

ПАРАМЕТРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ПОЗДНИМИ ВНУТРИСТЕНТОВЫМИ КОРОНАРНЫМИ РЕСТЕНОЗАМИ

С.Г. Щербак,¹ В.В. Салухов,² С.В. Кадин,² А.Ф. Аглиуллин,³ О.П. Мамаева,^{1,2}

А.А. Квитко ²

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 40».

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

³Филиал №3 ФГКУ 422 ВКГ МО РФ

Аннотация: **Цель:** оценка влияния патологического ремоделирования сердца на формирование внутривентрикулярных коронарных рестенозов выполнено исследование эхокардиографических показателей у группы пациентов, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству с последующим рестенозированием, подтвержденным ангиографически. **Методы.** С помощью эхокардиографии обследована группа пациентов с внутривентрикулярными коронарными рестенозами. Для сравнения использованы данные группы больных без рестенозов в установленных ранее стентах. **Результаты.** Получены данные, свидетельствующие о преобладании концентрического ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с внутривентрикулярными коронарными рестенозами. **Выводы.** Процессы ремоделирования миокарда способны оказывать влияние на склонность к позднему рестенозированию коронарных стентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, коронарный стент, внутривентрикулярный рестеноз, ремоделирование миокарда.

**MYOCARDIAL REMODELLING PARAMETERS IN PATIENTS WITH LATE
CORONARY IN-STENT RESTENOSIS**

S.G. Scherbak,¹ V.V. Salukhov,² S.V. Kadin,² A.F. Agliullin,³ O.P. Mamaeva,^{1,2} A.A. Kvitko²

¹*Saint Petersburg City Hospital #40, Russia.*

²*S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia*

³*442 Military Clinical Hospital Branch #3, Kostroma, Russia*

Abstract: Object: to assess the influence of pathological remodeling of the heart to the generation in-stent coronary restenosis was studied the echocardiographic parameters in groups of patients exposed to percutaneous coronary interventions with subsequent in-stent restenosis formation, confirmed by angiography. **Methods.** Number of patients with late coronary stent restenosis were echocardiographically assessed. As a comparison similar groups of patients without restenosis in the previously installed stents was used. **Results** obtained indicate the prevalence of concentric remodeling of the left ventricular myocardium at the patients with in-stent coronary restenosis. **Conclusion.** Myocardial remodeling can influence the process of coronary in-stent restenosis formation.

Key words: coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, coronary stent, in-stent restenosis, myocardial remodeling.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), несмотря на стойкую тенденцию к уменьшению встречаемости за период 2010-2016 гг., остаются ведущей причиной смертности населения РФ (вклад в общую смертность составляет 47,8 %). Только в 2016 году от ССЗ умерли более 904,1 тысяч человек, в том числе от ишемической болезни сердца (ИБС) – 481,8 тысяч и цереброваскулярной болезни (ЦВБ) – 279,8 тысяч [1]. Показатели смертности от ССЗ в России являются одними из самых высоких в мире. Коэффициент смертности (число умерших на 100 000 населения соответствующего пола) от болезней системы кровообращения в 2016 году в РФ составил 616 случаев, тогда как в экономически развитых европейских странах он ниже, практически в 3 раза. Согласно данным официальной статистики около 40 % людей в России умирают в активном возрасте (25–64 года). Смертность мужчин трудоспособного возраста от ИБС в России выше, чем во Франции, более чем в 10 раз [2]. ССЗ – наиболее частая причина госпитализаций и потерь трудоспособности населения РФ.

Исходя из вышесказанного, проблема борьбы с ИБС остается одной из наиболее приоритетных задач отечественного здравоохранения.

Обзор литературы. В 1977 г. А. Gruentzig и соавт. впервые в клинической практике выполнили пациенту под местной анестезией успешную процедуру транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП), таким образом положив начало эре чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

Высокая частота рестеноза, составляющая, по данным разных авторов, от 13 до 47%, а также острой окклюзии и остаточного стеноза после ТЛБАП, вызвали необходимость разработки устройств второго поколения – стентов. Идея предложена Ch. Dotter и соавт. в 1964 г., свое название стенты получили от фамилии английского стоматолога Чарльза Стента. Первое стентирование коронарной артерии у человека выполнили J. Puel и соавт. в марте 1986 г. в Тулузе (Франция), и практически одновременно с ними U. Sigwart и соавт. в Лозанне (Швейцария) сообщили о результатах стентирования 24 коронарных артерий у 19 пациентов. За последнее десятилетие коронарное стентирование стало новым ведущим стандартом в эндоваскулярном лечении ИБС.

Эндоваскулярные вмешательства открыли новый этап в кардиологии, значительно расширив возможности интервенционного лечения ИБС. По интенсивности развития коронарное стентирование опережает все другие технологии коронарной реваскуляризации. В течение последних трех десятилетий, по мере увеличения частоты ЧКВ со стентированием, всё больше внимания акцентируется на решении проблем, связанных с так называемым поздним рестенозом внутри стентов, регистрирующиеся через 4-6 месяцев. Рестеноз внутри стента (РВС, in-stent restenosis, ISR) – результат заживления повреждённого сосуда после стентирования, выявляют приблизительно у 10–40% пациентов с простым металлическим стентом [3] и в 3-5% случаев применения стентов с антипролиферативным лекарственным покрытием (СЛП) [4].

В основе классификации рестеноза РВС лежит ангиографическое деление, предложенное Mehran, которая включает четыре типа в зависимости от протяженности и выраженности поражения: I тип РВС - локальный (< 10 мм длины), II тип - диффузный (> 10 мм длины), III тип - пролиферативный (> 10 мм и выходящий за пределы стента) и IV тип - РВС, приводящий к окклюзии. Первый тип подразделяется на подтипы в зависимости от расположения в стенте: 1a - на изгибе или между стентами, 1b - краевой, 1c - внутри стента, 1d - мультифокальный. Также существует классификация РВС по срокам после имплантации стента. Острый – тромбоз фиксируется в первые сутки после стентирования.

Подострый – от 1-х суток до 30 дней. Отсроченный – от 31 дня до 360 дней. Поздний – более 360 суток. Термин «ранний рестеноз» может быть использован для обозначения всех тромбозов внутри стента, возникших в течение первых 30 дней.

Патогенетическими механизмами развития РВС являются пристеночное тромбообразование и гиперплазия неоинтимы, приводящие к патологическому ремоделированию стенки сосудов [5]. Повреждение эндотелия сосудов в ходе ЧКВ, задержка эндотелизации стента и дисфункция образующегося вновь эндотелия оказывают значительное влияние на формирование РВС. В качестве пускового момента рассматривается механическое повреждение интимы и меди артерий [6], а также гиперчувствительность к материалам стента [7]. Воспалительный процесс, развивающийся в ответ на повреждение интимы и разрушение атеросклеротической бляшки, инициирует адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов, миграцию моноцитов и нейтрофилов [8]. Локальные воспалительные инфильтраты, содержащие моноциты, лимфоциты, эозинофилы и гистиоциты стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток неоинтимы [9]. Все эти процессы являются физиологическими и необходимыми для восстановления анатомической и функциональной целостности сосудистой стенки. Однако в ряде случаев они приобретают патологический характер и приводят к возникновению избыточной гиперплазии неоинтимы и, как результат, к развитию рестеноза.

В развитии рестеноза описаны 4 фазы, отражающие процесс восстановления раневой поверхности в сосудистой стенке после ЧКВ и имплантации стента, являющегося инородным телом. С первых суток возникают процессы репарации - тромботическая фаза. Следом, под воздействием макрофагов, фаза пролиферации и миграции ГМК из меди в интиму, продолжающаяся от нескольких суток, с максимумом на седьмой день, до 1 месяца. В данной фазе может наблюдаться избыточный синтез внеклеточного матрикса, формирование неоинтимы, приводящей к ремоделированию сосудистой стенки и формированию рестеноза, продолжительностью от 7 дней до 3-6 месяцев. [10]. Инфильтрация макрофагами тканей, полученных из места возникновения рестеноза, была продемонстрирована в ряде патоморфологических исследований, при этом, количество макрофагов, обнаруживаемое в единице объема ткани, коррелировало с толщиной интимы в месте развития рестеноза [11, 12], с переходом в фазу синтеза матрикса,

После имплантации стента, являющегося инородным телом, возникает хроническое воспаление, на фоне процессов репарации, что и является ключевым в формировании рестеноза. Макрофаги в месте воспаления являются мощным источником стимуляторов

пролиферации и синтетической активности ГМК, следствием чего может явиться их избыточная пролиферация.

Ангиографически диагноз РВС устанавливают на основании повторного сужения 50% и более от диаметра сосуда. Внутрисосудистые методы визуализации, такие как внутрисосудистое УЗИ (ВСУЗИ) и оптическая когерентная томография (ОКТ) получают данные в трех измерениях и клинически значимый РВС подтверждается при повторном сужении сосуда более 75% от исходного [13].

Как указывалось в ранних докладах [14], примерно у 15-20% всех пациентов с имплантированными стентами потребовалось повторное вмешательство в течение 6-12 месяцев после первой имплантации непокрытого металлического стента (НМС). Благодаря прогрессу в технологии и смене нескольких поколений устройств, удалось существенно замедлить скорость возникновения РВС.

СЛП значительно снижает частоту возникновения рестеноза после ЧКВ, улучшает кровоток коронарных артерий, тем самым достигаются цели реваскуляризации [15-17]. Вместе с тем, у около небольшой части пациентов, кому были имплантированы СЛП, все же обнаруживался рестеноз через 6-12 месяцев после процедуры ЧКВ. В рандомизированном исследовании [15] были сопоставлены эффективность и безопасность баллона с лекарственным покрытием (БЛП), содержащий в себе паклитаксел, по сравнению с эверолимус-элюирующим СЛП второго поколения для предотвращения повторного РВС. Результатами исследования стало то, что обе процедуры безопасны для пациентов до 1 года наблюдения. Есть несколько преимуществ БЛП. Во-первых, отсутствие дополнительной имплантации слоя металлического стента. Во-вторых, двойная антитромбоцитарная терапия может быть не столь продолжительной, как при имплантации СЛП, что несет в себе экономию денежных средств, а также показана пациентам с риском кровотечений. Напротив, стенты СЛП имеют улучшенные показатели в отдаленный период наблюдения, минимальный просвет рестеноза и процента диаметрального стеноза СЛП превзошел БЛП [15].

Имплантация СЛП увеличивает сроки восстановления эндотелия, что может являться причиной возникновения позднего тромбоза стента [18]. Потенциальное несовершенство СЛП в отношении долгосрочного прогноза связано со следующими факторами: постоянное воздействие на стенки сосуда полимерных материалов, покрывающих стент, металлическая основа стента, отсутствие биосовместимости препарата, нанесенного на стент. Неизбежна деструкция полимеров, ионов металлов из-за

эрозии и деградации металлов и их сплавов, используемых в некоторых металлических каркасах. Обнаружение прямой связи между используемыми материалами при производстве стентов и связывания побочных эффектов-это сложный процесс, и пока он не решен. Для клинического успеха важно оптимизировать дизайн СЛП и исследовать новые стратегии для преодоления всех проблем, включая воспалительный ответ, задержку эндотелизации и подострый тромбоз стента (ТС) одновременно [19].

Farah в своем недавнем исследовании выделил некоторые требования к стентам с лекарственным покрытием [20]: во-первых, гибкость СЛП, позволяющая растягиваться без распада лекарственного покрытия или разрушения самого стента [21]. Во-вторых, полимер отвечает за размещение лекарственных средств в своей структуре таким образом, чтобы терапевтические средства могли высвобождаться с устойчивой, контролируемой и предсказуемой скоростью [22]. В-третьих, ключевые свойства полимера, применяемого в качестве имплантата в организме человека, должны включать скорректированные физические свойства, стабильность, биосовместимость с сосудистой тканью, химическую совместимость с лекарственными средствами, а также способность контролировать высвобождение лекарственных средств [23].

Все указанные свойства малодостижимы в одном полимере, поэтому использование нескольких совместимых полимеров может помочь в этом. В своем исследовании Farah впервые сообщает о разработке защитного верхнего покрытия для улучшения доставки и постановки стента с лекарственным покрытием. Гибкий и водорастворимый верхний слой полисахарида (гиалуроновая кислота и глицерол) и кристаллизованного рампамицина, покрывающий СЛП, показал устойчивость к разрушению, к примеру химическое разрушение на 2% наблюдалось по истечению 1 года. Однако из-за уникальных свойств каждого полимера в смеси работа с этим новым химическим составом имеет свои ограничения [20].

Для того чтобы обойти нежелательные эффекты, связанные с прочным полимер-покрытым СЛП, доработанный СЛП второго поколения использует биоразлагаемый полимер. Это новое лечение имеет следующие свойства: 1) способность доставлять большее количество препарата в течение более длительного периода времени, 2) способность подготовить подходящую основу для нанесения различных препаратов, если это необходимо, и 3) способность преодолевать неблагоприятные эффекты стентирования.

В идеальном состоянии после завершения стентирования желательно, чтобы стент растворился и артерия вернулась в физиологическое состояние. Полностью разлагаемый стент не только позволяет артерии восстановиться, но и облегчает любое другое повторное вмешательство или лечение в пораженном участке [24].

Биорастворимый кардиоваскулярный стент (БКС) является благоприятной альтернативой постоянным стентам. Чтобы подчеркнуть временный характер БКС, предназначенных для предотвращения начальной эластической отдачи сосудистой стенки, был предложен термин «скаффолд» (от англ. scuffold – строительные леса). В литературе приводятся множество исследований, направленных на поиск максимальной эффективности скаффолдов. Guerra, A. et al. [25] сформулировали основных 5 требований, предъявляемых БКС: 1) производство таких стентов должно быть максимально точным; 2) разрушение стента минимально токсичное для организма человека и не вызывающее аллергические реакции; 3) скорость дегидратации стента должно коррелировать со временем восстановления поврежденного эндотелия 4) быстрая эндотелизация поврежденного сосуда, не создающая при этом предпосылок для возникновения РВС 5) крепкая и гибкой структура. Биорастворимый полимер L-полимолочной кислоты (ПЛПК) лег в основу БКС. Полимолочная кислота (она же полилактид) - биоразлагаемый, биосовместимый, термопластичный, алифатический полиэфир, мономером которого является молочная кислота. Минусы скаффолдов – это их ненадежная и хрупкая структура, достаточно большой размер и дороговизна. По некоторым данным повторное сужение сосудов наблюдается у 16% пациентов, что в два раза больше, чем при установке металлического стента.

Поиск возможных обстоятельств, предрасполагающих к развитию рестеноза, в настоящем времени активно продолжается. Доказана роль генетического полиморфизма факторов клеточной пролиферации и адгезии, функции эндотелия, системного воспаления в развитии рестеноза после ЧКВ [26]. Путем масштабных статистических анализов удалось, в основном, установить связь с анатомо-хирургическими параметрами, такими, как диаметр артерии и длина стента, что касается факторов сердечно-сосудистого риска, но достоверная связь увеличения частоты рестенозирования установлена только в отношении сахарного диабета и дислипидемии [13].

Тем временем, не прекращаются попытки разработать безопасную конструкцию стента, которые могли бы обеспечить гарантированную профилактику рестеноза. S.Z. Rittersma и соавт. установили [27], что имплантация стентов с более тонкими балками

ассоциировалась с меньшей гиперплазией неоинтимы и более низкой частотой рестеноза. По-видимому это объясняется минимальным повреждающим эффектом от имплантации стентов с меньшей толщиной балок, соответственно меньшей площадью соприкосновения с интимой сосудов. Получены также первые положительные результаты применения специальной конструкции изогнутых стентов, которые значительно уменьшат возможность РВС в применимых для этого случаях [16].

В исследовании [28] проводили внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) с виртуальной гистологией у 98 пациентов до плановой имплантации НМС при поражениях коронарной артерии *de novo*. Оценка полученных результатов проводилась через шесть месяцев после имплантации стента. Полученные данные свидетельствуют о том, что атеросклеротические бляшки с более объемной фиброзной тканью перед имплантацией показывают более выраженную пролиферацию неоинтимы в стенте, даже после коррекции объема атеросклеротической бляшки. 28. Удаление очагов поражения ротационной атерэктомией с последующей баллонной ангиопластикой с лекарственным покрытием является возможным вариантом лечения в отдельных случаях рестеноза стента. Необходимы дальнейшие исследования для полной оценки его эффективности по сравнению с традиционным лечением [17].

В исследовании Zhanq B. et al. [29] оценивалась безопасность и эффективность бесклеточных двойных стентов с лекарственным покрытием (ДСЛП). В полученных результатах существенных различий не получено, что говорит о том, что ДСЛП были столь же безопасны, как ГМС и НМС.

Исследуются ген-элюирующие покрытия, содержащие генетические детерминанты, способные повлиять на ростовые факторы гладкомышечных клеток и эндотелия [30].

Впечатляющую перспективу открывает использование нанотехнологии: предлагается регулировать процесс высвобождения компонентов лекарственного покрытия электромагнитными или ультразвуковыми воздействиями в зависимости от клинической ситуации [30].

Общей проблемой разрабатываемых инновационных методов профилактики РВС является их сложность и дороговизна, в то время как известно, что имеющиеся СЛП уже обеспечили как минимум многократное снижение частоты поздних РВС по сравнению с простыми металлическими стентами.

В связи с этим возрастает актуальность формирования комплекса экономически необременительных методов оценки вероятного риска развития РВС, которые позволили бы сделать профилактику рестенозирования более целенаправленной.

Целью выполненного исследования явилось установление возможной взаимосвязи эхокардиографических показателей патологического ремоделирования миокарда с развитием поздних РВС у больных ИБС, подвергшихся ЧКВ со стентированием.

Материал и методы. В рамках проведенной работы было обследовано 92 пациента мужского и женского пола в возрасте $56,5 \pm 10,8$ лет. 61 страдали ишемической болезнью сердца и подвергались ЧКВ. Остальные 31 человек с артериальной гипертензией, не страдающих коронарной патологией, составили группу контроля. Было сформировано 3 группы: I – 29 лиц мужского и женского пола, которым провели стентирование коронарных артерий без ассоциированных с ним осложнений, II – 32 человека мужского и женского пола, у которых спустя 1 – 3 года после стентирования ангиографически был выявлен внутривенный рестеноз; III группу (контроль) составили 31 пациент мужского и женского пола без ИБС. Общая характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Общая характеристика обследованных пациентов

Показатели	Без рестеноза	Рестеноз	Контроль
N	29	32	31
Пол, М/Ж	18/11	27/5	18/13
ИМТ, кг/м ² (M±SD)	29,29±5,09	29,5±5	32,0±8,64
АД среднее мм рт. ст. (M±SD)			
• Систолическое	129,5±10,6	126,2±11,1	119,3±10,6
• Диастолическое	77,4±7,02	83,2±6,1	77,4±6,7
АД макс. мм рт. ст. (M±SD)			
• Систолическое	185,52±14,99	199,19±19,75	180,81±21,18
• Диастолическое	101,55±8,21	97,10±8,24	95,0±7,3
Курение (%)	11 (37,9 %)	16 (50 %)	7 (22,58 %)

Заболевания (n, %)			
• ГБ II стадии	11 (37,93%)	8 (25%)	20 (64,51%)
• ГБ III стадии	18 (62,07%)	24 (75%)	7 (22,58%)
• Инфаркт миокарда в анамнезе	14 (48,27 %)	25 (78%)	0 (0%)
• Ожирение	7 (24,14 %)	5 (15,62 %)	9 (29,03%)
• Дислипидемия	7 (24,14%)	5 (15,62%)	6 (19,35%)
• Сахарный диабет 2 типа	5 (17,24 %)	7 (21,87%)	4 (12,90%)

Эхокардиографическое исследование включало оценку структурно-морфологических и геометрических параметров, объемные и индексированные показатели в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2006). Обследование пациентов было проведено на эхокардиографе «Vivid E9» («General Electric») эхоимпульсным методом в одно- и двухмерном режиме, датчиком M5sc. При изучении бланков заключений эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) определяли: конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ, мм), конечный систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ, мм), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП, мм), толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗС ЛЖ, мм). Данные показатели измерялись согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества. Рассчитывали также фракцию выброса ЛЖ (%) по Тейхольцу (ФВ) и индекс массы миокарда (ИММ, г/м³), определявшийся как масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) отнесенная к площади поверхности тела, за уровень гипертрофии ЛЖ был принят критерий ИММЛЖ, превышающий 125 г/м² у мужчин и 110 г/м² у женщин. ММЛЖ рассчитывали по формуле Devereux и соавт. согласно принятой в Пенсильванском соглашении (PennConvention, 1997 г.): $ММЛЖ = 1,04 * [(ТМЖП + ТЗС ЛЖ + КДР ЛЖ) * 3 - КДР ЛЖ] - 13,6$ - где 1,04 – плотность миокарда (в г/см³) и 13,6 – фактор исправления на граммы. Относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ, усл. ед.) рассчитывали как отношение суммы ТЗСЛЖ и ТМЖП к КДРЛЖ. С учетом значений этих показателей у пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ определялись следующие типы ремоделирования левого желудочка: нормальная геометрия левого желудочка – при ИММЛЖ ≤ 125 г/м², ОТС $\leq 0,45$; концентрическое ремоделирование левого желудочка – при ИММЛЖ ≤ 125 г/м², ОТС более 0,45. У пациентов с превышающим нормальные значением показателя ИММЛЖ проводилось распределение на концентрический и

эксцентрический тип гипертрофии левого желудочка. Концентрическая гипертрофия желудочка – при ИММЛЖ $> 125 \text{ г/м}^2$, ОТС $> 0,45$; эксцентрическая гипертрофия желудочка – при ИММЛЖ $> 125 \text{ г/м}^2$, ОТС $< 0,45$.

Результаты. Оценка эхокардиографических показателей. В таблице 2 отражены сведения, касающиеся структурно-функционального состояния сердца у пациентов по данным ультразвукового исследования. При анализе полученных результатов было установлено, что статистически значимое различие в группах относительно контроля наблюдалось при оценке ИММЛЖ. При анализе остальных показателей (КДР, КСР, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ОТСЛЖ) также отмечается тенденция к превалированию величины данных показателей в обеих группах пациентов с коронарными стентами, по отношению к контрольной группе, однако статистически недостоверная.

Не было обнаружено также достоверных различий фракции выброса левого желудочка ни между основными группами, ни по отношению к данным в группе контроля.

Таблица 2.

Показатели эхокардиографии у обследованных лиц

Показатели	Без рестеноза	Рестеноз	Контроль
	М±SD	М±SD	М±SD
КДР, мм	51,17±4,88	50,97±4,73	49,00±6,27
КСР, мм	33,90±5,38	34,13±6,91	32,68±6,09
ТМЖП, мм	13,05±1,92	12,12±1,19	11,39±2,87
ТЗСЛЖ, мм	12,21±1,14*	11,59±1,30	10,94±2,13
ОТСЛЖ	0,51±0,11 [#]	0,47±0,07* [#]	0,45±0,10
ИММЛЖ, г/м ²	128,28±16,78*	120,03±17,72*	102,16±14,56
ФВ ЛЖ, %	57,31±9,04	60,23±9,34	61,71±9,59

Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля; [#] - достоверность различий ($p < 0,05$) между исследуемыми группами.

В группах обследованных лиц статистически значимое увеличение ТЗСЛЖ и ОТСЛЖ отмечено в группе пациентов с рестенозом, по сравнению с контрольной группой. Между группами пациентов с ИБС достоверных различий в ИММЛЖ не обнаружено, однако относительная толщина стенок была достоверно увеличена в группе больных с рестенозом.

Остальные параметры оказались сопоставимы ($p > 0,05$) и также не демонстрировали существенных различий.

Оценка расчетных показателей, определяющих тип ремоделирования миокарда. При изучении распределения пациентов по соответствующим типам или паттернам ремоделирования, в группе РВС выявились значимые различия в группе больных с рестенозом относительно группы сравнения и группы контроля (таблица 3).

Таблица 3.

Выраженность гипертрофии и тип ремоделирования миокарда

Показатели	Без рестеноза	Рестеноз	Контроль
N	29	32	31
НГ	3 (10,34%)*	5 (15,62%)*	15 (48,38%)
КР	12 (41,37%)#	15 (46,87%)#*	9 (29,03%)
КГ	10 (34,48%)#	3 (9,37%)#	6 (19,35%)
ЭГ	3 (10,34)	8 (25,0%)*	1 (3,22%)
Всего (n, %)	29 (100%)	32 (100%)	31 (100%)

Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$) в сравнении с группой контроля; # - достоверность различий ($p < 0,05$) между исследуемыми группами.

Выявлено, что КР ЛЖ встречалось достоверно чаще в группе пациентов с РВС, ЭГ ЛЖ демонстрировало сходную тенденцию, однако статистическая значимость ее оказалась недостаточной. В группе стентированных пациентов без рестеноза значимо преобладали пациенты с КГЛЖ. Таким образом, соотношение частоты встречаемости разных типов патологического ремоделирования миокарда существенно отличается у пациентов с ИБС в зависимости от наличия или отсутствия склонности к рестенозированию.

Обсуждение. В нашем исследовании вывод о наличии КР делался на основании соотношения ОТСЛЖ и ИММЛЖ. В ходе исследования выявлено, что данный вид ремоделирования сердца наблюдался достоверно чаще в группе пациентов с РВС.

Считается доказанным, что типы ремоделирования миокарда левого желудочка представляют собой также одновременно стадии одного и того же процесса у конкретного пациента. Ряд авторов расценивает концентрический тип гипертрофии как состояние компенсации, а эксцентрический тип – как состояние декомпенсации в ремоделировании ЛЖ, при этом во всех случаях ремоделирования сердце больного адаптируется таким образом, что ММЛЖ компенсирует прирост объема полости ЛЖ [31]. Концентрическое ремоделирование возможно рассматривать как самую начальную ступень данного

континуума. Поэтому одним из возможных объяснений повышенной склонности к формированию коронарных рестенозов именно на данной стадии ремоделирования может быть особенность выработки, распределения и накопления ростовых факторов в миокарде, ассоциированная с гиперплазией неоинтимы поврежденных в процессе стентирования коронарных артерий.

Выводы. Следует полагать установленным, что у пациентов с концентрическим ремоделированием миокарда после постановки коронарных стентов достоверно чаще развивается РВС. Поскольку определенная геометрия миокарда, на основании результатов данного исследования, может быть предиктором развития рестеноза, дальнейшее изучение влияния факторов, участвующих в ремоделировании сердечной мышцы на разных стадиях, может представлять существенный интерес в плане формирования клинического, лабораторного и инструментального «портрета» коронарного рестеноза, который позволит в будущем оптимизировать применение перспективных методов профилактики.

Список литературы

1. Здравоохранение в России [Электронный ресурс] // Доступ с официального сайта Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации. – 2017. – 171с. Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1139919134734.
2. Bertuccio, P. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe / P. Bertuccio, F. Levi, F. Lucchini // *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. – 2011. – 18. – P. 627–634.
3. Van der Hoeven, B.L. Percutaneous coronary intervention with stent placement versus bypass operation in symptomatic multiple-vessel disease / B.L. Van der Hoeven, M.J. Schaliij, E.E. van der Wall // *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. – 2005. – 149 (51). – P. 2837–2840.
4. Козлов, К.Л. Артериальный рестеноз. Молекулярно-биомедицинские аспекты / К.Л. Козлов, Е.М. Пальцева, В.О. Полякова, В.В. Тишко. – СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 271 с.
5. Березовская, Г.А., Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры / Г.А. Березовская, В.И. Ганюков, М.А. Карпенко // *Российский кардиологический журнал*. – 2012. – 6 (98). С. 91–95.
6. Lemos, P.A. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases / P.A. Lemos, F. Saia, J.M. Ligthart // *Circulation*. – 2003. – 108(3). P. 257–60.

7. Svedman, C. A correlation found between contact allergy to stent material and restenosis of the coronary arteries / C. Svedman, S. Ekqvist, H. Moller // *Contact Dermatitis*. – 2009. – 60. P. 158–64.
8. Neumann, F. Neutrophil and platelet activation at balloon-injured coronary artery plaque in patients undergoing angioplasty / F. Neumann, M. Gawaz, G. Pucher // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1996. – 27. P. 819–24.
9. Klomp, M. One year clinical outcome in an unselected patient population treated with the genous endothelial progenitor cell capturing stent / M. Klomp, M.A. Beijk, J.G. Tijssen, R.J. de Winter // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2011. – 77(6). P. 809–17.
10. Grewe, P.H. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen / P.H. Grewe, T. Deneke, A. Machraoui // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – 35(1). P. 157–63.
11. Farb, A. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans / A. Farb, D.K. Weber, F.D. Kolodgie, A.P. Burke, R. Virmani // *Circulation*. – 2002. – 105(25). P. 2974–2980.
12. Nakano, M. Human autopsy study of drug-eluting stents restenosis: histomorphological predictors and neointimal characteristics / M. Nakano, F. Otsuka, K. Yahagi, K. Sakakura, R. Kutys, E.R. Ladich, A.V. Finn, F.D. Kolodgie, R. Virmani // *European Heart Journal*. – 2013. – 34(42). P. 3304-13.
13. Byrne, R. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going / R. Byrne, M. Joner, A. Kastrati // *European Heart Journal*. – 2015. – 36(47). P. 20–31.
14. Fischman, D.L. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators / D.L. Fischman, M.B. Leon, D.S. Baim, R.A. Schatz, M.P. Savage, I. Penn, K. Detre, L. Veltri, D. Ricci, M. Nobuyoshi // *The New England Journal of Medicine*. – 1994. – 331(8). P. 496–501.
15. Wong, Y. T. A. Comparison of drug-eluting stents and drug-coated balloon for the treatment of drug-eluting coronary stent restenosis: A randomized RESTORE trial / Y. T. A. Wong, D.-Y. Kang, J. B. Lee // *American Heart Journal*. – 2018. – 197. P. 35–42.
16. Yafeng, H. Optimizing the deformation behavior of stent with nonuniform Poisson's ratio distribution for curved artery / H. Yafeng, L. Wenfeng // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2018. – 8. P. 442–452.

17. Allan, M. Rotational atherectomy combined with drug coated balloons for in-stent restenosis / M. Allan, D. Vickers, M. Pitney, N. Jepson // *Cardiovascular Revascularization Medicine*. – 2018. – 8. P. 410–422.

18. Finn, A.V. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing / A.V. Finn, G. Nakazawa, M. Joner // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2007. – 27. P. 1500–510.

19. Jiang, W. Comparison study on four biodegradable polymer coatings for controlling magnesium degradation and human endothelial cell adhesion and spreading / W. Jiang, Q. Tian, T. Vuong, M. Shashaty, C. Gopez, T. Sanders, H. Liu // *ACS Biomaterials Science and Engineering*. – 2017. – 3(6). P. 936–950.

20. Farah, S. Protective layer development for enhancing stability and drug-delivery capabilities of des surface-crystallized coatings / S. Farah // *ACS Applied Materials & Interfaces*. – 2018. – 10. P. 9010–9022.

21. Tugtekin, S.M. Do drug-eluting stents influence the spectrum of coronary artery bypass surgery? / S.M. Tugtekin, U. Kappert, F. Jung, J-W. Park, M. Knaut // *Herz*. – 2004. – 29. P. 201–207.

22. Levy, Y. Evaluation of drug-eluting stents' coating durability—clinical and regulatory implications / Y. Levy, D. Mandler, J. Weinberger, A.J. Domb // *Part B Journal of Biomedical Materials Research, Part B*. – 2009. – 91B (1). P. 441–451.

23. Parker, T. Polymers for drug eluting stents / T. Parker, V. Dave, R. Falotico // *Current Pharmaceutical Design*. – 2010. – 16. P. 3978–3988.

24. Driver, M. Coatings for cardiovascular devices: coronary stents / M. Driver // *Coatings for biomedical applications*. – Sawston: Woodhead Publishing, 2012. – 376 P. p 223–250.

25. Guerra, A.J. 3D-Printed PCL/PLA Composite Stents: Towards a New Solution to Cardiovascular Problems [Electronic resource] / A.J. Guerra, P. Cano, M. Rabionet, T. Puig, J. Ciurana // *Materials* (Basel). – 2018. – 11 (9). Electronic Links: <http://www.mdpi.com/journal/materials/>.

26. Ломоносова, А.А. Проблема рестеноза после чрескожных внутрикоронарных вмешательств и перспективы его профилактики с помощью генотерапевтических воздействий / А.А. Ломоносова, С.Ю. Григорова, Ю.И. Афанасьев // Научные ведомости. – 2010. – 4 (75). Р. 5–10.

27. Rittersma, S.Z. Impact of strut thickness on late luminal loss after coronary artery stent placement. / S.Z. Rittersma, R.J. de Winter, K.T. Koch, M. Bax, C.E. Schotborgh, K.J. Mulder, J.G. Tijssen, J.J. Piek // The American Journal of Cardiology. – 2004. – 93(4). Р. 477–480.

28. Haine, S. A higher volume of fibrotic tissue on virtual histology prior to coronary stent implantation predisposes to more pronounced neointima proliferation / S. Haine, K. Wouters, H. Miljoen, T. Vandendriessche, M. Claeys, J. Bosmans, C. Vrints // Acta Cardiologica. – 2018. – 73(2). Р. 171-178.

29. Zhang, B. Polymer-free dual drug-eluting stents evaluated in a porcine model / B. Zhang, B. Zheng, X. Wang, Q. Shi, J. Jia, Y. Huo, C. Pan, J. Han, M. Chen // BMC Cardiovascular Disorders. – 2017. – 17(1). Р. 222.

30. Lekshmi, M.K. Drug- and Gene-eluting Stents for Preventing Coronary Restenosis / M.K. Lekshmi, C. Hui-Lian // Chonnam Medical Journal. – 2017. – 53. Р. 14–27.

31. Буховец, И.Л. Эхокардиографические аспекты ремоделирования левого желудочка у больных ИБС до и после корригирующих операций на сердце / И.Л. Буховец, И.Н. Ворожцова, И.Г. Лавров // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2013. – 4. С. 109–116.