обеих категорий применялся также нефракционированный гепарин в виде в/в инфузии под контролем АЧТВ или эноксапарин из расчета 1 мг/кг 2 раза в сутки. Больным, госпитализированным в экстренном порядке, введение антикоагулянтных препаратов было начато на догоспитальном этапе.

Общий период наблюдения составил 4 года. При первом проведении эхокардиографического исследования у экстренных больных применялся короткий протокол, позволяющий оценить основные эхокардиографические параметры миокарда в покое, а у плановых больных – стресс-ЭхоКГ в полном объеме. В последующем в обеих группах проводилось стресс-ЭхоКГ, предусмотренная полным протоколом, через 6 и 12 месяцев после ЧКВ.

Стресс-ЭхоКГ проводилась на тредмиле (T1200, GE) по стандартному протоколу BRUCE с использованием программ для нагрузочных тестов «Cardiosoft» (GE). Эхокардиографическое исследование выполнялось на аппарате Vivid 7 Dim (GE). Оценка нарушений регионарной сократимости миокарда проводилась качественным методом (визуально) и полуколичественным методом (с использованием пятибалльной шкалы) в 16 стандартных сегментах левого желудочка при сравнении изображений до и после нагрузки. Общий индекс нарушения регионарной сократимости (ИНРС) рассчитывался как сумма индексов нарушений локальной сократимости, деленная на количество анализируемых сегментов. Для оценки топического поражения коронарного русла была использована схема кровоснабжения ЛЖ магистральными артериями [5]. Оценка глобальной сократимости левого желудочка проводилась путем измерения фракции выброса биплановым методом Simpson.

Инвазивная КАГ проводилась всем больным до или одномоментно со стентированием коронарных артерий в экстренном или плановом порядке в условиях стационара СЗФМИЦ им. акад. В.А. Алмазова. Повторная КАГ проводилась в экстренном порядке больным при возникновении клиники острого коронарного синдрома (ОКС) либо инфаркта миокарда (ИМ), а также в плановом порядке в случае возобновления клиники стабильной стенокардии напряжения, положительного результата стресс-ЭхоКГ и согласия пациента.

О состоянии гемостаза судили по результатам теста генерации тромбина (ТГТ), который проводился всем пациентам в течение первого года до вмешательства, через сутки, 2 недели, 3, 6 и 12 месяцев после ЧКВ. Первый образец венозной крови у плановых больных был получен на фоне нагрузочных доз антиагрегантов, а у экстренных больных на фоне нагрузочных доз антиагрегантов и антикоагулянтных препаратов, введение которых было начато на догоспитальном этапе. Постановка и анализ результатов ТГТ выполнялись согласно методике, предложенной Hemker H. et al. в 2003 г. [6]. В соответствии с поставленными задачами в данном исследовании

использовали плазму крови, бедную тромбоцитами. Для оценки влияния системы активированного протеина С постановка ТГТ была модифицирована добавлением в реакционную смесь человеческого рекомбинантного тромбомодулина (rh-TM) [7].

Оценивали следующие показатели ТГТ: LT (Lag Time) – время инициации свертывания (мин); Peak (Peak thrombin) – пиковая концентрация тромбина, (нМ); ttPeak (time to peak) – время достижения пика (мин); ETP (Endogenous Thrombin Potential) – эндогенный тромбиновый потенциал (нМ·мин). V (Velocity Index) – скорость образования тромбина (нМ/мин), которую рассчитывали по формуле:

$$V = \frac{Peak}{ttPeak - Lag\ time} \quad (1)$$

Для определения чувствительности к тромбомодулину (%) использовали показатели ТГТ, полученные в параллельной постановке с добавлением и без добавления тромбомодулина по формуле:

$$= \frac{ETP_{(без\ rh-TM)} - ETP_{(с\ rh-TM)}}{ETP_{(без\ rh-TM)}} \times 100\% \quad (2)$$

где ETP – показатель тромбограммы.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью компьютерной программы Statistica 10, SAS JMP 10, MS Excel 2016. Оценка достоверности различий между двумя зависимыми выборками ввиду их достаточного объема проводилась с использованием t-критерия для средних (значения приведены в таблице с соответствующими 95 %-ми доверительными интервалами), различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0.05$ . Сравнения групп по номинальным и бинарным признакам осуществлялась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Графическое изображение рисковыв классов представлено в виде «дерева решений».

### Результаты исследования и их обсуждение

Проанализированы истории болезни 90 больных ИБС, которым была проведена ангиопластика со стентированием коронарных артерий в экстренном (15 больных) и в плановом (75 больных) порядке. Риск развития осложнений оценивался в баллах по шкале Syntax Score, основанной преимущественно на оценке анатомических особенностей поражения коронарного русла при проведении первичной коронароангиографии (КАГ). Установлено, что больных, относящихся к группе промежуточного и высокого риска, было значительно больше среди экстренных пациентов (Табл.1).

Количество больных с хронической сердечной недостаточностью было значительно больше в группе экстренных больных ( $p < 0.005$ ), а с артериальной гипертензией – в группе плановых пациентов ( $p < 0.005$ ). При этом статистически значимых отличий по количеству больных сахарным диабетом 2 типа, больных, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда, отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, гиподинамию, курение и

## Риск развития осложнений по шкале Syntax Score

Таблица 1

Syntax Score	Экстренные больные, n=15	Плановые больные, n=75	Всего	$\chi^2$	p
0–22 балла – низкий риск	11 (73,4 %)	69 (92,0 %)	80	7,98	0,01850
23–32 балла – группа промежуточного риска	2 (13,3 %)	5 (6,7 %)	7		
>32 баллов – группа высокого риска	2 (13,3 %)	1 (1,3 %)	3		

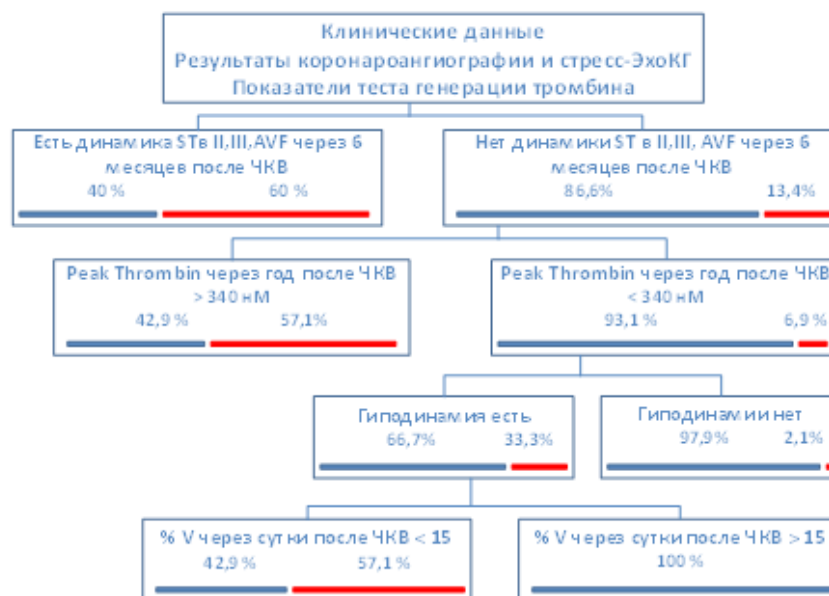


Рис. 1. Риск развития осложнений после чрескожного коронарного вмешательства у больных ИБС

злоупотребление алкоголем между группами выявлено не было. По количеству больных с артериальной гипертензией превосходила группа плановых пациентов ( $p < 0.005$ ), а по наличию хронической сердечной недостаточности – группа экстренных больных ( $p < 0.005$ ) (Рис.1), тогда как по количеству больных сахарным диабетом 2 типа, больных, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда, отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, гиподинамию, курение и злоупотребление алкоголем, статистически значимых отличий между группами выявлено не было.

Период наблюдения после ЧКВ составил 4 года. На протяжении всех лет наблюдения удалось отследить судьбу 14 больных из группы экстренных и 65 больных из группы плановых. По 1 пациенту из каждой группы умерло по причине онкологического заболевания.

Несмотря на различный риск развития осложнений по шкале Syntax Score частота развития осложнений между группами не отличалась, как в течение первого года наблюдения, так и в течение последующих 3 лет после вмешательства (Табл.2).

В течение первого года наблюдения в группе экстренных больных произошел 1 случай возобновления клиники стенокардии и 2 случая ОКС/ИМ, а в группе плановых больных 5 случаев ОКС/ИМ и 8 возобновления клиники стенокардии, потребовавшей повторного вмешательства. В последующие три года наблюдения частота развития осложнений

сократилась в обеих группах и составила у экстренных больных 2 случая возобновления стенокардии, а в группе экстренных больных 1 случай ОКС/ИМ и 11 – возобновления стенокардии напряжения.

При повторной КАГ в группе экстренных больных установлено, что в 3 случаях причиной развития осложнений явилось сочетание рестеноза внутри стента и прогрессирования атеросклероза иной локализации, а у 1 больного – только прогрессирование атеросклероза иной локализации. В группе плановых больных причиной возобновления клиники ИБС в 4 случаях явилось прогрессирование атеросклероза иной локализации, в 8 случаях – сочетание рестеноза внутри стента и прогрессирование атеросклероза иной локализации. В каждой группе за весь период наблюдения возникло по 1 случаю возобновления клиники ИБС без обнаружения гемодинамически значимых стенозов как со сторон стентированных, так и интактных коронарных артерий (Табл.3).

В общей сложности в группе экстренных больных по результатам повторной КАГ выполнено стентирование коронарных артерий у 4 больных, а в группе плановых больных – повторное стентирование у 9 больных и АКШ/МКШ у 3 больных.

Всего за 4 года наблюдения констатировано 30 случаев возобновления клиники ИБС, расцененное как проявление развития осложнений после ЧКВ. У 11 больных повторная КАГ не проводилась по причине их отказа от исследования или отсутствия показаний по результатам стресс-ЭхоКГ.

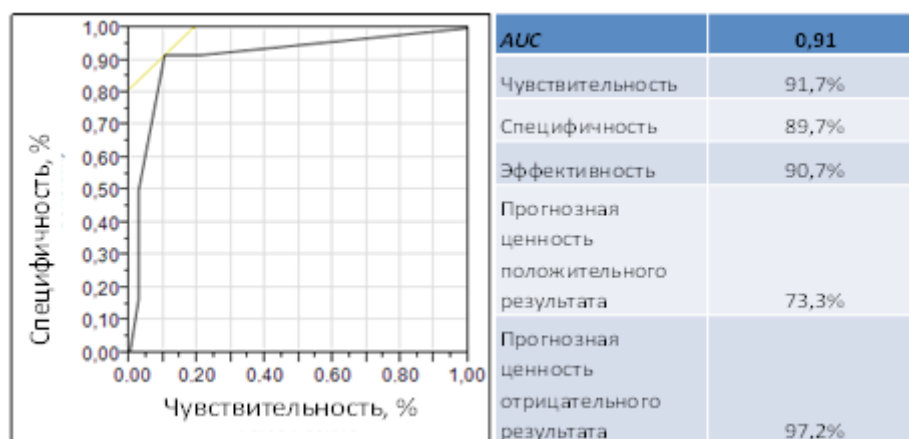
Таблица 2

Клинические события	Экстренные больные	Плановые больные	Всего	$\chi^2$	p
За 4 года наблюдения	5 (35,7 %)	25 (38,5 %)	30	0,05	0,82
За 1-й год наблюдения	3 (21,4 %)	13 (20 %)	16	0,01	0,90
– ОКС/ИМ – возобновление стенокардии	2 (14,3 %) 1 (7,1 %)	5(7,7 %) 8(12,3 %)		0,03	0,87
За 2–4 годы наблюдения	2 (18,2 %)	12 (23,1 %)	14	0,13	0,72
– ОКС/ИМ – возобновление стенокардии	0 2 (18,2 %)	1 (1,9 %) 11 (21,2 %)		0,18	0,67

Результаты повторной коронароангиографии

Таблица 3

Клинические события	Экстренные больные	Плановые больные	Всего	$\chi^2$	p
За 1 год наблюдения:	3	13	16	0,01	0,90
1 — нет осложнений	0	1	1	0,25	0,62
2 — осложнения в стентированных сосудах (рестеноз/тромбоз внутри стента)	0	0	0	—	—
3 — прогрессирование атеросклероза иной локализации;	0	3	3	0,85	0,36
4 — 2+3	3	7	10	2,2	0,14
5 — нет данных	0	2	2	0,53	0,47
За 2–4 годы наблюдения	2	12	14	0,08	0,77
1 — нет осложнений	0	1	1	0,18	0,67
2 — осложнения в стентированных сосудах (рестеноз/тромбоз внутри стента)	0	0	0	—	—
3 — прогрессирование атеросклероза иной локализации;	1	1	2	2,43	0,11
4 — 2+3	0	1	1	0,18	0,11
5 — нет данных	1	9	10	0,52	0,47



**Рис. 2.** Результаты ROC-анализа для оценки качества построения модели для расчета риска развития осложнений после чрескожного коронарного вмешательства

Многофакторный анализ позволил установить, что среди факторов, определяющих риск развития осложнений в течение первого года наблюдения, наиболее важными являлись степень стеноза левой огибающей артерии и нарушение регионарной сократимости в бассейне данной артерии. В развитии осложнений последующих 3-х лет наблюдения показатели стресс-ЭхоКГ, интенсивности образования тромбина и гиподинамии (Рис.1).

Было установлено, что риск развития осложнений в течение 2–4-го года после ЧКВ уменьшается до нуля, если у больного нет гиподинамии и динамики сегмента ST при стресс-ЭхоКГ через 6 месяцев после вмешательства, Peak Thrombin через год после стентирования менее 340 нМ, а процент снижения скорости образования тромбина (V) после добавления ТМ более 15 через сутки после операции.

На рисунке 2 ROC-кривая с 95 %-ми ДИ. Об информативности модели для расчета риска развития осложнений после ЧКВ свидетельствует то, что полученное значение такого показателя качества модели как AUC статистически высоко значимо отличается от неинформативного значения  $AUC_{uninf} = 0,5$  и равно 0,91.

### Обсуждение результатов

Существуют различные точки зрения на причины развития осложнений после ЧКВ [8]. Локализация, степень и продолжительность стеноза коронарных артерий, а также количество атеросклеротически измененных участков несомненно влияют на прогноз развития осложнений (рестеноза/тромбоза внутри стента), который в клинической практике рассчитывается по шкале Syntax Score.

Однако данные параметры не отражают состояния коллатерального кровотока, способного компенсировать сужение пораженных сосудов, а также не учитывают влияние клинических и лабораторных факторов.

В данном анализе использованы не только традиционные параметры, характеризующие нарушение коронарного кровообращения, упомянутые выше, но и дополнительные факторы, которые могли бы повлиять на прогноз развития осложнений после ЧКВ. В частности было оценено количество одновременно установленных стентов и наличие антипролиферативного покрытия, давление предиятации, величина кровотока после ангиопластики, объем стентированного участка и площадь контакта стента со стенкой артерии.

Учитывалось также наличие сопутствующих заболеваний и факторов риска, влияние которых на развитие осложнений после интракоронарного вмешательства не вызывает сомнений [9], и показатели ТГТ, характеризующие интенсивность образования тромбина и активность системы протеина С.

Было установлено, что в группе экстренных больных, пациентов, относящихся к группам умеренного и высокого риска по шкале Syntax Score, было значительно больше, чем среди плановых больных. Отчасти этим было обусловлена большая частота развития ОКС/ИМ в данной группе больных в течение

первого года наблюдения, а в группе плановых больных – большая частота возобновления клиники стабильной стенокардии.

Многофакторный анализ данных первого года наблюдения оказался не достаточно информативным, поскольку осложнения возникали в различные сроки после ЧКВ, а модель включала в себя все результаты динамического наблюдения за год.

Тем не менее, было установлено, что риск развития осложнений первого года после вмешательства был связан со степенью стеноза левой огибающей артерии и нарушением регионарной сократимости в бассейне данной артерии.

На протяжении второго, третьего и четвертого годов наблюдения частота развития осложнений сократилась в обеих группах и проявлялась преимущественно в возобновлении клиники стабильной стенокардии.

По результатам повторной КАГ за все четыре года не было выявлено ни одного случая изолированного осложнения (рестеноза или тромбоза) внутри стента. В 18 случаях повторной КАГ было выявлено прогрессирование атеросклероза иной локализации у 5 больных и сочетание рестеноза/тромбоза внутри стента и прогрессирования атеросклероза иной локализации у 11 больных.

У 2 больных (по одному из каждой группы) возобновление клиники стенокардии не было связано с наличием гемодинамически значимых стенозов со стороны стентированных и/или интактных сосудов.

Хорошо известно, что формирование рестеноза внутри стента не всегда проявляется клинически, а причиной гемодинамически значимого сужения просвета стентированного сосуда может возникать и в результате развития внутри стента атеросклероза *de novo* (neoatherosclerosis) [8]. Следовательно, можно предположить, что рецидивы клиники ИБС, констатированные нами были лишь частью реально возникших осложнений.

Многофакторный анализ данных первого года наблюдения, включающий клинические, лабораторные показатели, характеризующие состояние гемостаза, данные первичной КАГ и результаты стресс-ЭхоКГ, позволил выявить факторы, влияющие на риск развития осложнений в течение 2–4 годов наблюдения.

Так, было установлено, что отсутствие динамики сегмента ST в отведениях II, III и AVF при выполнении стресс-ЭхоКГ через 6 месяцев после ЧКВ уменьшает риск развития осложнений до 13,4 %.

Снизить риск развития осложнений в данной группе больных позволяет значения Peak Thrombin < 340 нМ до 6,9 %. Это вполне объяснимо, поскольку хорошо известно, что высокие концентрации тромбина влияют на основные механизмы формирования рестеноза внутри стента [10].

У пациентов с таким уровнем пиковых значений образования тромбина отсутствие гиподинамии позволяет снизить риск до 2,1 %. Однако наличие гиподинамии не исключает благоприятного прогноза.

В случае, если у таких больных через сутки после ЧКВ процент снижения скорости образования тромбина при добавлении ТМ > 15 %, то риск раз-

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

вития осложнений сводится до нуля, что отражает значимость степени активации системы протеина С в периперационном периоде для прогноза осложнений после интракоронарного вмешательства. Об этом свидетельствуют современные представления о роли протеина С в генезе сердечно-сосудистой патологии, активно изучаемой в последние годы благодаря обнаружению у данного белка функций, выходящих за рамки гемостаза – цитопротекторную, антиапоптотическую и противовоспалительную [11].

## Литература

1. Li Y., Yang D., Lu L. et al. *Thermodilutional Confirmation of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Recurrent Angina After Successful Percutaneous Coronary Intervention*//Can J Cardiol. 2015. Vol.31. № 8. P. 989-97. doi: 10.1016/j.cjca.2015.03.004.
2. Byrne R.A., Joner M., Alfonso F. et al. *Treatment of in-stent restenosis*. In: Bhatt DL, (ed.)//Interventional Cardiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Elsevier; 2015. Print ISBN 9780323262194. Electronic ISBN 9780323264556.
3. Hofma SH., van der Giessen WJ., van Dalen BM. et al. *Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation*//Eur Heart J. 2006. Vol. 27. № 2. P. 166-170.
4. Pendyala LK., Yin X., Li J. et al. *The first-generation drug-eluting stents and coronary endothelial dysfunction*//JACC Cardiovasc Interv. 2009. Vol. 2. № 12. P. 1169-1177.
5. DeBord L. *Manual for stress echocardiography*/L. DeBord. - Burlingame, CA, LWDC&E, 1993. - 206 p.
6. Hemker H.C., Giesen P., Al Dieri R. et al. *Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma*//Pathophysiol Haemost Thromb 2003 Vol. 33. P. 4-15.
7. Dargaud Y., Trzeciak M.C., Bordet J.C. et al. *Use of calibrated automated thrombinography +/- thrombomodulin to recognize the prothrombotic phenotype*//Thromb. Haemost. 2006. Vol. 96. № 5. P. 562-567.
8. Byrne R.A., Joner M., Kastrati A. *Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014*. //Eur Heart J. 2015. Vol. 36. № 47. P.3320-3331. doi: 10.1093/eurheartj/ehv511.
9. Vassalli G., Klersy C., De Servi S. et al. *Can the optimal type of stent be predicted based on clinical risk factors? A subgroup analysis of the randomized BASKET-PROVE trial*. BASKET-PROVE Investigators//Am Heart J. 2016. Vol. 173. P. 1-7. doi: 10.1016/j.ahj.2015.11.007.
10. Siller-Matula J.M., Schwameis M., Blann A. et al. *Thrombin as a multi-functional enzyme. Focus on in vitro and in vivo effects*//Thromb Haemost. 2011. Vol. 106. №.60. P. 1020-33. doi: 10.1160/TH10-11-0711.
11. Bouwens E.A., Stavenuiter F., Mosnier L.O. *Mechanisms of anticoagulant and cytoprotective actions of the protein C pathway*//J Thromb Haemost. 2013. Vol.11. Suppl 1. P. 242-253.

UDK 616.1

**Berezovskaya G. A.**

## Coronary circulation and renewal of heart coronary disease clinic after intracoronary stenting

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University  
197022, Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6/8

<sup>2</sup> Federal Almazov North-West Medical Research Centre  
197341, Russia, St. Petersburg, Akkuratova Street, 2  
e-mail: berezovgel@mail.ru

### Abstract

**Purpose.** To evaluate the role of changes in coronary blood flow in ischemic heart disease clinic reopening after PCI.

**Materials and methods.** The study included 90 patients with coronary heart disease by 40 to 75 years, who underwent emergency PCI (15 patients) and planned (75 patients) procedure. The risk of complications is calculated on a scale Syntax Score. We investigated the venous blood obtained before and after 6 and 12 months following PCI. In the same period, performed stress echocardiography. In case of resumption of CAD patients clinic conducted stress echocardiography and repeated PCI. The intensity of thrombin formation was assessed using a thrombin generation test (TGT) in platelet-poor plasma and the modified reaction mixture by adding human recombinant thrombomodulin (rh-TM) to assess the degree of activation of the protein C system.

**Results.** A total of 4 years of observation, a total of 30 cases of coronary heart disease is ascertained clinic renewal. Despite the different risk of complications on a scale Syntax Score, the incidence of complications between the groups did not differ. Among the factors that determine the risk of complications during the first year of observation, the most important is the degree of stenosis of the left circumflex artery and a violation of regional contractility in the basin of the artery. In the development of complications of the next 3 years of follow up indicators of stress echocardiography, the intensity of the formation of thrombin and lack of exercise.

**Conclusions.** It was found that CAD clinics renewal is not only a violation of the coronary blood flow. CAD risk clinical relapse rate also depends on the formation of thrombin and protein C system activity.

**Keywords:** percutaneous coronary intervention, thrombin generation test, restenosis, stent thrombosis.

## References

1. Li Y., Yang D., Lu L. et al. *Thermodilutional Confirmation of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Recurrent Angina After Successful Percutaneous Coronary Intervention*//Can J Cardiol. 2015. Vol.31. № 8. P. 989-97. doi: 10.1016/j.cjca.2015.03.004.
2. Byrne R.A., Joner M., Alfonso F. et al. *Treatment of in-stent restenosis*. In: Bhatt DL, (ed.)//Interventional Cardiology: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Elsevier; 2015. Print ISBN 9780323262194. Electronic ISBN 9780323264556.
3. Hofma SH., van der Giessen WJ., van Dalen BM. et al. *Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation*//Eur Heart J. 2006. Vol. 27. № 2. P. 166-170.
4. Pendyala LK., Yin X., Li J. et al. *The first-generation drug-eluting stents and coronary endothelial dysfunction*//JACC Cardiovasc Interv. 2009. Vol. 2. № 12. P. 1169-1177.
5. DeBord L. *Manual for stress echocardiography*/L. DeBord. - Burlingame, CA, LWDC&E, 1993. - 206 p.
6. Hemker H.C., Giesen P., Al Dieri R. et al. *Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma*//Pathophysiol Haemost Thromb 2003 Vol. 33. P. 4-15.
7. Dargaud Y., Trzeciak M.C., Bordet J.C. et al. *Use of calibrated automated thrombinography +/- thrombomodulin to recognize the prothrombotic phenotype*//Thromb. Haemost. 2006. Vol. 96. № 5. P. 562-567.
8. Byrne R.A., Joner M., Kastrati A. *Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014*. //Eur Heart J. 2015. Vol. 36. № 47. P.3320-3331. doi: 10.1093/eurheartj/ehv511.
9. Vassalli G., Klersy C., De Servi S. et al. *Can the optimal type of stent be predicted based on clinical risk factors? A subgroup analysis of the randomized BASKET-PROVE trial*. BASKET-PROVE Investigators//Am Heart J. 2016. Vol. 173. P. 1-7. doi: 10.1016/j.ahj.2015.11.007.
10. Siller-Matula J.M., Schwameis M., Blann A. et al. *Thrombin as a multi-functional enzyme. Focus on in vitro and in vivo effects*//Thromb Haemost. 2011. Vol. 106. №.60. P. 1020-33. doi: 10.1160/TH10-11-0711.
11. Bouwens E.A., Stavenuiter F., Mosnier L.O. *Mechanisms of anticoagulant and cytoprotective actions of the protein C pathway*//J Thromb Haemost. 2013. Vol.11. Suppl 1. P. 242-253.