

Получена: 21 мая 2020 / Принята: 13 июля 2020 / Опубликовано online: 31 августа 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.4.004

УДК 616.1 – 065.52 – 089 – 037

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕСТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Наталья С. Землянская¹, <https://orcid.org/0000-0003-1968-3246>

Гульмира А. Дербисалина¹, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

Марат А. Арипов²,

Виктор В. Землянский³, <https://orcid.org/0000-0002-2458-8086>

¹ НАО «Медицинский университет Астана», Кафедра общей врачебной практики с курсом доказательной медицины, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² АО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ Медицинский центр «iClinic», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Сегодня лидирующую позицию среди инвазивных методик лечения ишемической болезни сердца (ИБС) занимают чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Несмотря на постоянное развитие технологии ЧКВ частота развития рестеноза в зоне стентирования коронарной артерии остается на достаточно высоком уровне и составляет порядка 15-57%. При этом субстратом окклюзии, как правило, служит не атеросклероз, а фиброз, что вызывает сложность повторной реканализации и более низкий процент технического успеха в восстановлении кровотока. Своевременная диагностика с целью раннего выявления рестеноза и его коррекции представляется чрезвычайно актуальной проблемой для практического здравоохранения, что обуславливает научный и практический интерес к данному вопросу и служит основанием для проведения настоящего исследования.

Цель: изучить современное состояние проблемы рестеноза коронарных артерий после эндоваскулярного стентирования по данным литературы.

Стратегия поиска. проведен поиск и анализ научных публикаций в базах данных и web-ресурсах MEDLINE, Google Scholar, Cyberleninka, Springer Link и электронной библиотеке eLIBRARY. Период поиска с 2012 по 2020 годы. Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, систематические обзоры и метаанализы, протоколы диагностики и лечения, статьи на английском и русском языках. Критерии исключения: личные сообщения, газетные публикации, тезисы, статьи с нечеткими выводами, а также статьи с платным доступом. Всего было проанализировано 153 публикации, из них 66 включены в данный обзор.

Результаты. На сегодняшний день опубликовано множество научных работ, направленных на изучение проблемы рестеноза коронарных артерий. Однако, в целом, проблема рестеноза коронарных артерий остается нерешенной, большинство работ в этом направлении посвящено вопросу выбора метода реваскуляризации, отсутствует четкая «иерархия» факторов риска развития рестеноза после эндоваскулярного стентирования.

Выводы. Дальнейшие научные разработки в этом направлении будут иметь особую актуальность и позволят не только выполнить оценку степени влияния отдельных факторов риска и их комбинаций на развитие рестеноза коронарных артерий, но и разработать рекомендации по отбору пациентов с высоким риском рестеноза для своевременного определения показаний к повторной коронарографии и реваскуляризации.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, стентирование коронарных артерий, рестеноз, неоинтимальная гиперплазия, факторы риска, предикторы.

Abstract

CURRENT STATE OF THE PROBLEM OF RESTENOSIS OF THE CORONARY ARTERIES AFTER ENDOVASCULAR STENTING: REVIEW OF LITERATURE

Natalya S. Zemlyanskaya¹, <https://orcid.org/0000-0003-1968-3246>

Gulmira A. Derbissalina¹, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

Marat A. Aripov²

Victor V. Zemlyanskiy³, <https://orcid.org/0000-0002-2458-8086>

¹ NJSC «Astana Medical University», Department of General Medical Practice with a course of evidence-based medicine, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

² JSC «National Research Cardiac Surgery Center», Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan;

³ «iClinic» Medical Center, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan.

Introduction: Today percutaneous coronary interventions (PCI) occupy a leading position among invasive methods for treating coronary heart disease (CHD). Despite the constant development of PCI technology, the incidence of restenosis remains at a fairly high level of 15-57%. In this case, as a rule, the substrate of occlusion is not atherosclerosis, but fibrosis, which causes the difficulty of repeated recanalization and a lower percentage of technical success in restoring blood flow. Timely diagnosis with the aim of early detection of restenosis and its correction seems to be an extremely urgent problem for practical health care, which causes scientific and practical interest in this issue and serves as the basis for the present study.

Purpose: to study the current state of the problem of coronary artery restenosis after endovascular stenting according to literature data.

Search strategy: search and analysis of scientific publications in the databases and web resources, such as MEDLINE, Google Scholar, Cyberleninka, Springer Link and eLIBRARY electronic library. The searching period was from 2012 to 2020. Inclusion criteria: reports on randomized and cohort studies conducted on large populations, meta-analyses and systematic reviews, diagnostic and treatment protocols, articles in English and Russian. Exclusion criteria: personal messages, newspaper publications, abstracts, articles with fuzzy conclusions, as well as articles with paid access. A total of 153 publications were analyzed, 66 of which are included in this review.

Results: To date, many scientific papers have been published aimed at studying the problem of restenosis of coronary arteries. However, in general, the problem of restenosis of coronary arteries remains unresolved, most of the works in this direction are devoted to the choice of the method of revascularization, there is no clear "hierarchy" of risk factors for the development of restenosis after endovascular stenting.

Conclusions: Further scientific developments in this direction will be of particular relevance and will make it possible not only to assess the degree of influence of individual risk factors and their combinations on the development of coronary artery restenosis, but also to develop recommendations for selecting patients with a high risk of restenosis for timely determination of indications for repeated coronarography and revascularization.

Keywords: percutaneous coronary intervention, stenting of the coronary arteries, restenosis, neointimal hyperplasia, risk factors, predictors.

Түйіндеме

ЭНДОВАСКУЛЯРЛЫ СТЕНДТЕУДЕН КЕЙІН ПАЙДА БОЛАТЫН ТӘЖ АРТЕРИЯЛАР РЕСТЕНОЗЫ МӘСЕЛЕСІНІҢ ЗАМАНАУИ ЖАҒДАЙЫ: ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ.

Наталья С. Землянская¹, <https://orcid.org/0000-0003-1968-3246>

Гульмира А. Дербисалина¹, <https://orcid.org/0000-0003-3704-5061>

Марат А. Арипов²,

Виктор В. Землянский³, <https://orcid.org/0000-0002-2458-8086>

¹ КеАҚ «Астана Медицина Университеті», Дәлелді медицина курсымен Жалпы дәрігерлік практика кафедрасы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² «Ұлттық ғылыми кардиохирургиялық орталық» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

³ Медициналық орталық «iClinic», Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Бүгінгі таңда жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) кезінде жиі қолданылатын емнің инвазивті әдістерінің бірі тері арқылы жүргізілетін коронарлық араласулар (ТАА) болып табылады. ТАА технологияларының үнемі жетілдірілуіне қарамастан рестеноз дамуының жиілігі әлі де жоғары деңгейде, 15-57% құрайды. Алайда, окклюзия субстраты әдетте атеросклероз емес, фиброз болып табылады, және ол өз кезегінде қайта реаканализация жүргізілуін қиындатып, қан ағысын қалпына келтірудің техникалық мүмкіндігін төмендетеді. Дер кезінде жүргізілетін диагностика рестенозды ерте анықтау және оны қалпына келтіру мақсаты ретінде тәжірибелік медицинаның маңызды мәселелерінің бірі болып табылады, орын алған жағдай бұл мәселеге ғылыми және тәжірибелік қызығушылықты туғызып, осы зерттеуді жүргізуге негіз болып табылады.

Мақсаты: әдебиеттік шолу мәліметтері бойынша эндоваскулярлы стенттеуден кейін орын алатын тәж артериялары рестенозы мәселесін заманауи зерделеу.

Ізденіс стратегиясы: MEDLINE, Google Scholar, Cyberleninka, Springer Link мәліметтер қорлары және eLIBRARY электронды кітапханасының мақалаларының ізденісі және талдауы жүргізілді. Ізденіс мерзімі 2012 жылдан бастап 2020 жылға дейін. Зерттеу жұмысына қосу критерийлері: рандомизирленген және когортты зерттеулер есептері, жүйелі шолу және мета-талдау, диагностика және ем хаттамалары, ағылшын және орыс тілдеріндегі мақалалар. Шығу критерийлері: жеке хабарландырулар, газет басылымдары, рефераттар, анық емес тұжырымдары бар мақалалар, сонымен қатар ақылы қол жетімді мақалалар. Барлығы 153 мақала талданып, оның ішінен 66-і осы шолуға кірді.

Нәтижесі: Бүгінгі таңда тәж артериялары рестенозына байланысты бірнеше ғылыми жұмыстарының нәтижелері басылып шыққан. Бірақ көп зерттеу жұмыстары ревааскуляризация әдісін таңдау мәселесіне арналған, тәж артерияларын стенттау отасынан кейін рестеноз даму қаупінің нақты «иерархиясы» жоқ.

Қорытынды: Бұл бағытта жүргізілетін зерттеу жұмысы тәж артериялары рестенозының дамуына әсер ететін

жеке және қосарланған қауіп факторларының әсерін бағалап қана қоймай, қайталамалы коронарография және реваскуляризация жүргізуге көрсеткіштерді уақытылы анықтауға, рестеноздың жоғары қауіпі бар науқастарды іріктеп алуға арналған нұсқаулықтарды қалыптастыруға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: *тері арқылы жүргізілетін коронарлық араласу, тәж артерияларын стенттеу, рестеноз, неointималдық гиперплазиясы, қауіп факторлары, предикторлар.*

Библиографическая ссылка:

Землянская Н.С., Дербисалина Г.А., Арипов М.А., Землянский В.В. Современное состояние проблемы рестеноза коронарных артерий после эндоваскулярного стентирования: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2020. 4 (Т.22). С. 32-48. doi:10.34689/SH.2020.22.4.004

Zemlyanskaya N.S., Derbissalina G.A., Aripov M.A., Zemlyanskiy V.V. Current state of the problem of restenosis of the coronary arteries after endovascular stenting: review of literature // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 4, pp. 32-48. doi:10.34689/SH.2020.22.4.004

Землянская Н.С., Дербисалина Г.А., Арипов М.А., Землянский В.В. Эндоваскулярлы стенттеуден кейін пайда болатын тәж артериялар рестенозы мәселесінің заманауи жағдайы: әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 4 (Т.22). Б. 32-48. doi:10.34689/SH.2020.22.4.004

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), по-прежнему, являются основной причиной смерти во всем мире. От ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта умирают 12 миллионов человек каждый год. К 2030 году ССЗ, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), унесут 23,6 миллиона человеческих жизней.

В Казахстане зарегистрировано около двух миллионов человек, страдающих ССЗ. Это 12% всего экономически активного населения. По данным ВОЗ в 2017 году показатель смертности от ИБС в Казахстане составил 182,60 на 100.000 населения [56].

Для ИБС, в целом, характерно хроническое прогрессирующее течение, однако в ряде случаев возможна дестабилизация клинической картины заболевания. Назначаемое в таких случаях консервативное лечение подчас оказывается неэффективным, что требует рассмотрения возможности выполнения хирургического вмешательства. При этом, хирургическая операция, как правило, весьма травматична, а результаты ее выполнения зависят от исходного статуса пациента. Вследствие этого активная хирургическая тактика рассматривается в качестве резервного метода восстановления кровотока, в основном у пациентов преклонного возраста и при монососудистом поражении.

Вышеизложенное явилось причиной появления новых тенденций в разработке инновационных методов лечения ИБС. В результате этого было осуществлено внедрение коронарной баллонной ангиопластики, которая впервые использована в клинической практике в 1977 году и стала основой для изобретения методики стентирования. При этом основной проблемой коронарной ангиопластики и стентирования следует считать рестеноз, который может выявляться в 15-57% случаев [4, 26].

Клиническая картина коронарной недостаточности у пациентов с прогрессирующим рестенозом после стентирования имеет малосимптомное течение, и отчетливо проявляется либо при субтотальном стенозе,

либо при уже полном отсутствии просвета стентированной артерии. При этом субстратом окклюзии служит не атеросклероз, а фиброз, что вызывает сложность повторной реканализации и более низкий процент технического успеха в восстановлении кровотока [32].

Цель: изучить современное состояние проблемы рестеноза коронарных артерий после эндоваскулярного стентирования по данным литературы.

Стратегия поиска

Проведен поиск и анализ научных публикаций в базах данных и web-ресурсах MEDLINE, Google Scholar, Cyberleninka, Springer Link и электронной библиотеке eLIBRARY. В результате литературного поиска с 2012 по 2020 годы выявлено большое количество источников. Для написания работы использованы научные статьи, соответствующие теме и базовому контексту исследования. В ходе отбора литературы для написания статьи преимущество отдавалось публикациям в рецензируемых изданиях. В ходе первичного анализа был выполнен отбор общего массива статей, по которому произведена фильтрация на соответствие ключевым словам и контексту. В результате первичной выборки определены 153 литературных источника, из которых 66 публикаций явились основой аналитического материала для данной статьи.

Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, систематические обзоры и метаанализы, протоколы диагностики и лечения, статьи на английском и русском языках.

Критерии исключения: личные сообщения, газетные публикации, тезисы, статьи с нечеткими выводами, а также статьи с платным доступом.

Результаты и их обсуждение

Рестеноз - это сужение просвета коронарной артерии в зоне ранее имплантированного стента более 50% по диаметру при проведении контрольной коронароангиографии [41].

Принято считать, что рестеноз развивается в основном в течение первых трех месяцев после имплантации стента, при этом различие между третьим и четвертым месяцами не превышает 3% [1]. Исследования, основанные на полученных ангиографических данных, показывают, что неоинтимальная гиперплазия после имплантации голометаллических коронарных стентов (Bare Metal Stent - BMS) достигает своего максимума через 6 месяцев после имплантации стента. По истечению этого периода процесс остается стабильным или несколько регрессирует в среднесрочной перспективе. Этот этап соответствует периоду завершения эндотелизации стента, окончанию процессов ремоделирования стенки артерии. Нужно отметить, что более длительное последующее наблюдение серии случаев в сроках 7–11 лет и 15–20 лет показало динамику дальнейшего сужения просвета по истечению 4 лет после стентирования. С другой стороны, после имплантации стента с лекарственным покрытием (Drug Eluting Stent - DES) динамика развития рестеноза выглядит несколько иначе. В значительной серии наблюдений, основанной на оценке ангиографических результатов, исследователи обнаружили, что процесс эндотелизации стента с лекарственным покрытием продолжается в отдаленных сроках наблюдения от 6-8 месяцев до 2 лет и проявляется наличием участков металлической структуры стента, не покрытых эндотелием. Это является особенностью использования DES. В исследовании *Räber L. et al.* показана динамика постепенной поздней потери кумулятивной проходимости стентированного сегмента у пациентов с имплантированными DES первого поколения. Наблюдаемые пациенты проходили ангиографический контроль в сроках 6–8 месяцев и 5 лет. Полученные данные подтвердили гипотезу об отсроченной эндотелизации стентов с лекарственным покрытием, которую выявляли при патологоанатомическом исследовании и в доклинических испытаниях [12].

В ходе изучения результатов ряда исследований, удалось установить механизм развития рестеноза в просвете стента. Им явилась ответная реакция сосудистой стенки на травму эндотелия, вызванную имплантацией инородного тела [22, 33].

Как правило, в зоне имплантации коронарного стента происходит обнажение эндотелиального слоя, кровоизлияние под интиму, разрыв интимы и баротравма внутренней мембраны эластического слоя [10, 50]. При этом у отдельных пациентов выраженность повреждения артериальной стенки при имплантации стента различается, что обусловлено морфологическими особенностями строения стенки сосуда. Наиболее выраженное повреждение наблюдают в случае значительных атеросклеротических изменений коронарных артерий с фиброзом и включениями кальция. В результате в зоне повреждения артериальной стенки, установленным коронарным стентом, развивается воспаление. Далее, в места микроповреждений артерии происходит миграция клеток – медиаторов воспаления – нейтрофилов, моноцитов и одновременно с этим накопление

большого количества тромбоцитов, а в более поздней фазе – макрофагов и лимфоцитов [6, 15]. Накопление активированных лейкоцитов в зоне имплантации стента обуславливает секрецию цитокинов воспаления: интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-17A, интерлейкина-21, интерлейкина-23 (ИЛ) и фактора некроза опухоли (ФНО), которые, в свою очередь, индуцируют миграцию гладко-мышечных клеток (ГМК) из медики в интиму, а также их аккумуляцию и пролиферацию [23, 49].

В результате аутопсии больных с ИБС, подвергавшихся стентированию коронарных артерий в анамнезе, выяснено, что в основе развития рестеноза в стенке лежит активация миграционных процессов, а также пролиферация ГМК и фибробластов. Кроме того, избыточный синтез внеклеточного матрикса этими клетками приводит к разрастанию неоадвентиции и неоинтимы, которые сужают просвет коронарной артерии в зоне имплантации стента [4, 6]. Различными исследованиями была доказана прямая зависимость между развитием воспаления, образованием неоинтимы и повреждением артериальной стенки имплантируемым стентом [22, 32, 33].

Приблизительно через сутки после проведения процедуры стентирования коронарной артерии, в медики начинается процесс пролиферации ГМК [4], регуляция которого осуществляется тромбоцитарным, инсулинозависимым, трансформирующим факторами роста и фактором роста фибробластов [9].

Наряду с пролиферативными изменениями в стенке сосуда происходит процесс апоптоза ГМК. На сегодняшний день считается, что гибель и пролиферация ГМК взаимосвязаны, а медиаторы воспаления являются тем звеном, который и связывает эти процессы между собой.

Исследователи показывают влияние компенсаторной реакции, характеризующейся процессом пролиферации ГМК, на восполнение клеточного дефицита, возникающего в ходе апоптоза ГМК стенок артерий. Соотношение активности между процессами апоптоза и пролиферации ГМК в зоне имплантации стента определяет в конечном итоге степень сужения просвета коронарной артерии формирующимся рестенозом. Превалирующий процесс пролиферации ГМК над их апоптозом в зоне имплантации стента связывают с образованием зоны рестеноза, а преобладание апоптоза – с его отсутствием.

Наряду с пролиферацией не менее значимым процессом для формирования рестеноза является активация миграции ГМК из медики в интиму [4]. Через четверо суток запускается процесс миграции клеток *in vivo*, осуществляемый при помощи целого ряда протеаз, при этом матриксные металлопротеазы играют одну из важнейших ролей [48]. Дополнительному увеличению толщины интимы способствует образование экстрацеллюлярного матрикса по периферии клеток. Участок сосудистой стенки под просветом стента богат ГМК, протеогликанами и характеризуется компактностью с небольшим количеством внеклеточного матрикса, в то время как область вокруг страт отличается меньшим количеством клеток и

низким содержанием протеогликана. По мере прогрессирования ремоделирования ткани увеличивается отложение коллагена I типа с соответствующим снижением содержания клеток и внеклеточного матрикса. К концу первого месяца эндотелизация достигает 30% неоинтимальной поверхности и от 80% до 100% через 3-4 месяца в голометаллических стентах [32].

Немаловажным является и тот факт, что ближайшие и отдаленные результаты ангиопластики и стентирования коронарных артерий в значительной мере обусловлены состоянием системы гемостаза. На сегодняшний день доказана необходимость назначения комбинации антитромботических препаратов всем пациентам после ангиопластики и стентирования коронарных артерий [38, 39]. Прогноз данного вмешательства ухудшает повышенная активность системы свертывания крови в момент имплантации стента в просвет коронарных артерий. Таким образом, свертывающая система крови участвует не только в процессе раннего формирования тромботических масс, но и является причиной развития позднего сужения просвета артерии в зоне ангиопластики и имплантации стента. Одну из центральных ролей в процессе развития рестеноза после имплантации стента играют тромбоциты. Доказано, что тромбоциты имеют прямое отношение к пролиферации интимы после повреждения артериальной стенки. Запущенный каскад реакций, как следствие повреждения стенки артерии, таких как - агрегация тромбоцитов, адгезия и секреция - вызывает миграцию и пролиферацию ГМК, а также формирование неоинтимы. При этом имплантация коронарного стента больше, чем, например, баллонная ангиопластика, оказывает влияние на активность кровяных пластинок, а следовательно, и на выраженность гиперпластического ответа [4].

Клинические и ангиографические факторы риска развития рестеноза коронарных артерий

Объективность стратификации рисков развития рестеноза после коронарного стентирования нередко зависит от объема изучения фоновой предоперационной клинической ситуации пациента. Выявлено множество предикторов стенозирования имплантированных стентов, которые, как правило, делят на клинико-анамнестические, ангиографические и инструментальные.

Из клинико-анамнестических факторов можно выделить такие, как пол, возраст старше 70 лет, показатели биохимических и иммунологических исследований, стаж курения и наличие конкурирующей патологии.

Анализируя данные, полученные в ходе современных исследований, направленных на изучение зависимости факторов риска рестеноза коронарных артерий от гендерных различий, установлено, что у лиц женского пола процессы рестеноза развивались на 16% чаще, чем у лиц мужского пола. Кроме того, с принадлежностью к женскому полу связывают и другие негативные ожидания после стентирования коронарных артерий. В схожих исследованиях значения показателей смертности через 6 месяцев после ЧКВ достигали

1,29% у лиц женского пола и 0,52% у лиц мужского пола, рестеноз при этом также возникал чаще у лиц женского пола, нежели у лиц мужского пола (29,3% и 27,6% соответственно) [2, 3].

Хорошо известно, что сахарный диабет (СД) является фактором риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после стентирования коронарных артерий. Пациенты с СД имеют более высокий риск развития рестеноза из-за избыточной неоинтимальной гиперплазии, гиперкоагуляции, повышенной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции и наличия сопутствующих заболеваний. В эпоху голометаллических стентов диабет был независимым фактором риска как для рестеноза, так и для основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ. Но является ли СД все еще независимым предиктором развития рестеноза в эпоху появления стентов с лекарственным покрытием? Однозначного ответа на этот вопрос нет. Проведенные в этом направлении исследования демонстрируют противоречивые результаты [42, 61]. Поэтому некоторые исследователи пришли к выводу, что СД больше не является независимым предиктором рестеноза после имплантации стента с лекарственным покрытием в определенных группах пациентов, например, с поражением венозного шунта, простыми поражениями (поражения АСС/АНА типа А/В1) и при поражениях незащищенного ствола левой коронарной артерии [31, 43, 58].

Такие распространенные патологические состояния, как нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, артериальная гипертензия без сомнения являются важными предикторами возникновения рестеноза и выступают в роли неспецифических факторов риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в периоперационном периоде. Эндотелиальная дисфункция, индуцируемая такими заболеваниями, как, например, артериальная гипертензия, ожирение, табакокурение оказывает влияние на ГМК сосудистой стенки, запускает процессы их пролиферации и миграции, формированию, как следствия – неоинтимальной гиперплазии [7].

Активно изучается в последнее время предположение о роли генетических факторов в увеличении риска развития рестеноза после стентирования. Среди них, на сегодняшний день, наиболее изучена роль полиморфизма генов системы гемостаза, системы воспаления, ренин-ангиотензиновой системы и системы эндотелиальной синтазы оксида азота [4, 53, 54, 55, 59, 60, 64, 65].

Профессором *Jukema J.W.* в 1998 году было создано крупномасштабное исследование, цель которого заключалась в оценке ассоциированных с рестенозом всевозможных клинически значимых полиморфизмов генов. Указанное многоцентровое клиническое исследование, получившее название «проект GENDER», объединило клинические и ангиографические данные пациентов, подвергнутых стентированию венечных артерий в различных кардиологических клиниках Голландии. В исследование были включены 1083 пациента после коронарного стентирования, а также группа здоровых людей

(контрольная группа) [4]. В результате изысканий установлена значимость в развитии рестеноза двух полиморфизмов гена ИЛ-10, относящегося к противовоспалительным цитокинам [53].

С позиции риска развития ОКС, большой интерес демонстрируют полиморфизмы гена ИЛ-10, непосредственно детерминированные мононуклеотидной заменой в 592 и 819 позиции генетической цепи. Присутствие гомозиготного генотипа АА значительно увеличивало риски развития ОКС в исследуемой популяции. Так, в азиатской популяции носительство гетерозиготного генотипа АТ полиморфизма С-819Т гена ИЛ-10 и гомозиготного генотипа АА полиморфизма С-592А доходит до 59%, что, в свою очередь, может являться показателем увеличения риска развития рестеноза. Обусловлено это тем фактом, что у носителей аллеля А полиморфизма С-592А и С-819Т снижался уровень ИЛ-10 в сыворотке крови. В изучении влияния на развитие рестеноза полиморфизмов С-592А гена ИЛ-10 в популяции населения материкового Китая выявлена взаимосвязь между носительством только гомозиготного генотипа АА и значимым снижением в сыворотке крови уровня ИЛ-10, что может оказать влияние на дальнейшее развитие рестеноза у данной категории пациентов. В ходе исследований полиморфизмов С-819Т гена ИЛ-10 в корейской популяции к увеличению риска возникновения ИБС приводило носительство гомозиготного генотипа ТТ ($p=0,037$).

Volzke H., в проведенном им исследовании полиморфизма G-238А гена ИЛ-10 у 3104 европейцев, установил возможность его использования в клинической практике в качестве маркера риска развития рестеноза при индивидуальном скрининге пациента в предоперационном периоде. При этом взаимосвязи между полиморфизмами С-592А и С-819Т гена ИЛ-10 и прогрессированием процессов рестеноза в стентированном сегменте артерии в европейской популяции не установлено [4, 54].

Исследование, проведенное *Жолдыбаевой Е.В и др.* в казахской популяции показало, что гены фактора I (FGB) свертывания крови, гены дифференцировки моноцитов CD14 и гены оксида азота синтазы NOS3 являются одними из факторов, связанных с риском развития рестеноза. И генотипирование этих полиморфизмов может быть использовано при прогнозировании риска возникновения рестеноза в данной популяции [63].

Еще одним предиктором развития рестеноза является ФНО- α . Он представляет собой воспалительный цитокин, секретируемый макрофагами и обладающий множественной биологической активностью. В качестве исходного фактора эндотелиальной дисфункции и утолщения эндотелия ФНО- α оказывает непосредственное повреждающее действие на эндотелиальные клетки, тем самым увеличивая проницаемость и способствуя отложению холестерина в стенке артерий, образуя атеросклеротические бляшки. Он также способствует синтезу тромбоцитарного фактора роста, нарушению баланса между свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической системами крови, инициирует

тромбоз. Более того, ФНО- α снижает активность липопротеинов, участвует в резистентности к инсулину и влияет на синтез других воспалительных факторов [23, 49, 59].

Опубликованные в 2019 году данные исследования, выполненного в университетской клинике *Mater Misericordiae* в Дублине профессором *John F. O'Sullivan et. al.*, описывают новый предиктор рестеноза коронарных артерий – miR-93-5p.

МикроРНК (miRNAs) представляют собой малые не кодирующие РНК, которые являются ключевыми регуляторами многих клеточных событий в патогенезе атеротромбоза [36, 40]. Не так давно было наглядно продемонстрировано, что МикроРНК высоко экспрессируются в тканях сосудов, играют регуляторную роль в сосудистой дисфункции, ишемическом неангиогенезе, процессе реэнтотелиализации и артериальном рестенозе через моделирование экспрессии генов-мишеней и, таким образом, регулируют ключевые клеточные события [27, 46, 47]. Данные исследований говорят о том, что высокий уровень МикроРНК активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов способен оказывать дестабилизирующее действие на атеросклеротическую бляшку. В исследовании *Indolfi C. et. al.* сообщалось о ведущей роли уровня циркулирующего miR-143 в прогнозе развития рестеноза в стенте при заболеваниях коронарных или периферических артерий. Более того, важную роль в последующей дифференцировке ГМК играют miR-9, miR-15b, miR-16, miR-22, miR-31, miR-143, miR-145, miR-146a, miR-181b, miR-206, miR-221, miR-222, miR-599 и miR-663. Наряду с этим было обнаружено, что miR-133 является «нерегулируемой» МикроРНК в ходе процесса развития рестеноза. Это исследование продемонстрировало, что повышенный транскрипционный уровень miR-133 оказался значимым предиктором необходимости реваскуляризации целевого сосуда вследствие развития рестеноза в ранее имплантированном стенте. В своем исследовании Японским ученым удалось установить, что у пациентов с рестенозом наблюдается понижение уровней miR-100, miR-143 и miR-145, в то время как уровень miR-21 был значимо выше [14].

Касаясь более доступных, нежели генетический анализ методов обследования, исследователями в процессе изысканий было предложено большое число лабораторных маркеров рестеноза [2]. Рядом исследований удалось установить, что легкодоступные лабораторные параметры общего и биохимического анализов крови могут быть полноценными маркерами риска возникновения внутривентрикулярного рестеноза.

Некоторыми учеными было предложено использовать данные рутинного общего анализа крови (ОАК), оценивая количество и соотношение тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов – тромбоцитарно-лимфоцитарное соотношение (ТЛС), нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛС), которые наряду с легкодоступностью, оказались еще и сильными, независимыми предикторами рестеноза [20, 52].

С-реактивный белок (СРБ) представляет собой наиболее широко изученный воспалительный

биомаркер сердечно-сосудистой системы. Являясь белком острой фазы, который синтезируется при стимуляции воспалительными цитокинами (в основном ИЛ-6) и секретируется в кровеносное русло, он представляет собой чувствительный маркер системного воспаления и предсказывает возникновение неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Кроме того, СРБ полезен для прогнозирования как клинических, так и ангиографических неблагоприятных результатов у пациентов, перенесших эндоваскулярное коронарное вмешательство. Так, в проведенном *Zhu X. et al.* метаанализе 6 проспективных обсервационных исследований с участием 1156 пациентов с ИБС, которым было имплантировано в общей сложности 885 стентов, в течение 6-12 месяцев у 194 наблюдалось развитие рестеноза коронарных артерий. Значение OR составляло 1,16 (95% ДИ 1,01–1,30, $p < 0,05$), что доказало прочную связь высокого уровня СРБ с повышенным риском возникновения рестеноза у пациентов с ИБС после имплантации стента [66].

Также к предиктору рестеноза после эндоваскулярного стентирования относят повышение уровня фибриногена в плазме крови. Фибриноген, накапливаясь в атеросклеротически пораженной интиме, проникает в артериальную стенку, где вступает в связь с липопротеином- α , липопротеидами низкой плотности (ЛПНП), что в свою очередь запускает процесс синтеза медиаторов, принимающих участие в тромбообразовании. Эти процессы обуславливают значительную адгезию моноцитов к поверхности эндотелия. Факторы роста, активно продуцируемые тромбоцитами и моноцитами, оказывают потенцирующее влияние на гиперплазию и пролиферацию ГМК артерии, запуская тем самым процесс рестеноза. Провоспалительные и тромбообразующие характеристики фибриногена обуславливают роль гиперфибриногенемии в процессе развития неблагоприятных коронарных событий и повышенный риск рестенозирования после стентирования [11].

В некоторых научных изысканиях в качестве предиктора рестенозирования упоминается гипергомоцистеинемия. Она способна оказывать как прямое, так и косвенное влияние на экспрессию генов эндотелиальных клеток сосудов, реализуя тем самым процесс токсического воздействия на эндотелиальные клетки, что в конечном итоге приводит к их апоптозу. В результате возможен избыточный рост, пролиферация и фиброз ГМК сосудов артерии и, как следствие, утолщение эндотелия сосудов, нарушение эластичности артерий и формирование атеросклеротических наложений на поверхности стента. Этот процесс рассматривается как потенциальный патогенетический механизм рестеноза [18].

Проведенными научными исследованиями установлена тесная корреляционная связь между высоким уровнем ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-13, ИЛ-33, ФНО- α и развитием рестенозических процессов. Напротив, концентрация противовоспалительных медиаторов несет обратную зависимость с частотой развития рестенозических процессов. В исследованиях Иорданских ученых показана зависимость между

показателями выраженности воспалительного ответа (нейтрофильно-лимфоцитарным отношением, концентрацией миелопероксидаз) и частотой развития рестенозов [37].

Дислипидемия является другим важным предиктором возникновения in-stent рестеноза. Высокие уровни ЛПНП во время проведения интервенционной процедуры стентирования, а также в раннем послеоперационном периоде значительно увеличивали частоту развития рестеноза. Также свою значимость в качестве предиктора рестеноза продемонстрировал липопротеин- α [13]. Как выяснилось, уровень его концентрации связан с такими осложнениями эндоваскулярного стентирования коронарных артерий, как гиперплазия интимы и развитие рестеноза. В свою очередь, низкий уровень триглицеридов оказывает отрицательное влияние на процесс in-stent рестеноза [62].

К прогностическим ангиографическим факторам развития рестеноза относят такие анатомические характеристики поражения, как - протяженность поражения артерии и его диаметр, локализацию поражений, тип стенозов и наличие окклюзий артериального бассейна [10, 30]. Такие показатели, как диаметр артерии, длина стенозированного сегмента выступают в качестве независимых предикторов развития рестенозов в просвете стентированного сегмента. Так, частота развития рестеноза обратно пропорциональна диаметру пораженного участка и его протяженности. Частота рестеноза значительно возрастает с уменьшением минимального диаметра просвета сосуда в зоне имплантации стента, увеличением количества стентированных участков, отсутствием возобновления кровотока – возникновением феномена no-reflow [5, 8].

Кроме того, к инструментальным факторам риска развития рестеноза необходимо отнести: остаточный стеноз в зоне стентирования $>30\%$ от нативного диаметра артерии, число установленных стентов, диаметр стента, а также его конструктивные характеристики, например, площадь контакта с артериальной стенкой [51].

Рентгеноморфологическая характеристика атеросклеротического субстрата по классификации ACC/ANA, по результатам ряда исследований [26] является специфичным в плане прогнозирования развития рестеноза показателем. *Kastrati A.* в своем исследовании (1999 г.), посвященном частоте развития рестенозов и больших неблагоприятных клинических событий (MACE) в отдаленном периоде после стентирования, показал достоверное увеличение частоты рестенозов вместе с ростом сложности поражения от А к С классу (таблица 1) [7].

Дальнейшее изучение значимости анатомической локализации атеросклеротических изменений в развитии рестенозов показывает, что наибольший риск в плане развития рестеноза несут поражения устья артерий, бифуркационные и проксимально локализованные атеросклеротические стенозы. Бифуркационные поражения характеризуются усложнением техник оперативного вмешательства, проявляющихся в увеличении частоты баллонных

дилатаций в зоне атеросклеротических изменений, увеличения количества используемых проводников для осуществления вмешательства.

Таблица 1.

Частота развития рестеноза и неблагоприятных клинических событий (МАСЕ) в отдаленном периоде после стентирования коронарных артерий.

Класс стеноза	Частота рестеноза, %	Частота МАСЕ, %
Класс А	21,7%	14,8
Класс В1	26,3%	20,6
Класс В2	33,7%	24,1
Класс С	32,6%	24,8

Выполнение большого числа дополнительных воздействий в ходе стентирования сосудистой бифуркации способствует обострению эндотелиальной дисфункции артерий, что, как известно, приводит к более частым рестенозам после установки стента. Кроме того, предварительная точная оценка анатомических характеристик атеросклеротического субстрата, его длины и диаметра является основой для построения тактики оперативного вмешательства, подбора длины и диаметра стента для его максимально точной имплантации и обеспечения полного покрытия патологически измененного участка артерии [18].

Не менее важным фактором, который оказывает влияние на развитие рестеноза, является методика имплантации стента. Например, использование преддилатации, избыточное давление развертывания стента в просвете артерии увеличивают риск развития рестеноза вследствие усугубления баротравмы сосудистой стенки. Конструктивные особенности используемого стента также важны. При использовании стентов с меньшей шириной стальной балки частота развития рестеноза меньше, что, по-видимому, является следствием уменьшения площади пятна контакта со стенкой артерии. Наряду с этим важно отметить, что малый диаметр артерии и недостаточно расправленный стент являются достоверно доказанными предикторами рестеноза [8].

Вопросы профилактики «in-stent» рестеноза на современном этапе

С целью снижения процента рестеноза коронарных артерий после стентирования на сегодняшний день прибегают к разнообразным методам воздействия на различные звенья патогенетических механизмов развития неоинтимальной гиперплазии. В частности, были разработаны и внедрены в практическое здравоохранение коронарные дилатационные баллоны с лекарственным покрытием.

Метаанализ, выполненный *Peng N. et al.* показал, что процент рестеноза у пациентов после ангиопластики с применением баллонов с лекарственным покрытием был сопоставим с процентом рестеноза у пациентов, перенесших процедуру стентирования с использованием голометаллических стентов. При этом процент рестеноза в группе пациентов баллонной ангиопластики был значительно выше, чем в группе пациентов с

имплантированным стентом с лекарственным покрытием. Имплантация таких стентов в последующем приводит к задержке эпителизации сосудистой стенки, характеризующейся формированием хронических отложений фибрина, неполной конечной неозендотелизации и длительным воспалительным явлениям в стенке артерии [44].

Изучение антипролиферативной эффективности «биолимус» и «эверолимус» - покрытых стент-систем выявляет их более высокую эффективность в плане снижения уровня накопления фибрина и уменьшения активности иммунных и воспалительных процессов, чем стент-систем, покрытых, например, зотаралимусом [34].

Напротив, после имплантации BMS отложения фибрина замещаются неоинтимальной тканью на более ранней стадии, что приводит к полной эндотелизации поверхности стента в течение 3–6 месяцев, в то время как имплантация DES связана с длительным воспалением и неполной эндотелизацией в срок до 48 месяцев и более, что обуславливает риск позднего тромбоза стента. При микроскопическом исследовании подобных образцов - неоинтимальная ткань состоит в основном из внеклеточного матрикса с минимумом сосудистых ГМК и характеризуется очаговым характером поражений, что особенно типично для рестеноза с элюирующими сиролимусом стентами (SES-ISR).

На поздний сосудистый ответ после имплантации DES дополнительно влияет биосовместимость отдельных компонентов стента, в частности, полимерного покрытия, которое служит носителем лекарственного вещества и обеспечивает его контролируемое высвобождение. Это покрытие может вызывать стойкую хроническую воспалительную реакцию в сосудистой стенке, что приводит к задержке заживления и эндотелизации.

В различных стентах полимер обеспечивает контролируемое вымывание антипролиферативного препарата в течение различного периода времени. Важно отметить, что прочный полимер (DP) не выполняет никаких функций после завершения элюирования лекарственного средства и, следовательно, может индуцировать воспаление, обуславливать отсроченное заживление, неполную эндотелиализацию и ускорение развития неоатеросклеротических изменений. Как альтернатива прочным полимерам были разработаны так называемые биоразлагаемые полимеры (BP). Такой полимер способствует процессам ранней эпителизации стента, снижает риск ранних тромбозов и рестенозов. Наиболее распространенные сегодня BP производят на основе полимолочной кислоты, полимолочно-гликолевой кислоты и поли-D, L – лактида [45].

Метаанализ, проведенный *Chen Y. et al.*, показал различную эффективность стентов с разными типами полимерных покрытий в предупреждении и профилактике развития рестенозов, но покрытых идентичным антипролиферативным препаратом. В метаанализе рассмотрены результаты лечения 6927 пациентов, включенных в 12 РКИ. Итогом анализа стал вывод, что в случаях, когда применялся стент с лекарственным покрытием по сравнению со стентом,

покрытым биоразлагаемым полимером, имел место более высокий риск развития поздней потери просвета сосуда в стенте (т.н. Late Luminal Loss – LLL) [17].

Современная научная мысль в этом направлении не остановила свое движение, и были разработаны специальные стенты – скаффолды, полностью биodeградируемые внутрисосудистые каркасы, а также стенты на основе магниевых сплавов, полностью растворяющиеся в просвете артерии в течение года. Не менее перспективными являются разработки стент-систем, покрытых диоксидом титана. *Junkar I. et al.* в своем исследовании сообщают, что обработанная плазмой TiO₂ поверхность внутрисосудистого стента обладает уникальными свойствами, значительно снижает адгезию тромбоцитов к поверхности стента, уменьшает пролиферативный ответ ГМК артериальной стенки. В результате такой разработки может быть создано новое поколение покрытий сосудистых стентов, позволяющих предотвратить адгезию форменных элементов крови на поверхности стента, его тромбоз, а в отдаленном периоде – рестеноз [29]. Клинические испытания на безопасность и эффективность этих устройств сейчас продолжаются.

Не меньший интерес представляют собой методы профилактики рестенозов с применением возможностей генной инженерии. Исследование *Hong S.J. et al.* показало, что, циркулирующая микроРНК-24 была абберрантно снижена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с чрезмерной неинтимальной гиперплазией; следовательно, модуляция экспрессии микроРНК-24 с помощью фармакологического подхода, такого, как пиоглитазон, оказывает сильное подавляющее влияние на неинтимальную пролиферацию у данных пациентов. Циркулирующая микроРНК-24 может быть использована в качестве потенциального нового биомаркера для прогнозирования чрезмерной неинтимальной гиперплазии у пациентов с диабетом 2 типа после имплантации коронарного стента [28].

Не менее интересные данные получены в ходе исследования *in vivo* *Ling-Yi Cheng et al.* в 2020 году в Национальном университете Ян-Минг, Тайвань. В ходе научной работы, авторами был разработан специальный генетический комплекс PEI-Au/CHC/phEGR1-PKCδ, ингибирующий активность поврежденных ГМК. Уникальность исследования, в отличие от проведенных ранее, заключается в том, что авторы не использовали химиотерапевтических агентов для подавления пролиферации ГМК, а применили метод локальной генной терапии путем нанесения комплекса PEI-Au/CHC/phEGR1-PKCδ с матрицей из целлюлозы на дилатационный баллон, с помощью которого осуществлялась импрегнация материала в сосудистую стенку в зоне стентирования. В результате были получены предварительные данные, свидетельствующие о значительной эффективности генетического комплекса на ингибирование, пролиферацию и миграцию поврежденных ГМК. При этом сопутствующего влияния на здоровые ГМК выявлено не было [19].

С целью предотвращения формирования тромба на участке поврежденной артериальной стенки и, как следствие, первичного рестенозирования эффективно

применяют антикоагулянтную и антиагрегантную терапию [15, 21, 25, 38]. В различных многоцентровых исследованиях показана достоверная эффективность двойной антиагрегантной терапии с применением аспирина и клопидогрела с целью профилактики ранних тромбозов и развития рестенозов в поздних сроках [21, 38, 39]. Была также рекомендована продолжительность двойной антиагрегантной терапии в течение 12 месяцев после интервенционного вмешательства, хотя отдельные исследования показывают сопоставимую эффективность при менее длительном применении такой комбинации. Особенно актуальным вопрос продолжительности двойной терапии стал в последние годы. Ряд производителей стент-систем заявляют о завершении клинических исследований, позволяющих рекомендовать отмену двойной терапии уже через шесть месяцев после стентирования [16, 25].

Исследование эффекта приема антилипидемических препаратов в профилактике *in-stent* рестеноза дали не менее обнадеживающие результаты. Так исследование, проведенное *Gan J. et al.*, впервые продемонстрировало способность розувастатина к ингибированию фактора роста тромбоцитов наряду с пролиферацией и миграцией ГМК [24]. В метаанализе *Liu J. et al.* были получены данные об эффективности применения препарата «пробукол». Он значительно уменьшал риск возникновения рестеноза и позднюю потерю просвета после наблюдения через 3-6 месяцев у пациентов, перенесших ЧКВ, по сравнению с пациентами, которые не получали никаких гиполипидемических препаратов. Более того, лечение препаратом «пробукол» снижало частоту возникновения основных неблагоприятных сердечных событий (MACE) и, вероятно, увеличивало длительную выживаемость после ЧКВ [35].

Также известно, что изменение образа жизни, направленное на отказ от курения, профилактику гиподинамии и коррекцию диеты – достоверно снижают процент развития рестенозов в отдаленном периоде.

Однако полностью предотвратить процессы неинтимальной гиперплазии после эндоваскулярного стентирования не позволяет ни один из предложенных методов воздействия на звенья патогенетической цепи развития рестеноза. Такие методы лишь снижают частоту развития этого осложнения. Таким образом, актуальность поставленной проблемы в наши дни не вызывает сомнений. В результате многочисленных исследований не удалось окончательно снять вопросы выявления основополагающих механизмов развития *in-stent* рестеноза, определить методы оценки значимости предикторов и меры профилактики этого осложнения.

В современной интервенционной кардиологии это основная проблема, поскольку количество выявленных рестенозов в разных сроках после имплантации стентов увеличивается год от года вместе с постоянным ростом количества эндоваскулярных процедур стентирования. В свою очередь, необходимость интервенционной или хирургической коррекции рестенозических поражений влечет за собой значительное увеличение общей стоимости лечения пациентов, процента

инвалидизации трудоспособного населения и снижение качества жизни.

Выводы

На сегодняшний день опубликовано множество научных работ, направленных на изучение проблемы рестеноза коронарных артерий. Однако, в целом, проблема рестеноза коронарных артерий остается нерешенной, большинство работ в этом направлении посвящено вопросу выбора метода реваскуляризации, а не вопросам профилактики развития рестеноза, отсутствует четкая «иерархия» факторов риска развития рестеноза после эндоваскулярного стентирования. В связи с этим, дальнейшие научные разработки в этом направлении будут иметь особую актуальность и позволят выполнить не только оценку степени влияния отдельных факторов риска и их комбинаций на развитие рестеноза коронарных артерий, но и разработать рекомендации по отбору пациентов с высоким риском рестеноза для своевременного определения показаний к повторной коронарографии и реваскуляризации.

Вклад авторов:

Все авторы в равной мере принимали участие в проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов не заявлен.

Авторы заявляют, что данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Литература:

- Алимов Д.А., Жалалов Б.З., Ганиев У.Ш. Рестеноз стента с точки зрения эндотелиальной дисфункции // Вестник экстренной медицины. 2017. №3. С. 109-112. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/restenoz-stenta-s-tochki-zreniya-endotelialnoy-disfunktsii> (дата обращения: 28.05.2020).
- Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры // Российский кардиологический журнал. 2012. №6. С. 91-95. URL: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2012-6-91-95> (дата обращения: 05.02.2020).
- Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Суворова А.А., Гриценко О.В., Субботин Е.А. Гендерные различия факторов риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования у пациентов с ожирением // Современные проблемы науки и образования. 2012. №5. С. 64-69. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7218> (дата обращения: 03.02.2020).
- Винтизенко С.И., Огородова Л.М., Рукин К.Ю., Петрова И.В. Роль генетических факторов в механизмах развития ремоделирования коронарных артерий после имплантации стентов // Бюллетень сибирской медицины. 2015. №1. С. 102-109. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-geneticheskikh-faktorov-v-mehanizmah-razvitiya-remodelirovaniya-koronarnykh-arteriy-posle-implantirovaniya-stentov> (дата обращения: 03.02.2020).

- Исхаков М.М., Тагирова Д.Р., Газизов Н.В. и др. Феномен «No-reflow»: клинические аспекты неудачи реперфузии // Казанский медицинский журнал. 2015. Том 96, №3. С. 391-396. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenomen-no-reflow-klinicheskie-aspekty-neudachi-reperfuzii> (дата обращения: 02.02.2020).
- Козлов С.Г., Габбасов З.А., Бязрова С.В. Избыточное образование конечных продуктов гликирования как возможная причина повышенного риска возникновения рестеноза после стентирования коронарных артерий у больных сахарным диабетом // Атеросклероз и дислипидемии. 2015. №3. С. 5-13. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izbytochnoe-obrazovanie-konechnykh-produktov-glikirovaniya-kak-vozmozhnaya-prichina-povyshennogo-riska-vozniknoveniya-restenoza-posle> (дата обращения: 27.05.2020).
- Майлян Д.Э., Афанасьев Ю.И., Гагарина Д.О., Майлян Э.А. Современное состояние проблемы in-stent рестенозов // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2015. Т. 30, №10 (207). С. 12-15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-problemy-in-stent-restenozov> (дата обращения: 03.02.2020).
- Плечев В.В., Рисберг Р.Ю., Бузаев И.В., Нигматуллин М.Р. Прогнозирование рестеноза в коронарном стенте при остром коронарном синдроме // Медицинский вестник Башкортостана. 2018. Том 12, №4. С. 14-17. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognostirovanie-restenoza-v-koronarnom-stente-pri-ostrom-koronarnom-sindrome> (дата обращения: 04.02.2020).
- Проскуряков А.И., Мироненко С.П., Осиев А.Г. Клинико-иммунологические аспекты формирования рестеноза после коронарного стентирования при ИБС // Journal of Siberian Medical Sciences. 2013. №3. С. 8-16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-immunologicheskie-aspekty-formirovaniya-restenoza-posle-koronarnogo-stentirovaniya-pri-ibs> (дата обращения: 05.02.2020).
- Самко А.Н., Меркулов Е.В., Власов В.М., Филатов Д.Н. Рестеноз: причины и механизмы развития при различных видах эндоваскулярного лечения // Атеросклероз и дислипидемии. 2014. №1. С. 5-8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/restenoz-prichiny-i-mehanizmy-razvitiya-pri-razlichnykh-vidah-endovaskulyarnogo-lecheniya> (дата обращения: 03.02.2020).
- Ang L. Behnamfar O., Palakodeti S., et al. Elevated Baseline Serum Fibrinogen: Effect on 2-Year Major Adverse Cardiovascular Events Following Percutaneous Coronary Intervention // Journal of the American Heart Association. 2015. Volume 6, №11. P. e006580-1-9. URL: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006580> (дата обращения: 03.02.2020).
- Byrne R.A., Joner M.I., Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014 // European Heart Journal. 2015. Volume 36, №47. P. 3320-3331. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv511> (дата обращения: 28.05.2020).

13. Cai A., Li L. Baseline LDL-C and Lp(a) Elevations Portend a High Risk of Coronary Revascularization in Patients after Stent Placement // *Journal of Disease Markers*. 2013. Volume 35, №6. P. 857-862. URL: <https://doi.org/10.1155/2013/472845> (дата обращения: 07.02.2020).
14. Çakmak H.A., Demir M. MicroRNA and Cardiovascular Diseases // *Balkan medical journal*. 2020. Volume 37, №2. P. 60-71. URL: <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94> (дата обращения: 03.02.2020).
15. Canfield J., Totary-Jain H. 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions // *Journal of personalized medicine*. 2018. Volume 8, №4. URL: <https://doi.org/10.3390/jpm8040033> (дата обращения: 27.05.2020).
16. Chang M., Park D.W. Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug Eluting Stents: Shorter or Longer? // *Journal of Cardiology and Therapy*. 2014, №3:1-12. URL: <https://doi.org/10.1007/s40119-014-0030-y> (дата обращения: 10.02.2020).
17. Chen Y.L., Fan J., Chen G. et al. Polymer-free drug-eluting stents versus permanent polymer drug-eluting stents: An updated meta-analysis // *Medicine*. 2019. Volume 98, №15. e15217. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015217> (дата обращения: 17.06.2020).
18. Cheng G., Chang F.J., Wang Y. et al. Factors Influencing Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease: A Clinical Trial Based on 1-Year Follow-Up // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2019. Volume 25. P. 240-247. URL: <https://doi.org/10.12659/MSM.908692> (дата обращения: 17.06.2020).
19. Cheng L.Y., Wang Y.C., Chen M.H., Tung F.I., Chiu K.M., Liu T.Y. An Engineered Gene Nanovehicle Developed for Smart Gene Therapy to Selectively Inhibit Smooth Muscle Cells: An In Vitro Study // *International journal of molecular sciences*. 2020. Volume 21, №4. P. 1530-1-19. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21041530> (дата обращения: 04.02.2020).
20. Cho K.I., Ann S.H., Singh G.B. et al. Combined Usefulness of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio and the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Long-Term Adverse Events in Patients Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention with a Drug-Eluting Stent // *PLoS One*. 2015. Volume 10, №7. P. 558-564. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133934> (дата обращения: 10.02.2020).
21. Christ G., Siller-Matula J.M., Francesconi M. et al. Individualising dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the IDEAL-PCI registry // *BMJ Open*. 2014. Volume 4, №10. P. 198-202. URL: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005781> (дата обращения: 10.02.2020).
22. Cornelissen A., Vogt F.J. The effects of stenting on coronary endothelium from a molecular biological view: Time for improvement? // *Journal of cellular and molecular medicine*. 2019. Volume 23, №1. P. 39-46. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13936> (дата обращения: 28.05.2020).
23. Farsky P.S., Hirata M.H., Arnoni R.T. et al. Persistent Inflammatory Activity in Blood Cells and Artery Tissue from Patients with Previous Bare Metal Stent // *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2018. Volume 111, №2. P. 134-141. URL: <https://doi.org/10.5935/abc.20180119> (дата обращения: 27.05.2020).
24. Gan J., Li P. Rosuvastatin suppresses platelet-derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration via the MAPK signaling pathway // *Experimental and therapeutic medicine*. 2013. Volume 6, №4. P. 899-903. URL: <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1265> (дата обращения: 07.02.2020).
25. Gilard M., Barragan P., Noryani Arif A.L., Noor Hussam A., Majwal T. et al. 6- Versus 24-Month Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents in Patients Nonresistant to Aspirin: The Randomized, Multicenter ITALIC Trial // *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. Volume 65, №8. P. 787-790. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.008> (дата обращения: 10.02.2020).
26. Habara M., Terashima M., Nasu K. et al. Morphological differences of tissue characteristics between early, late, and very late restenosis lesions after first generation drug-eluting stent implantation: an optical coherence tomography study // *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013. Volume 14, №3. P. 276-284. URL: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes183> (дата обращения: 04.02.2020).
27. He M., Gong Y., Shi J. et al. Plasma microRNAs as potential noninvasive biomarkers for in-stent restenosis // *PLoS One*. 2014. Volume 9, №11. C. e112043. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112043> (дата обращения: 07.02.2020).
28. Hong S.J., Choi S.Ch., Cho J.Y. et al. Pioglitazone Increases Circulating MicroRNA-24 With Decrease in Coronary Neointimal Hyperplasia in Type 2 Diabetic Patients – Optical Coherence Tomography Analysis // *Circulation Journal*. 2015. Volume 89, №4. P. 880-888. URL: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0964> (дата обращения: 28.05.2020).
29. Junkar I., Kulkarni M., Benčina M. et al. Titanium Dioxide Nanotube Arrays for Cardiovascular Stent Applications // *ACS omega*. 2020. Volume 5, №13. P. 7280-7289. URL: <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b04118> (дата обращения: 17.06.2020).
30. Kavitha S., Sridhar M.G., Satheesh S. Periprocedural plasma fibrinogen levels and coronary stent outcome // *Indian heart journal*. 2015. Volume 67, №5. P. 440-443. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.06.006> (дата обращения: 05.02.2020).
31. Kedhi E., Genereux P., Palmerini T. et al. Impact of coronary lesion complexity on drug-eluting stent outcomes in patients with and without diabetes mellitus: analysis from 18 pooled randomized trials // *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Volume 63, №20. P. 2111-2118. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.064> (дата обращения: 28.05.2020).
32. Lee S.Y., Hong M.K., Jang Y. Formation and Transformation of Neointima after Drug-eluting Stent

Implantation: Insights from Optical Coherence Tomographic Studies // Korean circulation journal. 2017. Volume 47, №6. P. 823–832. URL: <https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0157> (дата обращения: 28.05.2020).

33. Lee S.Y., Shin D.H., Kim J.S. et al. Optical coherence tomographic observation of morphological features of neointimal tissue after drug-eluting stent implantation // Yonsei medical journal. 2014. Volume 55, №4. P. 944–952. URL: <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.4.944> (дата обращения: 28.05.2020).

34. Lim K.S., Jeong M.H. Histopathological Comparison among Biolimus, Zotarolimus and Everolimus-Eluting Stents in Porcine Coronary Restenosis // Korean Circulation Journal. 2013. Volume 43, №11. P. 744–751. URL: <https://doi.org/10.4070/kcj.2013.43.11.744> (дата обращения: 10.02.2020).

35. Liu J., Li M., Lu H. et al. Effects of Probucol on Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS ONE. 2015. Volume 10, №4. e0124021. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124021> (дата обращения: 28.05.2020).

36. Lovren F., Pan Y., Quan A. et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis // Circulation. 2012. Volume 126, №11. P. S81–S90. URL: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084186> (дата обращения: 07.02.2020).

37. Mayyas F.A., Al-Jarrah M.I. Level and significance of plasma myeloperoxidase and the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease // Experimental and therapeutic medicine. 2014. Volume 8, №6. P. 1951–1957. URL: <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2034> (дата обращения: 05.02.2020).

38. Montalescot G., Brieger D., Dalby A.J., Park S.-J., Mehran R. Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Review of the Evidence // Journal of the American College of Cardiology. 2015. Volume 66, №7. P. 832–847. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.053> (дата обращения: 10.02.2020).

39. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // European heart journal. 2019. Volume 40, №2. P. 87–165. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394> (дата обращения: 28.05.2020).

40. O'Sullivan J.F., Neylon A., McGorrian C. et al. MicroRNA expression in coronary artery disease // Microna. 2014. Volume 2, №3. P. 205–211. URL: <https://doi.org/10.2174/22115366113026660018> (дата обращения: 07.02.2020).

41. Omeh D.J., Shlofmitz E. Restenosis // StatPearls Publishing. FL. 2020. 20 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545139> (дата обращения: 15.02.2020).

42. Paramasivam G., Devasia T., Jayaram A. et al. In-stent restenosis of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus: Clinical presentation, angiographic features, and outcomes // Anatolian journal of cardiology. 2020. Volume 23, №1. P. 28–34. URL: <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2019.72916> (дата обращения: 17.06.2020).

43. Pendyala L.K., Loh J.P., Kitabata H. et al. The impact of diabetes mellitus on long-term clinical outcomes after percutaneous coronary saphenous vein graft interventions in the drug-eluting stent era // Journal of interventional cardiology. 2014. Volume 27, №4. P. 391–398. URL: <https://doi.org/10.1111/joic.12136> (дата обращения: 28.05.2020).

44. Peng N., Liu W., Li Z. et al. Drug-Coated Balloons versus Everolimus-Eluting Stents in Patients with In-Stent Restenosis: A Pair-Wise Meta-Analysis of Randomized Trials // Cardiovascular therapeutics. 2020. Volume 2020. URL: <https://doi.org/10.1155/2020/1042329> (дата обращения: 17.06.2020).

45. Pleva L., Kukla P., Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review // Journal of geriatric cardiology. 2018. Volume 15, №2. P. 173–184. URL: <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.007> (дата обращения: 28.05.2020).

46. Ren J., Zhang J., Xu N. et al. Signature of circulating microRNAs as potential biomarkers in vulnerable coronary artery disease // PLoS One. 2013. Volume 8, №12. P. e80738–1–13. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080738> (дата обращения: 05.02.2020).

47. Schulte C., Karakas M., Zeller T. MicroRNAs in vascular disease – clinical application // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2017. Volume 55, №5. P. 687–704. URL: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/55/5/article-p687.xml> (дата обращения: 07.02.2020).

48. Song J.B., Shen J., Fan J. et al. Effects of a Matrix Metalloproteinase Inhibitor-Eluting Stent on In-Stent Restenosis // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2020. Volume 112. P. e922556–1–17. URL: <https://doi.org/10.12659/MSM.922556> (дата обращения: 10.04.2020).

49. Sun J., Yu H., Liu H. et al. Correlation of pre-operative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents // Journal of clinical laboratory analysis. 2020. Volume 34, №3. URL: <https://doi.org/10.1002/jcla.23108> (дата обращения: 27.05.2020).

50. Tahir H., Bona-Casas C., Hoekstra A.G. Modelling the effect of a functional endothelium on the development of in-stent restenosis // PLoS One. 2013. Volume 8, №6. e66138. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066138> (дата обращения: 02.02.2020).

51. Tang L., Cui Q.W., Liu D.P., Fu Y.Y. The number of stents was an independent risk of stent restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention // Medicine (Baltimore). 2019. Volume 98, №50. e18312. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018312> (дата обращения: 09.02.2020).

52. Turak O., Ozcan F., Isleyen A. et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis // The American Journal of Cardiology. 2012. Volume 110, №10. P. 1405–1410. URL: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.003> (дата обращения: 03.02.2020).

53. Verschuren Jeffrey J. W., Trompet S. Postmus I. Systematic Testing of Literature Reported Genetic Variation Associated with Coronary Restenosis: Results of the GENDER Study // PLoS One. 2012. Volume 7, №8. e42401. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042401> (дата обращения: 07.02.2020).
54. Wang B.J., Liu J., Geng J., Zhang Q., Hu T.T., Xu B. Association between three interleukin-10 gene polymorphisms and coronary artery disease risk: a meta-analysis // International journal of clinical and experimental medicine. 2015. Volume 8, №10. P. 17842-17855. PMID: 26770379; PMCID: PMC4694279.
55. Wang S., Dai Y., Chen L., Dong Z. et al. Genetic polymorphism of angiotensin converting enzyme and risk of coronary restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasties: evidence from 33 cohort studies // PLoS One. 2013. Volume 8. e75285. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075285> (дата обращения: 05.02.2020).
56. World Health Organization. About cardiovascular diseases (сайт). 2020. URL: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/ (дата обращения: 01.02.2020).
57. Yalcin A.A., Topuz M. Role of insulin-like growth factor 1 in stent thrombosis under effective dual antiplatelet therapy // Postępy Kardiologii Interwencyjnej. 2014. Volume 10, №4. P. 242-249. URL: <https://doi.org/10.5114/pwki.2014.46765> (дата обращения: 09.02.2020).
58. Yu X., He J., Luo Y. et al. Influence of diabetes mellitus on long-term outcomes of patients with unprotected left main coronary artery disease treated with either drug-eluting stents or coronary artery bypass grafting // International heart journal. 2015. Volume 56, №1. P. 43-48. URL: <https://doi.org/10.1536/ihj.14-193> (дата обращения: 28.05.2020).
59. Yuepeng J., Zhao X., Zhao Y., Li L. Gene polymorphism associated with TNF- α (G308A) IL-6 (C174G) and susceptibility to coronary atherosclerotic heart disease: A meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2019. Volume 98, №23. P. e13813-1-9. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013813> (дата обращения: 07.02.2020).
60. Zhang M.M., Zheng Y.Y., Gao Y. et al. Heme oxygenase-1 gene promoter polymorphisms are associated with coronary heart disease and restenosis after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis // Oncotarget. 2016. Volume 7, №50. P. 83437-83450. URL: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13118> (дата обращения: 07.02.2020).
61. Zhao L., Zhu W., Zhang X., He, D. et al. Effect of diabetes mellitus on long-term outcomes after repeat drug-eluting stent implantation for in-stent restenosis // BMC cardiovascular disorders. 2017. Volume 17, №1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0445-6> (дата обращения: 28.05.2020).
62. Zheng D., Zeng F. Baseline elevated Lp-PLA2 is associated with increased risk for re-stenosis after stent placement // Lipids in Health and Disease. 2014. Volume 13. C. 41. URL: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-41> (дата обращения: 07.02.2020).
63. Zholdybayeva, E.V., Talzhanov, Y.A., Aitkulova, A.M. et al. Genetic risk factors for restenosis after percutaneous coronary intervention in Kazakh population // Human Genomics. 2016. Volume 10. №1. C. 15. URL: <https://doi.org/10.1186/s40246-016-0077-z> (дата обращения: 07.02.2020).
64. Zhou S., Mu G., Wei Sh. et al. Associations Between Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase, Matrix Metalloproteinase 3, Angiotensinogen, and Angiotensin II Type 1 Receptor and Risk of Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-analysis // Clinical Therapeutics. 2020. Volume 42, №3. P. 458-474. URL: <https://doi.org/10.1016/J.CLINTHERA.2020.01.018> (дата обращения: 10.04.2020).
65. Zhu M., Yang M., Lin J., Zhu H., Lu Y., Wang B., Xue Y., Fang C., Tang L., Xu B., Jiang J., Chen X. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting // Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system. 2017. Volume 18, №1. URL: <https://doi.org/10.1177/1470320316688774> (дата обращения: 07.02.2020).
66. Zhu X., Chen Y., Xiang L. et al. The long-term prognostic significance of high-sensitive C-reactive protein to in-stent restenosis // Medicine (Baltimore). 2018. Volume 97, №27. e10679. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010679> (дата обращения: 28.05.2020).

Reference:

1. Alimov D.A., Zhalalov B.Z., Ganiev U.Sh. Restenoz stenta s tochki zreniya endotelial'noi disfunktsii [Stent restenosis in terms of endothelial dysfunction]. *Vestnik ekstrennoi meditsiny* [Bulletin of emergency medicine]. 2017. №3. P. 109-112. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/restenoz-stenta-s-tochki-zreniya-endotelialnoy-disfunktsii> (accessed: 28.05.2020). [in Russian]
2. Berezovskaya G.A., Ganyukov V.I., Karpenko M.A. Restenosis and thrombosis inside the stent: pathogenetic mechanisms of development and prognostic markers [Restenoz i tromboz vnutri stenta: patogeneticheskie mekhanizmy razvitiya i prognosticheskie markery]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2012. №6. P. 91-95. URL: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2012-6-91-95> (accessed: 05.02.2020). [in Russian]
3. Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Suvorova A.A., Gritsenko O.V., Subbotin E.A. Gendernye razlichiya faktorov riska restenoza koronarnykh arteriy posle ikh stentirovaniya u patsientov s ozhireniem [Gender differences in risk factors for coronary artery restenosis after stenting in obese patients]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2012. №5. P. 64-69. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=7218> (accessed: 03.02.2020). [in Russian]
4. Vintzenko S.I., Ogorodova L.M., Rukin K.Yu., Petrova I.V. Rol' geneticheskikh faktorov v mekhanizмах razvitiya remodelirovaniya koronarnykh arterii posle implantirovaniya stentov [The role of genetic factors in the mechanisms of development of coronary artery remodeling after stent implantation]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*.

[Bulletin of Siberian medicine]. 2015. №1. P. 102-109. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-geneticheskikh-faktorov-v-mehanizmah-razvitiya-remodelirovaniya-koronarnykh-arteriy-posle-implantirovaniya-stentov> (accessed: 03.02.2020). [in Russian]

5. Iskhakov M.M., Tagirova D.R., Gazizov N.V. et al. Fenomen «No-reflow»: klinicheskie aspekty neudachi reperfuzii [“No-reflow” phenomenon: clinical aspects of reperfusion failure]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2015. Volume 96, №3. P. 391-396. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenomen-no-reflow-klinicheskie-aspekty-neudachi-reperfuzii> (accessed: 02.02.2020). [in Russian]

6. Kozlov S.G., Gabbasov Z.A., Byazrova S.V. Izbytochnoe obrazovanie konechnykh produktov glikirovaniya kak vozmozhnaya prichina povyshennogo riska vozniknoveniya restenozov posle stentirovaniya koronarnykh arterii u bol'nykh sakharnym diabetom [Excessive formation of end products of glycation as a possible cause of an increased risk of restenosis after stenting of coronary arteries in patients with diabetes]. *Ateroskleroz i dislipidemii* [Atherosclerosis and dyslipidemias]. 2015. №3. P. 5-13. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izbytochnoe-obrazovanie-konechnykh-produktov-glikirovaniya-kak-vozmozhnaya-prichina-povyshennogo-riska-vozniknoveniya-restenozov-posle> (accessed: 27.05.2020). [in Russian]

7. Maylyan D.E., Afanasyev Yu.I., Gagarina D.O., Maylyan E.A. Sovremennoe sostoyanie problemy in-stent restenozov [The current state of the problem of in-stent restenosis]. *Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. [Scientific statements of BelSU]. Series: Medicine. Pharmacy. 2015. Volume 30, №10(207). P. 12-15. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-problemy-in-stent-restenozov> (accessed: 03.02.2020). [in Russian]

8. Plechev V.V., Risberg R.Yu., Buzaev I.V., Nigmatullin M.R. Prognozirovaniye restenozov v koronarnom stente pri ostrom koronarnom sindrome [Prediction of restenosis in the coronary stent in acute coronary syndrome]. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana* [Medical Bulletin of Bashkortostan]. 2018. Volume 12, №4. P. 14-17. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovaniye-restenozov-v-koronarnom-stente-pri-ostrom-koronarnom-sindrome> (accessed: 04.02.2020). [in Russian]

9. Proskuryakov A.I., Mironenko S.P., Osiev A.G. Kliniko-immunologicheskie aspekty formirovaniya restenozov posle koronarnogo stentirovaniya pri IBS [Clinical and immunological aspects of the formation of restenosis after coronary stenting in coronary heart disease]. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2013. №3. P. 8-16. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-immunologicheskie-aspekty-formirovaniya-restenozov-posle-koronarnogo-stentirovaniya-pri-ibs> (accessed: 05.02.2020). [in Russian]

10. Samko A.N., Merkulov E.V., Vlasov V.M., Filatov D.N. Restenoz: prichiny i mekhanizmy razvitiya pri razlichnykh vidakh endovaskulyarnogo lecheniya // [Restenosis: causes and developmental mechanisms in various types of endovascular treatment]. *Ateroskleroz i dislipidemii* [Atherosclerosis and dyslipidemia]. 2014. №1. P. 5-8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/restenoz-prichiny-i-mekhanizmy-razvitiya-pri-razlichnykh-vidakh>

(accessed: 03.02.2020). [in Russian]

11. Ang L., Behnamfar O., Palakodeti S., et al. Elevated Baseline Serum Fibrinogen: Effect on 2-Year Major Adverse Cardiovascular Events Following Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American Heart Association*. 2015. Volume 6, №11. P. e006580-1-9. URL: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006580> (accessed: 03.02.2020).

12. Byrne R.A., Joner M.I., Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *European Heart Journal*. 2015. Volume 36, №47. P. 3320-3331. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv511> (accessed: 28.05.2020).

13. Cai A., Li L. Baseline LDL-C and Lp(a) Elevations Portend a High Risk of Coronary Revascularization in Patients after Stent Placement. *Journal of Disease Markers*. 2013. Volume 35, №6. P. 857-862. URL: <https://doi.org/10.1155/2013/472845> (accessed: 07.02.2020).

14. Çakmak H.A., Demir M. MicroRNA and Cardiovascular Diseases. *Balkan medical journal*. 2020. Volume 37, №2. P. 60-71. URL: <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94> (accessed: 03.02.2020).

15. Canfield J., Totary-Jain H. 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions. *Journal of personalized medicine*. 2018. Volume 8, №4. URL: <https://doi.org/10.3390/jpm8040033> (accessed: 27.05.2020).

16. Chang M., Park D.W. Optimal Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug Eluting Stents: Shorter or Longer? *Journal of Cardiology and Therapy*. 2014, №3:1-12. URL: <https://doi.org/10.1007/s40119-014-0030-y> (accessed: 10.02.2020).

17. Chen Y.L., Fan J., Chen G. et al. Polymer-free drug-eluting stents versus permanent polymer drug-eluting stents: An updated meta-analysis. *Medicine*. 2019. Volume 98, №15. e15217. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015217> (accessed: 17.06.2020).

18. Cheng G., Chang F.J., Wang Y. et al. Factors Influencing Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease: A Clinical Trial Based on 1-Year Follow-Up. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2019. Volume 25. P. 240-247. URL: <https://doi.org/10.12659/MSM.908692> (accessed: 17.06.2020).

19. Cheng L.Y., Wang Y.C., Chen M.H., Tung F.I., Chiu K.M., Liu T.Y. An Engineered Gene Nanovehicle Developed for Smart Gene Therapy to Selectively Inhibit Smooth Muscle Cells: An In Vitro Study. *International journal of molecular sciences*. 2020. Volume 21, №4. P. 1530-1-19. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21041530> (accessed: 04.02.2020).

20. Cho K.I., Ann S.H., Singh G.B. et al. Combined Usefulness of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio and the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Long-Term Adverse Events in Patients Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention with a Drug-Eluting Stent. *PLoS One*. 2015. Volume 10, №7. P. 558-564. URL:

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133934> (accessed: 10.02.2020).

21. Christ G., Siller-Matula J.M., Francesconi M. et al. Individualising dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: the IDEAL-PCI registry. *BMJ Open*. 2014. Volume 4, №10. P. 198-202. URL: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005781> (accessed: 10.02.2020).

22. Cornelissen A., Vogt F.J. The effects of stenting on coronary endothelium from a molecular biological view: Time for improvement? *Journal of cellular and molecular medicine*. 2019. Volume 23, №1. P. 39-46. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13936> (accessed: 28.05.2020).

23. Farsky P.S., Hirata M.H., Arnoni R.T. et al. Persistent Inflammatory Activity in Blood Cells and Artery Tissue from Patients with Previous Bare Metal Stent. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2018. Volume 111, №2. P. 134-141. URL: <https://doi.org/10.5935/abc.20180119> (accessed: 27.05.2020).

24. Gan J., Li P. Rosuvastatin suppresses platelet-derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration via the MAPK signaling pathway. *Experimental and therapeutic medicine*. 2013. Volume 6, №4. P. 899-903. URL: <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1265> (accessed: 07.02.2020).

25. Gilard M., Barragan P., Noryani Arif A.L., Noor Hussam A., Majwal T. et al. 6- Versus 24-Month Dual Antiplatelet Therapy After Implantation of Drug-Eluting Stents in Patients Nonresistant to Aspirin: The Randomized, Multicenter ITALIC Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. Volume 65, №8. P. 787-790. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.11.008> (accessed: 10.02.2020).

26. Habara M., Terashima M., Nasu K. et al. Morphological differences of tissue characteristics between early, late, and very late restenosis lesions after first generation drug-eluting stent implantation: an optical coherence tomography study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2013. Volume 14, №3. P. 276-284. URL: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jes183> (accessed: 04.02.2020).

27. He M., Gong Y., Shi J. et al. Plasma microRNAs as potential noninvasive biomarkers for in-stent restenosis. *PLoS One*. 2014. Volume 9, №11. C. e112043. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112043> (accessed: 07.02.2020).

28. Hong S.J., Choi S.Ch., Cho J.Y. et al. Pioglitazone Increases Circulating MicroRNA-24 With Decrease in Coronary Neointimal Hyperplasia in Type 2 Diabetic Patients – Optical Coherence Tomography Analysis. *Circulation Journal*. 2015. Volume 89, №4. P. 880-888. URL: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-0964> (accessed: 28.05.2020).

29. Junkar I., Kulkarni M., Benčina M. et al. Titanium Dioxide Nanotube Arrays for Cardiovascular Stent Applications. *ACS omega*. 2020. Volume 5, №13. P. 7280–7289. URL: <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b04118> (accessed: 17.06.2020).

30. Kavitha S., Sridhar M.G., Satheesh S. Periprocedural plasma fibrinogen levels and coronary stent

outcome. *Indian heart journal*. 2015. Volume 67, №5. P. 440-443. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2015.06.006> (accessed: 05.02.2020).

31. Kedhi E., Genereux P., Palmerini T. et al. Impact of coronary lesion complexity on drug-eluting stent outcomes in patients with and without diabetes mellitus: analysis from 18 pooled randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Volume 63, №20. P. 2111-2118. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.064> (accessed: 28.05.2020).

32. Lee S.Y., Hong M.K., Jang Y. Formation and Transformation of Neointima after Drug-eluting Stent Implantation: Insights from Optical Coherence Tomographic Studies. *Korean circulation journal*. 2017. Volume 47, №6. P. 823–832. URL: <https://doi.org/10.4070/kcj.2017.0157> (accessed: 28.05.2020).

33. Lee S.Y., Shin D.H., Kim J.S. et al. Optical coherence tomographic observation of morphological features of neointimal tissue after drug-eluting stent implantation. *Yonsei medical journal*. 2014. Volume 55, №4. P. 944–952. URL: <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.4.944> (accessed: 28.05.2020).

34. Lim K.S., Jeong M.H. Histopathological Comparison among Biolimus, Zotarolimus and Everolimus-Eluting Stents in Porcine Coronary Restenosis. *Korean Circulation Journal*. 2013. Volume 43, №11. P. 744-751. URL: <https://doi.org/10.4070/kcj.2013.43.11.744> (accessed: 10.02.2020).

35. Liu J., Li M., Lu H. et al. Effects of Probucol on Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015. Volume 10, №4. e0124021. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124021> (accessed: 28.05.2020).

36. Lovren F., Pan Y., Quan A. et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis. *Circulation*. 2012. Volume 126, №11. P. S81-S90. URL: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084186> (accessed: 07.02.2020).

37. Mayyas F.A., Al-Jarrah M.I. Level and significance of plasma myeloperoxidase and the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with coronary artery disease. *Experimental and therapeutic medicine*. 2014. Volume 8, №6. P. 1951-1957. URL: <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2034> (accessed: 05.02.2020).

38. Montalescot G., Brieger D., Dalby A.J., Park S.-J., Mehran R. Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Coronary Stenting: A Review of the Evidence. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015. Volume 66, №7. P. 832-847. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.053> (accessed: 10.02.2020).

39. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal*. 2019. Volume 40, №2. P. 87-165. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394> (accessed: 28.05.2020).

40. O'Sullivan J.F., Neylon A., McGorrian C. et al. MicroRNA expression in coronary artery disease. *Microna*. 2014. Volume 2, №3. P. 205-211. URL:

<https://doi.org/10.2174/22115366113026660018> (accessed: 07.02.2020).

41. Omeh D.J., Shlofmitz E. Restenosis. *StatPearls Publishing*. FL. 2020. 20 p. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545139> (accessed: 15.02.2020).

42. Paramasivam G., Devasia T., Jayaram A. et al. In-stent restenosis of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus: Clinical presentation, angiographic features, and outcomes. *Anatolian journal of cardiology*. 2020. Volume 23, №1. P. 28–34. URL: <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2019.72916> (accessed: 17.06.2020).

43. Pendyala L.K., Loh J.P., Kitabata H. et al. The impact of diabetes mellitus on long-term clinical outcomes after percutaneous coronary saphenous vein graft interventions in the drug-eluting stent era. *Journal of interventional cardiology*. 2014. Volume 27, №4. P. 391–398. URL: <https://doi.org/10.1111/joic.12136> (accessed: 28.05.2020).

44. Peng N., Liu W., Li Z. et al. Drug-Coated Balloons versus Everolimus-Eluting Stents in Patients with In-Stent Restenosis: A Pair-Wise Meta-Analysis of Randomized Trials. *Cardiovascular therapeutics*. 2020. Volume 2020. URL: <https://doi.org/10.1155/2020/1042329> (accessed: 17.06.2020).

45. Pleva L., Kukla P., Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review. *Journal of geriatric cardiology*. 2018. Volume 15, №2. P. 173–184. URL: <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.007> (accessed: 28.05.2020).

46. Ren J, Zhang J, Xu N. et al. Signature of circulating microRNAs as potential biomarkers in vulnerable coronary artery disease. *PLoS One*. 2013. Volume 8, №12. P. e80738-1-13. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080738> (accessed: 05.02.2020).

47. Schulte C., Karakas M., Zeller T. MicroRNAs in vascular disease – clinical application. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2017. Volume 55, №5. P. 687–704. URL: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/55/5/article-p687.xml> (accessed: 07.02.2020).

48. Song J.B., Shen J., Fan J. et al. Effects of a Matrix Metalloproteinase Inhibitor-Eluting Stent on In-Stent Restenosis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2020. Volume 112. P. e922556-1-17. URL: <https://doi.org/10.12659/MSM.922556> (accessed: 10.04.2020).

49. Sun J., Yu H., Liu H. et al. Correlation of pre-operative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2020. Volume 34, №3. URL: <https://doi.org/10.1002/jcla.23108> (accessed: 27.05.2020).

50. Tahir H., Bona-Casas C., Hoekstra A.G. Modelling the effect of a functional endothelium on the development of in-stent restenosis. *PLoS One*. 2013. Volume 8, №6. e66138. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066138> (accessed: 02.02.2020).

51. Tang L., Cui Q.W., Liu D.P., Fu Y.Y. The number of stents was an independent risk of stent restenosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Medicine (Baltimore)*. 2019. Volume 98, №50. e18312. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018312> (accessed: 09.02.2020).

52. Turak O., Ozcan F., Isleyen A. et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis. *The American Journal of Cardiology*. 2012. Volume 110, №10. P. 1405–1410. URL: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.07.003> (accessed: 03.02.2020).

53. Verschuren Jeffrey J. W., Trompet S. Postmus I. Systematic Testing of Literature Reported Genetic Variation Associated with Coronary Restenosis: Results of the GENDER Study. *PLoS One*. 2012. Volume 7, №8. e42401. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042401> (accessed: 07.02.2020).

54. Wang B.J., Liu J., Geng J., Zhang Q., Hu T.T., Xu B. Association between three interleukin-10 gene polymorphisms and coronary artery disease risk: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015. Volume 8, №10. P. 17842–17855. PMID: 26770379; PMCID: PMC4694279.

55. Wang S., Dai Y., Chen L., Dong Z. et al. Genetic polymorphism of angiotensin converting enzyme and risk of coronary restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasties: evidence from 33 cohort studies. *PLoS One*. 2013. Volume 8. e75285. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075285> (accessed: 05.02.2020).

56. World Health Organization. About cardiovascular diseases (caum). 2020. URL: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/ (accessed: 01.02.2020).

57. Yalcin A.A., Topuz M. Role of insulin-like growth factor 1 in stent thrombosis under effective dual antiplatelet therapy. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2014. Volume 10, №4. P. 242–249. URL: <https://doi.org/10.5114/pwki.2014.46765> (accessed: 09.02.2020).

58. Yu X., He J., Luo Y. et al. Influence of diabetes mellitus on long-term outcomes of patients with unprotected left main coronary artery disease treated with either drug-eluting stents or coronary artery bypass grafting. *International heart journal*. 2015. Volume 56, №1. P. 43–48. URL: <https://doi.org/10.1536/ihj.14-193> (accessed: 28.05.2020).

59. Yuepeng J., Zhao X., Zhao Y., Li L. Gene polymorphism associated with TNF- α (G308A) IL-6 (C174G) and susceptibility to coronary atherosclerotic heart disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019. Volume 98, №23. P. e13813-1-9. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013813> (accessed: 07.02.2020).

60. Zhang M.M., Zheng Y.Y., Gao Y. et al. Heme oxygenase-1 gene promoter polymorphisms are associated with coronary heart disease and restenosis after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016. Volume 7, №50. P. 83437–83450. URL: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13118> (accessed: 07.02.2020).

61. Zhao L., Zhu W., Zhang X., He, D. et al. Effect of diabetes mellitus on long-term outcomes after repeat drug-eluting stent implantation for in-stent restenosis. *BMC cardiovascular disorders*. 2017. Volume 17, №1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0445-6> (accessed: 28.05.2020).

62. Zheng D., Zeng F. Baseline elevated Lp-PLA2 is associated with increased risk for re-stenosis after stent placement. *Lipids in Health and Disease*. 2014. Volume 13. C. 41. URL: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-41> (accessed: 07.02.2020).

63. Zholdybayeva, E.V., Talzhanov, Y.A., Aitkulova, A.M. et. al. Genetic risk factors for restenosis after percutaneous coronary intervention in Kazakh population. *Human Genomics*. 2016. Volume 10. №1. C. 15. URL: <https://doi.org/10.1186/s40246-016-0077-z> (accessed: 07.02.2020).

64. Zhou S., Mu G., Wei Sh. et. al. Associations Between Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase, Matrix Metalloproteinase 3,

Angiotensinogen, and Angiotensin II Type 1 Receptor and Risk of Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2020. Volume 42, №3. P. 458-474. URL: <https://doi.org/10.1016/J.CLINThera.2020.01.018> (accessed: 10.04.2020).

65. Zhu M., Yang M., Lin J., Zhu H., Lu Y., Wang B., Xue Y., Fang C., Tang L., Xu B., Jiang J., Chen X. Association of seven renin angiotensin system gene polymorphisms with restenosis in patients following coronary stenting. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system*. 2017. Volume 18, №1. URL: <https://doi.org/10.1177/1470320316688774> (accessed: 07.02.2020).

66. Zhu X., Chen Y., Xiang L. et al. The long-term prognostic significance of high-sensitive C-reactive protein to in-stent restenosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018. Volume 97, №27. e10679. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010679> (accessed: 28.05.2020).

Контактная информация:

Землянская Наталья Сергеевна – Ассистент кафедры общей врачебной практики с курсом доказательной медицины, НАО «Медицинский университет Астана», г.Астана, Республика Казахстан.

Почтовый индекс: Республика Казахстан, 000001, г. Нур-Султан, пр. Сарыарка, 33, каб. 728.

E-mail: zemlyanskaya.n@amu.kz

Телефон: 8(7172)44-41-98.