

ФАКТОРЫ РИСКА КОРОНАРНОГО РЕСТЕНОЗА

ЕНИКЕЕВА АЛИНА МУХАМАТДАУТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5588-0928, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 143350, г. Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: a.zalalidinovamd@yandex.ru

ГАЗИЗОВА ЛЮЦИЯ ЮЛАЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-5005-7190, врач-кардиолог ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр», Минздрава России, Россия, 450106, г. Уфа, ул. Кувыкина, 96, e-mail: gazizoval89@mail.ru

ГАРЕЕВА ДИАНА ФИРДАВИСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1874-8661, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 143350, г. Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: d.f.gareeva@mail.ru

РАХИМОВА РОЗАНА ФАРИТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2958-616X, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 143350, г. Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: R.r-7@mail.ru

АМИНЕВА АЛЛА МАРАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1180-1335, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 143350, г. Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail - amineva03@yandex.ru

БУЗАЕВ ИГОРЬ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-6716-4048, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 143350, г. Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: igor@buzayev.com

ЗАГИДУЛЛИН НАУФАЛЬ ШАМИЛЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-2386-6707, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 143350, г. Уфа, ул. Ленина, 3, e-mail: znaufal@mail.ru

Реферат. Введение. Сердечно-сосудистые заболевания на протяжении многих лет являются ведущей причиной смерти и инвалидизации населения во всем мире. Широкое распространение чрескожного коронарного вмешательства значительно улучшило результаты лечения и прогноз таких пациентов. Однако, воспалительные реакции, возникающие в ответ на механическое растяжение, обнажение эндотелия и субинтимальное кровоизлияние играют ключевую роль, запускают каскад пролиферативных процессов, приводящих к формированию неоинтимальной гиперплазии и рестенозу. **Цель исследования** - изучить роль известных механизмов развития рестеноза, а также рассмотреть возможные новые факторы риска рестенозирования коронарных артерий. **Материал и методы.** Осуществлен обзор актуальных медицинских публикаций в базах данных PubMed, MedLine, Google Scholar, ScienceDirect. Охват поиска включал статьи, опубликованные с 1993 по 2021 г. **Результаты и обсуждения.** Показаны факторы риска рестенозов, такие как генетические, механические (недораскрытие, перелом, чрезмерная дилатация, повреждение полимера), высокий уровень системного воспаления. Кроме того, показано, что дефицит витамина D также может являться фактором риска развития атеросклероза и иммунного воспаления. **Выводы.** Рестеноз коронарных артерий является актуальной проблемой с частотой до 10% среди всех чрескожных вмешательств. Имеются механические, генетические и воспалительные причины данного феномена. Изучаются маркеры рестенозов, такие как уровень сывороточного NT-proBNP, пентраксина-3, витамина D. Дальнейшие исследования в области факторов риска рестенозов могут привести к созданию методов профилактики данного феномена.

Ключевые слова: неоатеросклероз, неоинтимальная гиперплазия, рестеноз, витамин D, рецептор витамина D.

Для ссылки: Еникеева А.М., Газизова Л.Ю., Гареева Д.Ф., и др. Факторы риска коронарного рестеноза // Вестник современной клинической медицины. — 2023. — Т.16, вып. 4. — С.83-89. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).83-89.

PREDICTORS OF CORONARY IN-STENT RESTENOSIS

ENIKEEVA ALINA M., ORCID ID: 0000-0002-5588-0928, postgraduate student of the Department of Internal Medicine of the Bashkir State Medical University, Russia, 143350, Ufa, Lenina str., 3, e-mail: a.zalalidinovamd@yandex.ru

GAZIZOVA LYUTSIYA YU., ORCID ID: 0000-0002-5005-7190, doctor of the Department of Cardiology of Republic Cardiological Centre, Russia, 450106, Ufa, Kuvykina str., 96, e-mail: gazizoval89@mail.ru

GAREEVA DIANA F., ORCID ID: 0000-0002-1874-8661, C. Med. Sci, associate professor of the Department of Department of Internal Medicine of the Bashkir State Medical University, Russia, 143350, Ufa, Lenina str., 3, e-mail: d.f.gareeva@mail.ru

RAKHIMOVA ROZANA F., ORCID ID: 0000-0002-2958-616X, postgraduate student of the Department of Internal Medicine of the Bashkir State Medical University, Russia, 143350, Ufa, Lenina str., 3, tel. — 8-987-054-39-04, e-mail: R.r-7@mail.ru

AMINEVA ALLA M., ORCID ID: 0000-0002-1180-1335, postgraduate student of the Department of Internal Medicine of the Bashkir State Medical University, Russia, 143350, Ufa, Lenina str., 3, e-mail - amineva03@yandex.ru

BUZAEV IGOR V., ORCID ID: 0000-0002-6716-4048, D. Med. Sci, professor of the Department of surgical disciplines of the Bashkir State Medical University, Russia, 143350, Ufa, Lenina str., 3, e-mail: igor@buzayev.com

ZAGIDULLIN NAUFAL SH., ORCID ID: 0000-0003-2386-6707, D. Med. Sci, professor, the Head of the Department of Internal Medicine of the Bashkir State Medical University, Russia, 143350, Ufa, Lenina str., 3, e-mail: znaufal@mail.ru

Abstract. Introduction. Cardiovascular disease has been the leading cause of death and disability worldwide for many years. The widespread use of percutaneous coronary intervention has significantly improved clinical outcomes in patients with cardiovascular diseases. However, inflammatory reactions that occur in response to mechanical stretch, endothelial exposure and subintimal hemorrhage play a key role, triggering a cascade of proliferative processes leading to neo-intimal hyperplasia and restenosis. **Aim.** Aim of this review was to study the known mechanisms of coronary restenosis and to search possible new risk factors for in-stent restenosis. **Material and methods.** A review of current medical publications in PubMed, MedLine, Google Scholar, ScienceDirect was carried out. Search coverage included

articles published from 1993 to 2021. **Results and discussion.** Risk factors for restenosis have been shown, such as genetic, mechanical (under exploitation, fracture, excessive dilatation, polymer damage), high level of systemic inflammation. In addition, it has been shown that vitamin D deficiency can also be a risk factor for atherosclerosis and immune inflammation. **Conclusion.** The in-stent restenosis is an actual problem. Incidence of in-stent restenosis has been reported in up to 10% after percutaneous coronary intervention. Multiple mechanical, genetic and inflammatory factors might contribute to in-stent restenosis. In recent years, serum levels of NT-proBNP, pentraxin-3, vitamin D have been studied as restenosis risk factors. Further research of this subject may allowed to develop methods for preventing this complication.

Keywords: neoatherosclerosis, neointimal hyperplasia, restenosis, vitamin D, vitamin D receptor.

For reference: Enikeeva AM, Gazizova LYu, Gareeva DF, et al. Predictors of coronary in-stent restenosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 83-89. **DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(4).83-89.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на протяжении многих лет являются ведущей причиной смерти и инвалидизации населения во всем мире. По данным ВОЗ на 2020 год, количество смертей от болезней системы кровообращения возросло на два миллиона в сравнении с 2000 г., и составило 9 млн случаев в год. Это составляет 16% от всех случаев смерти в мире. По данным НМИЦ им. В.А. Алмазова, в 2020 году в Российской Федерации от болезней системы кровообращения умерло 944 843 человека, что соответствует 643,9 случая на 100 тыс. населения. К сожалению, анализ уровня смертности последних лет не показывает тенденцию к снижению данного показателя.

ИБС - поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям, которое может быть органическим и функциональным. Ведущей причиной органического поражения является атеросклероз коронарных артерий, функционального - спазм и внутрисосудистый тромбоз [1,2]. Даже при проведении успешного хирургического лечения и адекватной медикаментозной терапии, у каждого пятого пациента с острым коронарным синдромом случается рецидив в течение 3 лет после вмешательства [3].

Цель исследования - изучить роль известных механизмов развития рестеноза, а также рассмотреть возможные новые факторы риска рестенозирования коронарных артерий.

Материал и методы. Осуществлен обзор актуальных медицинских публикаций в базах данных PubMed, MedLine, Google Scholar, ScienceDirect. Охват поиска включал статьи, опубликованные с 1993 по 2021 г.

Результаты и их обсуждение. Хирургическая реваскуляризация. В конце прошлого века в арсенале практикующих врачей дополнительно к консервативной терапии появилась хирургическая реваскуляризация. В настоящее время в арсенале врачей три способа хирургического лечения ИБС: стентирование стентами без лекарственного покрытия, с лекарственным покрытием и прямая реваскуляризация – аортокоронарное шунтирование. Первыми стентами стали голометаллические стенты. При их использовании рестеноз внутри стента являлся основным осложнением интракоронарного вмешательства. Сообщалось о частоте возникновения рестеноза до 30% после имплантации голометаллического стента. Внедрение в повседневную клиническую практику стентов с лекарственным

покрытием, которые в значительной степени заменили голометаллические стенты, способствовало уменьшению выраженности воспалительных изменений, а также увеличению скорости заживления и эндотелизации артерии в месте имплантации стента. Как следствие, при использовании покрытых стентов наблюдалось снижение частоты осложнений, таких как тромбоз стента, рестеноз, неоатеросклероз и кровотечение.

Однако, несмотря на значительное снижение частоты развития рестенозов, определенное количество пациентов с рестенозами после имплантации стентов с лекарственным покрытием все еще существует. Ранее, значимость последствий рестеноза внутри стента была недооценена. Однако недавнее исследование показало, что примерно в 50% случаев рестеноз ранее имплантированного стента приводит к развитию нестабильной стенокардии. Среди них в 18,7% случаев развивается инфаркт миокарда без подъема ST, а в 8,5% случаев – инфаркт миокарда с подъемом ST [4].

Что такое коронарный рестеноз. С момента введения коронарной ангиопластики около сорока лет назад рестеноз стента и неоатеросклероз *de novo* были признаны основными причинами рецидива заболевания в долгосрочном прогнозе, наряду с поздним тромбозом стента. Ранний (менее 1 года после имплантации стента) рестеноз связан с пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к развитию выраженной неинтимальной гиперплазии. Напротив, развитие новой фиброатеромы в стенках стента, процесс, также называемый неоатеросклерозом, считается решающим фактором, вызывающим долгосрочные коронарные осложнения, включая поздний рестеноз внутри стента (> 1 года после установки стента) и очень поздний тромбоз стента [5].

По данным Shlofmitz E. et al. (2021) в 10% случаев стентирование приводит к рестенозу [6]. Даже последующая имплантация стента с лекарственным покрытием в рестенозированный сосуд в 15% случаев приводит в новому рестенозу или полной окклюзии рестентированного сегмента в течение 1 года. Рестеноз в стенте определяется как уменьшение диаметра просвета сосуда после чрескожного коронарного вмешательства. При этом ангиографически определяется повторный диаметр стеноза более 50% на сегменте стента или его краях (5-миллиметровые сегменты, прилегающие к стенту) [7-9].

Факторы риска рестенозирования в коронарных артериях. В нескольких исследованиях было по-

казано, что гемодиализ является важным прогностическим фактором рестеноза стентированных коронарных артерий. В гистопатологических препаратах было выявлено, что ведущим механизмом рестеноза у этих больных является кальцификация [10]. Гемодиализ является установленным фактором риска тяжелой кальцификации коронарных артерий и образования кальцифицированных узлов. Кальцификация является следствием трансдифференцировки сосудистых гладкомышечных клеток. При этом выделяют две формы эктопической кальцификации: дистрофическая, наблюдаемая в поврежденных тканях, и метастатическая, связанная с системным нарушением фосфорно-кальциевого обмена [11]. По литературным данным, у пациентов с хронической болезнью почек кальцификация сосудов начинается на 10-20 лет раньше, чем в общей популяции. Распространенность кальцификации на додиализных стадиях достигает 80% [12], а при инциации диализа – 100% [13].

Роль генетических факторов в развитии неоинтимальной гиперплазии зависит от разных типов полиморфизма. Воспалительная реакция определяется генетически. В исследовании GENDER полиморфизм бета2-адренорецептора был связан с повышенным риском рестеноза. Напротив, полиморфизм в промоторе гена фактора некроза опухоли был связан со сниженным риском рестеноза [14]. Также имеются сообщения о значительной ассоциации между полиморфизмами генов системы гемостаза и риском рестеноза. Эта область в настоящее время недостаточно изучена и необходимы дополнительные исследования для использования генетических маркеров риска в клинической практике.

Основной причиной недораскрытия стента является значительное кальцинированное поражение коронарной артерии и невозможность полного раздувания баллона. Для обнаружения недостаточного раскрытия стента используется ВСУЗИ и ОКТ. Согласно некоторым исследованиям, недостаточное раскрытие стента является мощным предиктором рестеноза после имплантации стента с лекарственным покрытием [15]. Недостаточное раскрытие стента нарушает кровоток, что влияет на экспрессию эндотелиальных генов, расположение цитоскелета, накопление цитокинов и факторов роста, адгезию лейкоцитов и тромбоцитов. Все эти факторы приводят к росту неоинтимы.

Перелом стента определяется как нарушение целостности конструкции стента, который был цельным после процедуры. Сам перелом стента, вероятно, вызывается механическим напряжением вследствие жесткости сосудистой стенки. Механизмами развития рестеноза при переломе стента является локальная травматизация сосуда и нарушение высвобождения лекарственного вещества из DES в точке перелома, что усугубляет рост неоинтимальной ткани. Частота переломов стента после имплантации стента с закрытыми ячейками составила 2,6% для стента из нержавеющей стали с сиролимусовым покрытием (Cypher) и стента из кобальт-хрома с покрытием эверолимусом (Xience)

- 2,9%. Частота развития рестеноза в месте перелома составляет по различным сообщениям от 25 до 50% [16].

Чрезмерная дилатация стента. Как уже было сказано, недостаточное раскрытие стента может стать причиной рестеноза. Как это ни парадоксально, чрезмерная дилатация также может увеличивать частоту возникновения рестеноза. Предполагается, что чрезмерная постдилатация стента может повлечь за собой усиление пролиферации ткани в ответ на более выраженное повреждение сосуда, изменение механических свойств стента, разрушение полимерного покрытия и увеличение расстояния между ячейками стента. Данные предположения выглядят обоснованными, однако, на сегодняшний день не подтверждены крупными исследованиями [17].

Ключевым условием работы DES и их противорестенозического эффекта является равномерное высвобождение лекарственного препарата, покрывающего стент. Как было установлено в лабораторных исследованиях, локальные изменения кровотока, вызванные особенностями структуры ячеек стента, такими как толщина ячейки, глубина ее проникновения в артериальную стенку, могут играть важную роль в эффективности покрытых стентов. Кроме того, даже небольшое количество локального тромбоза на том участке артериальной стенки, к которому прилежит ячейка стента, может проникновением лекарственного препарата. Все эти факторы могут значительно влиять на клинический исход.

Повреждение полимера. При проведении стента через кальцинированные участки коронарных артерий, зачастую происходит повреждение полимера стента. Это подтверждается в лабораторных исследованиях при использовании световой микроскопии, в которых выявляется разрушение, отслаивание и растрескивание полимера. Был проведен ряд исследований, изучающих степень повреждения стента после травматичных чрескожных вмешательств через извитые, кальцинированные участки сосудов. В одном из них [18] было доложено, что при повреждении полимера, большая часть поверхности стента (до 40%) остается непокрытой лекарственным препаратом. Разумеется, эти повреждения способствуют неравномерному выделению лекарства и возможному риску рестеноза.

Механизмы развития рестеноза в стентах с лекарственным покрытием. Рестеноз возникает в результате повреждения сосуда, вызванного баллонной дилатацией и имплантацией стента. Воспалительные реакции, возникающие в ответ на механическое растяжение, обнажение эндотелия и субинтимальное кровоизлияние играют ключевую роль, запуская каскад пролиферативных процессов. Активация гладкомышечных клеток сосудов, их пролиферация, миграция и дифференциация приводит к формированию неоинтимальной гиперплазии [19,20]. Покрытые стенты разработаны таким образом, чтобы выделять противовоспалительные, иммуномодулирующие или антипролиферативные

вещества и распределять их в месте повреждения сосудов во время начального периода заживления. Если соответствующая доза препарата не выделяется, не происходит торможения роста неоинтимы.

Лекарственные препараты покрытых стентов подавляют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, потенциально вызывая апоптоз клеток. Однако, существует ряд генетических мутаций, вызывающих лекарственную устойчивость к этим препаратам [21,22]. Мутации mTOR или FKBP12 предотвращают связывание рапамицина с mTOR. Мутации или дефекты белков, регулируемых mTOR, включая S6K1, 4E-BP1, PP2A-родственные фосфатазы и p27 (Kip1), также способствуют снижению чувствительности к рапамицину. Кроме того, статус белков ATM, p53, PTEN / Akt и 14-3-3 также связан с чувствительностью к рапамицину. Лабораторные исследования выявили широкий спектр механизмов устойчивости к антипролиферативным препаратам, таким как паклитаксел [23,24]. Паклитаксел специфически связывается с субъединицей β -тубулина микротрубочек и предотвращает их деполимеризацию. Устойчивость к паклитакселу связана с повышенной экспрессией гена *mdr-1* и его продукта Р-гликопротеина, мутацией β -тубулина, изменениями в апоптотических регуляторных белках и белках контрольных точек митоза и, возможно, сверхэкспрессией интерлейкина 6.

Системное и локальное воспаление играет ключевую роль в патогенезе рестеноза внутри покрытых стентов, способствуя пролиферации неоинтимы [25]. Повышение исходного и постоперационного уровней С-реактивного белка является значимым предиктором рестеноза голометаллического стента. Однако, уровень С-реактивного белка не может предсказать риск рестеноза стента с лекарственным покрытием [26], поскольку выделяющийся препарат может останавливать местную воспалительную реакцию, приводящую к рестенозу у пациентов с усиленным системным воспалительным ответом.

Другие маркеры воспаления, такие как матриксная металлопротеиназа (ММП), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) [27] и компоненты C3a и C5a, оценивались на предмет риска рестеноза стента с лекарственным покрытием. Небольшое количество исследований показало ассоциацию ММП и возникновение рестеноза покрытых стентов. В эпоху голометаллических стентов аллергические реакции на никель и молибден, были одним из механизмов запуска рестенозических процессов. В этих случаях эозинофильное воспаление поражает ткани, окружающие стент. При имплантации покрытых стентов триггеры для рестеноза более сложные. Стент с лекарственным покрытием состоит из трех компонентов: лекарственного средства против рестеноза, носителя лекарственного средства (полимер) и платформы стента. Реакция гиперчувствительности на любой из этих компонентов может привести к рестенозу после имплантации [28].

После появления стентов с лекарственным покрытием, проблема ранних рестенозов (до 6 меся-

цев после процедуры ЧКВ) в значительной степени была решена. Однако, с накоплением данных, проведением повторных ЧКВ в более поздних сроках после коронарного вмешательства, начали появляться сообщения о неожиданных изменениях в стентах, часто схожих по свойствам с атеросклеротической бляшкой, формирующихся в просвете стентированной артерии. Однако, в отличие от атеросклеротической бляшки, особенностью этого поражения является ранняя инфильтрация пенистых макрофагов в месте поражения [29].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) продемонстрировала формирование при поздних рестенозах образование нестабильных коронарных бляшек с фиброзной капсулой, липидным ядром, макрофагальной инфильтрацией, неоваскуляризацией и тромбозом. Данный процесс был выделен в поздние осложнения после стентирования и получил название неоатеросклероз. Высока вероятность, что развитие поздних рестенозов и клиническое ухудшение после ЧКВ имеет в свое основе неоатеросклеротическую природу [30].

Витамин D в патогенезе рестенозов коронарных артерий. В течение последних лет витамин D привлек широкое внимание во всем мире благодаря своей потенциальной роли в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Несколько эпидемиологических исследований показали, что люди со сниженным уровнем витамина D в крови имеют повышенный риск развития сердечных заболеваний, инсульта, гипертонической болезни и сахарного диабета. Рецептор витамина D (VDR) относится к стероидным гормонам. Он необходим для осуществления функций своего лиганда — витамина D. VDR является регулятором экспрессии целого ряда генов, участвующих в атерогенезе. Наличие VDR в клетках гладких мышц сосудов и эндотелиальных клеток в сочетании со способностью сосудистых тканей активировать витамин D указывает на роль, которую витамин D может играть в нормальной физиологии сосудов, и его значение в профилактике ИБС [31]. В человеческом организме от расположен повсеместно, во многих органах и тканях, что объясняет его плеiotропную активность. VDR является регулятором экспрессии целого ряда генов, участвующих в атерогенезе. Наличие VDR в клетках гладких мышц сосудов и эндотелиальных клеток в сочетании со способностью сосудистых тканей активировать витамин D указывает на роль, которую витамин D может играть в нормальной физиологии сосудов, и его значение в профилактике ИБС.

Показано, что витамин D снижает экспрессию эндотелина, тканевого фактора и эпидермального фактора роста гладкомышечными клетками, которые имеют VDR на своей поверхности. Это препятствует миграции гладкомышечных клеток и замедляет рост атеросклеротической бляшки [32]. Это подтверждается результатами исследования Valcheva P, et al. на лабораторных мышах: гладкомышечные клетки сосудов мышей с нокаутированным геном VDR активнее продуцировали катепсин D, представляющий из себя фермент с ренин-по-

добной активностью, и ангиотензин II [33]. В лабораторном исследовании Yao T, et al. показана протективная роль витамина D при смоделированном текущем инфаркте миокарда: при стимуляции VDR его лигандами улучшалась сократительная функция сердца и уменьшалась зона инфаркта миокарда [34]. Установлено, что VDR оказывает влияние на механизмы стабилизации атеросклеротической бляшки за счёт подавления процессов неоангиогенеза, который, как известно, предрасполагает к разрыву нестабильной атеросклеротической бляшки [35].

По данным Satish et al. опубликовали данные своего исследования на самках юкатанских свиней. Свиньи были разделены на три группы, каждая из которых получала диету с низким содержанием витамина D, с нормальным содержанием, и с добавленным витамином D. По прошествии полугодия им было проведено ЧКВ в бассейне ЛКА, и через 4 месяца проводилась контрольная коронароангиография с использованием ОКТ. Были получены впечатляющие результаты: в группе с дефицитом витамина D был выявлен процент рестеноза в среднем 67,7%, во второй группе с недостаточным уровнем витамина D процент рестеноза составил 49,9%, в группе же с достаточным уровнем витамина D – 29,5%. В этом же исследовании было показано, что дефицит витамина D после ЧКВ достоверно связан с ростом неоинтимальной гиперплазии, а также возрастанием активности амфотерина и воспалительной реакции [35].

Выводы. ИБС остается основной причиной заболеваемости и смертности в развитых странах мира. Появление интервенционной хирургии, а именно ЧКВ значительно улучшило выживаемость и клиническое течение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако осложнения ЧКВ, самым грозным из которых является рестеноз стента, до сих пор ухудшают отдаленные результаты лечения. Рестеноз возникает в ответ на механическое повреждение эндотелия, которое вызывает неоинтимальную гиперплазию – воспалительный процесс, который включает неконтролируемую пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, миграцию в слой интимы, активацию фибробластов, что приводит к уменьшению просвета сосуда.

Рестенозы в стентах значительно ухудшают прогноз ИБС. Пятилетняя выживаемость таких больных снижается при исключительно консервативной терапии. Все это обуславливает неблагоприятный прогноз течения заболевания, необходимость повторных реваскуляризаций и прогрессирование сердечной недостаточности. Исходя из этого, возрастает роль определения предикторов рестеноза. Знание этих предикторов позволит скорректировать и улучшить результаты лечения путем выработки персонализированной схемы лечения, правильного принятия решений о виде реваскуляризации, используемых материалов и особенностях стентирования.

Механизмы рестеноза могут быть обусловлены механическими факторами (недораскрытие

стента, перелом стента, чрезмерная дилатация, повреждение полимера), системным и локальным воспалительным ответом, вызывающим реакцию неоинтимальной гиперплазии, сопутствующими патологиями, приводящими к чрезмерной кальцификации, а также генетическими причинами.

Имеет большое значение определение сыровоточных факторов риска рестенозов, в частности уровня NT-proBNP, пентраксина-3, уровня витамина D. Исследования последних лет показали, что одним из предикторов развития ИБС, а также множества сердечно-сосудистых заболеваний, может являться уровень витамина D. Низкий уровень витамина D был связан с повышенным риском инфаркта миокарда, сердечной гипертрофии, кардиомиопатии, сердечной недостаточности, сердечного фиброза и нарушений ритма. В то время как высокие уровни витамина D независимо и обратно связаны с ИБС и смертностью от всех причин.

Таким образом, рестеноз коронарных артерий является актуальной проблемой с частотой до 10% среди всех ЧКВ. Имеются механические, генетические и воспалительные причины данного феномена. Изучаются маркеры рестенозов, такие как уровень сыровоточного NT-proBNP, пентраксина-3, витамина D. Дальнейшие исследования в области факторов риска рестенозов могут привести к созданию методов профилактики данного феномена.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. 2-е изд., перераб. и доп. // Москва: Медицинское информационное агентство, 2012. – 271 с. [Karpov YuA, Sorokin EV. Stabil'naya ishemicheskaya bolezni' serdtsa: strategiya i taktika lecheniya. 2-ye izd. pererab. i dop. [Stable ischemic heart disease: strategy and tactics of treatment. 2nd ed., Revised and enlarged]. Moskva: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo [Moscow: Medical Information Agency]. 2012. – 271 p. (In Russ.)].
2. Карпов Ю. А., Кухарчук В. В., Лякишев А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Практические рекомендации // Кардиологический вестник. – 2015. – Т.13. вып.3. – С. 3-33. [Karpov YuA, Kukharchuk VV, Lyakishev A, et al. Diagnostika i lecheniye khronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdtsa. Prakticheskiye rekomendatsii [Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. Practical advice]. Kardiologicheskij vestnik [Cardiological Bulletin]. 2015; 13(3):3-33. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/291560-4071-2020-4076

3. Stone G, Maehara A, Lansky A et al. A prospective natural - history study of coronary atherosclerosis. *N.Engl.J.Med.* 2011. 364 (3): 226-235. DOI: 10.1056/NEJMoa1002358
4. Ullrich H, Olschewski M, Münzel T, Gori T. Coronary In-Stent Restenosis: Predictors and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2021. 118(38): 637-644. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0254
5. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. 57:1314–1322. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.011
6. Shlofmitz E, Case BC, Chen Y et al. In-Stent Restenosis Classification: A Mechanism-Based Approach to the Treatment of Restenosis. *Cardiovasc Revasc Med.* 2021. Dec;33: 62-67. DOI: 10.1016/j.carrev.2021.06.004
7. Kuntz R, Baim D. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation.* 1993. 88 (3): 1310–1323 DOI:/10.1161/01.CIR.88.3.1310
8. Mehran R, Dangas G, Abizaid A et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation.* 1999. 100(18):1872–1884. DOI: 10.1161/01.cir.100.18.1872
9. Alfonso F, Byrne R, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am. Coll. Cardiol.* 2014. 63(24): 2659–2673. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.545
10. Nakamura N, Torii S, Tsuchiya H et al. Formation of calcified nodule as a cause of early in-stent restenosis in patients undergoing dialysis. *J Am Heart Assoc.* 2020. 9:e016595. DOI: /10.1161/JAHA.120.016595
11. Егшатын Л.В., Мокрышева Н.Г. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек. Часть 1. Классификация и патогенез // *Нефрология.* – 2017. – Т. 21. вып. 4. – С. 30-39. [Egshatyan LV, Mokrysheva NG. Ektopicheskaya kal'tsifikatsiya pri khronicheskoy bolezni pochek. Chast' 1. Klassifikatsiya i patogenez. [Ectopic calcification in chronic kidney disease. Part 1. Classification and pathogenesis]. *Nephrologiya [Nephrology].* 2017; 21(4): 30-39. (In Russ.)]. DOI:10.24884/1561-6274-2017-21-4-30-39
12. Gorriz J, Molina P, Cerveron M et al. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015. 10:654-666. DOI: 10.2215/CJN.07450714
13. Nasrallah M, El-Shehaby A, Salem M et al. Fibroblast growth factor-23 is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010. 25: 2679-2685. DOI: 10.1093/ndt/gfq089
14. Monraats P, Pires N, Agema W et al. Genetic inflammatory factors predict restenosis after percutaneous coronary interventions. *Circulation.* 2005. 112:2417–2425. DOI:10.1096/fj.05-4634com
15. Dangas G, Claessen B, Caixeta A et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol.* 2010. 56:1897–1907. DOI:10.1016/j.jacc.2010.07.028
16. Aoki J, Nakazawa G, Tanabe K et al. Incidence and clinical impact of coronary stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007. 69:380–386. DOI: 10.1002/ccd.20950
17. Aoki J, Tanabe K, Hoyer A et al. Mechanisms of drug-eluting stent restenosis. *Cardiovasc Intervention and Therapeutics.* 2021. 36: 23-29. DOI:10.1007/s12928-020-00734-7
18. Wiemer M, Butz T, Schmidt W et al. Scanning electron microscopic analysis of different drug-eluting stents after failed implantation: from nearly undamaged to major damaged polymers. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010. 75:905–11. DOI: 10.1002/ccd.22347
19. Hamon M, Bauters C, McFadden E et al. Restenosis after coronary angioplasty. *Eur Heart J.*, 1995. 16(Suppl I):33–48. DOI: 10.1007/s11936-001-0066-x
20. Jukema J, Verschuren J, Ahmed T, Quax PH. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Nat Rev Cardiol.* 2011. 9:53–62. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.132
21. Huang S, Houghton P. Mechanisms of resistance to rapamycins. *Drug Resist Updat.* 2001. 4:378–91. DOI: 10.1054/drup.2002.0227
22. Costa M, Simon D. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation.* 2005. 111:2257–73. DOI: 10.1161/01.CIR.0000163587.36485.A7
23. Orr G, Verdier-Pinard P, McDaid H, Horwitz S. Mechanisms of taxol resistance related to microtubules. *Oncogene.* 2003. 22:7280–7295. DOI: 10.1038/sj.onc.1206934
24. Yusuf R, Duan Z, Lamendola D et al. Paclitaxel resistance: molecular mechanisms and pharmacologic manipulation. *Curr Cancer Drug Targets.* 2003. 3:1–19. DOI: 10.2174/1568009033333754
25. Niccoli G, Montone RA, Ferrante G, Crea F. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2010. 56:1783–1793. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.045
26. Park D, Lee C, Yun S et al. Prognostic impact of preprocedural C-reactive protein levels on 6-month angiographic and 1-year clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *Heart.* 2007. 93:1087–1092. DOI: 10.1136/hrt.2006.099762
27. Aoki J, Nakazawa G, Tanabe K et al. Incidence and clinical impact of coronary stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007. 69:380–6. DOI: 10.1002/ccd.20950
28. Aoki J, Tanabe K, Hoyer A, et al. Mechanisms of drug-eluting stent restenosis. *Cardiovasc Intervention and Therapeutics.* 2020. 36(1):23-29. DOI: 10.1007/s12928-020-00734-7
29. Yahagi K, Otsuka F, Virmani R et al. Neoatherosclerosis: mirage of an ancient illness or genuine disease condition? *Eur Heart J.* 2015. 36: 2136-8. DOI:10.1093/eurheartj/ehv223
30. Мазаев В.П., Комков А.А., Рязанова С.В. Клиническое состояние и факторы сердечно-сосудистого риска как отражение неоатеросклероза в стентированных коронарных артериях при позднем развитии рестенозов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2016. – 15(5). – С. 64-69. [Mazaev VP, Komkov AA, Ryazanova SV. Klinicheskoye sostoyaniye i faktory serdechno-sosudistogo riska kak otrazheniye neoateroskleroz v stentirovannykh koronarnykh arteriyah pri pozdnem razvitiy restenozov [Clinical condition and cardiovascular risk factors displaying neoatherosclerosis in stented coronary arteries with developing restenosis]. *Kardiovaskul'arnaya terapiya i*

profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2016; 15(5): 64-69. (In Russ.)). DOI: 10.15829/1728-8800-2016-5-64-69

31. Ионова Ж.И., Сергеева Е.Г., Беркович О.А. Генетические и эпигенетические факторы, регулирующие экспрессию и функционирование рецептора витамина D у больных ишемической болезнью сердца // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. вып. 1S. –С. 4251. [Ionova ZI, Sergeeva EG, Berkovich OA. Geneticheskiye i epigeneticheskiye factory, reguliruyushchiye ekspressiyu i funktsionirovaniye retseptora vitamina D u bol'nyh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa [Genetic and epigenetic factors regulating the expression and function of the vitamin D receptor in patients with coronary artery disease]. Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2021; 26(1S): 4251. (In Russ.)). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4251
32. Martinez-Moreno J, Herencia C, Montes de Oca A et al. Cardiomyocyte-Specific Vitamin D modulates tissue factor and protease-activated receptor 2 expression in vascular smooth muscle cells. FASEB J., 2016. 30(3):1367-76. DOI: 10.1096/fj.15-272872
33. Valcheva P, Cardus A, Panizo S. Lack of vitamin D receptor causes stress-induced premature senescence in vascular smooth muscle cells through enhanced local angiotensin-II signals. Atherosclerosis, 2014; 235(2): 247-55. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.911
34. Yao T, Ying X, Zhao Y et al. Vitamin D receptor activation protects against myocardial reperfusion injury through inhibition of apoptosis and modulation of autophagy. Antioxid Redox Signal, 2015; 22; 8:633-50. DOI: 10.1089/ars.2014.5887
35. Tay H, Yeap W, Dalan R et al. Increased monocyte-platelet aggregates and monocyte-endothelial adhesion in healthy individuals with vitamin D deficiency. Faser J., 2020; 34(8):11133-42. DOI: 10.1096/fj.202000822R