

Рестеноз: причины и механизмы развития при различных видах эндоваскулярного лечения

А. Н. Самко, Е. В. Меркулов, В. М. Власов, Д. Н. Филатов

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва

Абстракт

В статье рассматриваются причины и механизмы развития рестеноза при различных видах эндоваскулярных вмешательств. Использование биоабсорбируемых стентов видится перспективным в плане снижения частоты рестенозов после эндоваскулярных вмешательств.

Ключевые слова: биоабсорбируемые стенты, рестеноз, чрескожное коронарное вмешательство.

Restenosis: causes and mechanisms of development with different types of endovascular treatment

A.N. Samko, E.V. Merkulov, V.M. Mironov, D.N. Filatov
Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

The article tells about the causes and mechanisms that lead to the development of restenosis in the result of various types of endovascular interventions. The use of bioresorbable stents looks promising in terms of reducing the incidence of restenosis after endovascular interventions.

Key words: bioresorbable stents, restenosis, percutaneous coronary intervention.

В настоящее время эндоваскулярный метод реваскуляризации миокарда занял лидирующие позиции в лечении ишемической болезни сердца, во многом этому способствовало бурное развитие медицинских технологий в последние десятилетия. Изначально данный метод рассматривался исключительно в качестве прикладного к сердечно-сосудистой хирургии. Родоначальником данного направления по праву считается баллонная ангиопластика, выполненная впервые в 70-х годах прошлого столетия. К концу 80-х годов прошлого столетия показания к выполнению ангиопластики ограничивались однососудистыми поражениями (тип А) с неосложненной морфологией, связано это было с высокой частотой острых осложнений и рестенозов [1-3]. Огромный прорыв в развитии метода эндоваскулярного лечения ИБС произошел после появления коронарных стентов. С появлением стентов инвазивный кардиолог получил практически полный контроль над непосредственными результатами процедуры. Морфология и степень осложненности поражения сосудов перестали иметь принципиальное значение для прогнозирования непосредственного риска вмешательства, значительно снизилась и частота рестенозов. Появление стентов с лекарственным покрытием стало следующим прорывом в развитии эндоваскулярной хирургии. Концепция локальной доставки лекарственного препарата является одной из наиболее перспективных областей современной медицины. Внедрение стентов с лекарственным покрытием в клиническую прак-

тику позволило радикально улучшить отдаленные результаты лечения [4, 5]. Главное достижение новой эндоваскулярной технологии – локальное воздействие лекарств с антипролиферативными свойствами, позволившее значительно снизить риск развития рестеноза в месте имплантации инородного тела. Специалисты в области инвазивной кардиологии получили возможность устранять поражения различной морфологии при наличии осложняющих клинических факторов с гарантией стойкого клинического эффекта в отдаленном периоде. Эндоваскулярные вмешательства стали выполняться при поражениях ствола ЛКА, диффузном поражении коронарного русла, у больных с малым диаметром сосудов и сахарным диабетом, что ранее традиционно считалось исключительной областью применения сердечно-сосудистой хирургии [6, 7]. Однако, несмотря на все достижения медицинской науки, частота рестенозов остается достаточно высокой даже при имплантации самых современных стентов с лекарственным покрытием, что является одним из лимитирующих факторов, препятствующих еще более широкому использованию эндоваскулярного метода в лечении ИБС. Частота рестеноза после баллонной ангиопластики, имплантации голометаллического стента и стента с лекарственным покрытием различна, связано это во многом с различием механизма, приводящего к развитию рестеноза.

При достижении оптимального результата при ангиопластике происходит фрагментация атеросклеротической бляшки с последующим внедрени-

ем ее элементов через надрывы эндотелиального и среднего слоев в глубокие слои сосудистой стенки. В результате повреждения эндотелия и меди усиливается агрегация тромбоцитов, что приводит к формированию пристеночного тромба в месте раздувания баллона. Сформированный пристеночный тромб является источником экспрессии тромбоцитарного фактора, который в свою очередь запускает процессы пролиферации и миграции гладкомышечных элементов из меди в неоинтиму, что является клеточной основой рестеноза. Именно пристеночный тромб является основным триггером в цепи последовательных реакций, приводящих к рестенозу после баллонной ангиопластики. Также тромбоцитарный фактор стимулирует синтез белков внеклеточного матрикса, в результате которого отмечается ускоренный рост гипоцеллюлярной грубоволокнистой ткани, содержащей в основном глюкозаминогликаны и различные формы коллагена. Именно белки внеклеточного матрикса составляют наибольший объем измененной неоинтимы [8]. Еще один механизм, приводящий к развитию рестеноза, – так называемое отрицательное ремоделирование стенки артериальных сосудов [9]. После проведенной ангиопластики в течение первых нескольких часов в ответ на растяжение артерии происходит эластическое спадение ее просвета. Доказано, что раннее эластическое сужение способствует позднему рестенозу, который возникает из-за возвращения диаметра артерии исходному уровню, имевшемуся до проведения процедуры, при этом в некоторых случаях диаметр артерии может становиться даже меньше исходного [10].

Таким образом, можно выделить три основных механизма, приводящих к развитию рестеноза после баллонной ангиопластики. Это отрицательное ремоделирование, усиление синтеза внеклеточных белков, миграция и пролиферация гладкомышечных элементов.

Имплантация стентов без лекарственного покрытия позволила значительно снизить частоту рестеноза по сравнению с баллонной ангиопластикой. Мощный каркас стента препятствует развитию отрицательного ремоделирования. Кроме того, установка стента предотвращает последствия микродиссекций в интимае и меди, возникающих при баллонной ангиопластике. Стент формирует металлический каркас, и надорванная интима прочно прилегает к стенке сосуда. Таким образом устраняется диссекция интимы и меди, а, следовательно, выключается механизм гладкомышечной пролиферации – агрегации тромбоцитов и формирования пристеночного тромба. Однако, нахождение инородного металлического тела внутри сосуда, баротравма сосуда во время стентирования вызывают местную воспалительную реакцию, которая и является основным триггером рестеноза при стентировании. Воспалительный процесс инициирует адгезию, миграцию моноцитов и нейтрофилов

в ответ на повреждение интимы и разрушение атеросклеротической бляшки [11]. Локальные воспалительные инфильтраты, содержащие моноциты, лимфоциты, эозинофилы и гистиоциты стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток. Далее клеточный механизм формирования рестеноза соответствует механизму формирования рестеноза после баллонной ангиопластики – пролиферация и миграция гладкомышечных элементов в неоинтиму с секрецией белков внеклеточного матрикса [12, 13]. Таким образом, происходят те же процессы, что и при формировании рестеноза после баллонной ангиопластики.

Рестеноз после имплантации голометаллического стента развивается в результате пролиферации, а затем выраженной экскреторной активности гладкомышечных клеток в ответ на повреждение сосудистой стенки и локальное воспаление, вследствие нахождения инородного тела внутри сосуда. Для снижения частоты рестенозов после имплантации стента, необходимо максимально подавить пролиферативную активность гладкомышечных клеток. Достигнуть этого можно следующими способами: подавить пролиферацию с помощью лекарственных антипролиферативных препаратов, ускорить процесс формирования нормального эндотелиального слоя после стентирования, так как эндотелиальные клетки обладают антипролиферативной активностью, и сразу же после резэндотелизации на участке повреждения прекращается пролиферация сосудистых гладкомышечных клеток, и, наконец, снизить травмируемость сосудистой стенки с помощью снижения металлонасыщенности эндопротеза.

Первый путь представлялся наиболее реализуемым и увенчался созданием стентов с лекарственным (антипролиферативным) покрытием [14]. Существует несколько видов покрытий стентов. Один из самых изученных – рапамицин (Sirolimus). Рапамицин относится по химическому составу к естественным макроциклическим лактонам, по фармакологическим свойствам является цитостатиком-иммуносупрессором (стент Cypher). Другой широко известный антипролиферативный препарат на сегодняшний день – эверолимус, аналог сиролимуса, его действие (иммуносупрессивное и антипролиферативное) также связано с блокированием и выраженным ингибирующим действием на пролиферацию гладкомышечных клеток (стенты Xience, Promus). Многочисленные рандомизированные исследования, изучающие сравнительную эффективность непокрытых стентов и стентов с лекарственным покрытием, доказали радикальное снижение частоты рестеноза в отдаленном периоде при имплантации стентов с лекарственным покрытием. При имплантации стентов с лекарственным покрытием воспалительный компонент проявляется более интенсивно по сравнению с непокрытыми стентами, поскольку лекарственные эндопротезы содержат полимер для постепенного высвобождения лекарственного препарата. Полимер явля-

ется базисным слоем и резервуаром для активного действующего вещества (рапамицин, эверолимус). Дополнительный внешний тонкий слой полимера, являющийся диффузионным барьером, замедляет высвобождение активного вещества и, тем самым способствует равномерному распределению концентрации вещества в окружающих тканях в течение длительного времени. Наличие полимера и вызванный этим каскад воспалительных реакций, как правило, блокируется действием лекарственного вещества. В случаях перелома металлического каркаса стента, и, как следствие, разрушения полимера, а также при неполном раскрытии стента, отсутствии полного соприкосновения с эндотелием, активируются процессы миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, что приводит к развитию рестеноза [15]. Однако, даже в случае отсутствия погрешностей в технике стентирования, возможно развитие рестенозов после имплантации стентов с лекарственным покрытием. По мнению многих исследователей, связано это с аллергической реакцией в месте имплантации стента с лекарственным покрытием [16]. Но на сегодняшний день все механизмы локальной аллергической реакции, приводящие к рестенозу, до конца не изучены.

Существует ряд заболеваний, при наличии которых у стентированных пациентов частота рестеноза резко возрастает. Так, имплантация лекарственных стентов при сахарном диабете может сопровождаться развитием рестеноза в 20-30% случаев по данным различных исследователей. Агрессивность атеросклероза у больных сахарным диабетом обусловлена высокой активностью воспалительных процессов. Имплантация стентов у таких больных служит мощным триггером воспалительной активности и выделения факторов гладкомышечной пролиферации. Важную роль в процессах формирования рестеноза играет инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) и ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (РАРР-А). РАРР-А – фермент, относящийся к семейству матриксных металлопротеиназ, основная функция которого заключается в высвобождении IGF-1 из связи с белком. Относительно недавно РАРР-А и IGF-1 были идентифицированы в качестве предикторов рестеноза. Более высокие уровни РАРР-А ассоциировались с повышенной частотой рестенозов и сердечно-сосудистых событий (включая повторную реваскуляризацию, инфаркт миокарда и смерть от сердечно-сосудистых причин) после эндоваскулярных вмешательств [17]. Выраженность пролиферативных процессов у больных диабетом может быть настолько интенсивна, что с ними не может справиться даже мощный цитостатический препарат.

Не до конца изучена зависимость рестеноза от локализации стеноза. В частности известно, что устьевое поражение огибающей артерии даже при использовании лекарственных стентов является независимым предиктором развития рестеноза [18].

Выраженность пролиферативных процессов при такой локализации атеросклероза обусловлена особенностью анатомии и выраженной турбулентности кровотока в устье огибающей артерии. Как уже отмечалось ранее, эндотелиальные клетки обладают выраженной антипролиферативной активностью. Наличие полимера на ребрах стентов с лекарственным покрытием значительно замедляет скорость эндотелизации этих стентов, тем самым повышая риск развития рестеноза и дополнительно повышая частоту поздних и очень поздних тромбозов.

Для еще большего снижения частоты рестенозов необходимо создать устройство, сочетающее в себе положительные свойства стентов (радиальную жесткость, возможность локальной доставки лекарственных препаратов) и лишённое их негативных качеств (способность вызывать воспалительную и аллергическую реакцию). Во многом этим требованиям удовлетворяют биорастворимые стенты. Концепция использования биорастворимых стентов основана на предположении, что поддержка сосуда изнутри и доставка лекарственного вещества в пораженный атеросклерозом участок коронарной артерии необходимы непродолжительное время после эндоваскулярного вмешательства. Несколько исследований поддержали эту концепцию и доказали отсутствие клинической пользы от долгосрочного постоянного нахождения стента в сосуде [19, 20]. Биорастворимые технологии предполагают восстановление сосуда до более естественного состояния, сохраняя его исходные физиологические функции. В сосуде отсутствует металлический каркас с полимером, причина воспалительной и аллергической реакции, а, следовательно, должна снижаться частота рестенозов, и нет необходимости в длительной двойной антиагрегантной терапии. На сегодняшний день для более полной оценки эффективности и безопасности биорастворимых стентов, устанавливаемых в коронарных артериях, требуются большие рандомизированные исследования и длительный период наблюдения за отдаленными (3-5 лет) результатами лечения.

Использование стентов с лекарственным покрытием позволило снизить частоту рестенозов до 5-7%, однако главным недостатком стентов с лекарственным покрытием, лимитирующим их отдаленную клиническую эффективность, является локальная воспалительная и аллергическая реакция, которые могут в значительной степени подавить антипролиферативный эффект лекарственного покрытия. Этого недостатка во многом лишены биорастворимые стенты, но возможность их широкого использования в настоящее время до конца не изучена. Необходимо проведение крупных рандомизированных клинических исследований с большим периодом наблюдения.

Список литературы

1. Savchenko A.P., Nudnov N.V., Rudenko B.A., Bolotov P.A. Secondary endovascular revascularization in patients with coronary heart disease. Moscow: Russian doctor. 2006;4-5. Russian (Савченко А.П., Нуднов Н.В., Руденко Б.А., Болотов П.А. Вторичная эндоваскулярная реваскуляризация у больных ишемической болезнью сердца. Москва: Русский врач. 2006;4-5).
2. Fishman D.L., Leon M.B., Baim D.S. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994;331:496-501.
3. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994;331:489-95.
4. Tilli FV, Aliabadi D, Kinn J.W. Real life stenting: a comparison of target vessel revascularization in BENESTENT-STRESS lesions to non-BENESTENT-STRESS lesion (abstr). *Circulation.* 1996;94 Suppl 1:1-332.
5. Serruys PW, Emanuelsson H, van der Giessen W, et al. Heparin-coated Palmaz-Schatz stents in human coronary arteries: Early out-come of the BENESTENT II Pilot Study. *Circulation.* 1996;93:412-22.
6. Varani E, Balducci M, Vecchi G, et al. Comparison of multiple drug-eluting stent percutaneous coronary intervention and surgical revascularization in patients with multivessel coronary artery disease: one-year clinical results and total treatment costs. *J Invas Cardiol.* 2007 Nov;19(11):476-7.
7. Yang H, Gwon H, Cho S, et al. Comparison of coronary artery bypass grafting with drug-eluting stent implantation for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg.* 2008 Jan;85(1):25-7.
8. Klomp M, Beijik MA, Tijssen JG, de Winter RJ. One year clinical outcome in an unselected patient population treated with the genous endothelial progenitor cell capturing stent. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011 May;77(6):809-17.
9. Haude M, Erbel R, Issa H, Meyer J. Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of ballon-expandable Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:26-34.
10. Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation.* 1996;94:35-43.
11. Neumann F, Gawaz M, Puchner G, et al. Neutrophil and platelet activation at balloon-injured coronary artery plaque in patients undergoing angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:819-24.
12. Kornowski R, Hong M, Tio F, et al. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:224-30.
13. Carter A.J., Kopia G.A. Long-term effects of polymer-based, slow-release, sirolimus-eluting stents in a porcine coronary model. *Am J Med.* 2006;119:1056-61.
14. Vaknin-Assa H, Assali A, Lev E, et al. Characterization and clinical outcomes of drug-eluting in-stent restenosis. *Isr Med Assoc J.* 2010;12(5):273-6.
15. Grewe P, Deneke T, Macbraoui A, et al. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:157-63.
16. Novack V, Nguyen MC, Rooney M, et al. Effect of coronary target lesion revascularization on late cardiac events after insertion of sirolimus-eluting or bare metal stents. *Am J Cardiol.* 2010;106(6):774-9.
17. Pellitero S, Reverter JL, Tassies D, et al. Polymorphisms in platelet glycoproteins Ia and IIIa are associated with arterial thrombosis and carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Thromb. Haemost.* 2010;103(3):630-7.
18. Savchenko A.P., Cherkavskaja O.V., Rudenko B.A., Bolotov P.A. Interventional cardiology. Coronary angiography and stenting. Moscow: GEOTAR-Media. 2010;302-32. Russian (Савченко А.П., Черкавская О.В., Руденко Б.А., Болотов П.А. Интервенционная кардиология. Коронарная ангиография и стентирование. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2010;302-32).
19. Asakura M, Ueda Y, Nanto S, et al. Remodeling of in-stent neointima, which became thinner and transparent over 3 years: serial angiographic and angioscopic follow-up. *Circulation.* 1998 May;97(20):2003-6.
20. Kandzari DE, Tuttle RH, Zidar JP, Jollis JG. Comparison of long-term (seven year) outcomes among patients undergoing percutaneous coronary revascularization with versus without stenting. *Am J Cardiol.* 2006 May;97(10):1467-72.