



ЭНДОВАСКУЛЯРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ: ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

И.Б. Коваленко²

М.В. Судаков¹

Н.И. Жернакова¹

С.В. Шкодкин²

А.А. Должиков¹

М.И. Бояринцев¹

В.В. Фентисов¹

*¹Белгородский
государственный
университет*

*²Областная клиническая
больница Святителя Иоасафа,
г. Белгород*

e-mail: sudakov@bsu.edu.ru

В статье изложены этапы развития эндоваскулярного лечения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Представлены современные разработки по созданию стентов, методы и средства покрытия их поверхности. Приведены сведения о фактах, предрасполагающих к развитию рестеноза. Изложены патоморфологические процессы, происходящие в зоне оперативного вмешательства. Обоснована необходимость создания новой модели отечественного стента с использованием наноструктурного титана, обладающего повышенной тромбозостойкостью и антипролиферативными свойствами поверхности, способными предупредить развитие рестенозов в сосудах малого диаметра. Разработаны технические требования к его изготовлению.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стентирование сосудов, послеоперационные рестенозы, наноструктурный титан, биосовместимость стента.

В наше время сердечные заболевания являются одной из главных причин смертности населения. Чаще всего, проблемы с сердечно-сосудистой системой возникают у людей старше 50 лет, однако современный образ жизни, далекий от оптимального, ухудшение экологической ситуации включает в группу риска и более молодых людей. Ишемическая болезнь сердца (ИБС), развивающаяся вследствие атеросклероза коронарных артерий, является одной из наиболее актуальных социально-медицинских проблем современности, в связи с ее высокой ролью в инвалидизации и смертности трудоспособного населения. Существенную роль имеют также финансовые затраты, связанные с лечением и реабилитацией пациентов. Несмотря на достигнутые за последнее десятилетие значительные успехи в профилактике и лечении ИБС, она по-прежнему доминирует в структуре заболеваемости и причин смертности. В России распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и ИБС растет, а по смертности от них наша страна находится на одном из первых мест в мире. Ежегодно ИБС в России диагностируют у 2,8-5,8 млн. человек, при этом смертность, по данным Европейского кардиологического общества, максимальная в Европе (в среднем 431,5 человек на 100 тыс. в год) [1, 2, 3].

В лечении больных кардиохирургического профиля в настоящее время имеется достаточное количество прогрессивных методов оперативного вмешательства. До появления внутрисосудистых методов лечения единственным хирургическим способом вмешательства при ишемической болезни сердца была операция коронарного шунтирования. Сейчас многим больным удастся избежать хирургического вмешательства благодаря использованию эффективных и малотравматичных методов, одним из которых является коронарное стентирование. С момента имплантации первого стента J. Puel и соавт. [4] в 1986 году в области техники имплантации практически ничего не изменилось. В этой связи этот период можно считать началом новой эры в интервенционной кардиологии. Основным показанием для применения стента в то время являлась окклюзирующая диссекция коронарной артерии. Наряду с медикаментозной терапией и хирургическим лечением ишемической болезни сердца в последнее десятилетие интервенционная кардиология активно внедряет в практику высокотехнологические способы восстановления коронарного кровотока. Одним из наиболее эффективных способов коронарной реваскуляризации является стентирование пораженных сегментов коронарных артерий. Коронарное стентирование имеет целый ряд преимуществ перед другими видами реваскуляризации. Прежде всего, это малотравматичный

способ восстановления коронарного кровотока, сопряженный с низким уровнем острых осложнений, которые составляют менее 1%.

Опыт в области имплантации стентов, накопленный в 90-е годы, позволил расширить показания к чрескожным вмешательствам, а так же объему поражения коронарных сосудов. Ангиопластика получила широкое распространение и стала достаточно безопасным методом реваскуляризации. Вместе с тем, внедрение стентирования сосудов хотя и значительно улучшило эффективность лечения ишемических проявлений, но не привело к желаемому результату: частота рестенозов и «in stent stenosis» остается высокой и составляет 27-30% [5, 6, 7, 8, 9].

Прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях и в аорто-коронарных шунтах побуждает ученых к поиску оптимальной тактики лечения пациентов с возвратом стенокардии, перенесших операцию аорто-коронарного шунтирования (АКШ). На сегодняшний день применение менее травматичных эндоваскулярных методов лечения (ангиопластика, стентирование шунтов и коронарных артерий) позволяет снизить уровень операционного риска, улучшить качество жизни пациентов. До внедрения стентов баллонная ангиопластика шунтов сопровождалась развитием рестеноза при их стенотических поражениях от 18 до 60%, а при ангиопластике реканализованных шунтов до 100% в течение 36 мес. [10, 11, 12]. Различные подходы в лечении и профилактике рестеноза, такие как внутрисосудистое радиационное облучение, повторная ангиопластика и стентирование не были достаточно эффективны. Проблема рестеноза оставалась самой главной в течение десятилетия [13, 14, 15, 16].

В конце 90-х годов появились стенты с полимерным покрытием, наполненным лекарственными веществами с антипролиферативной или цитостатической активностью. Концепция локальной доставки лекарственного препарата с помощью носителей различного типа является одной из наиболее перспективных областей современной медицины. Благодаря появлению коронарных стентов с лекарственным покрытием эндоваскулярные технологии заняли лидирующие позиции в лечении ишемической болезни сердца. Широкое внедрение стентов с лекарственным покрытием в клиническую практику позволило радикально улучшить отдаленные результаты лечения и в несколько раз увеличить общее количество эндоваскулярных процедур. Такие успехи эндоваскулярных технологий были обусловлены радикальным снижением частоты развития рестеноза стента благодаря антипролиферативным свойствам препаратов, нанесенных на металлическую основу эндопротеза. На сегодняшний день наибольший клинический опыт накоплен в области использования стентов Cypher, покрытых антибиотиком рапамицином, обладающим цитостатическим и иммуносупрессивным действием. Высокая эффективность этого лекарственного препарата в качестве профилактики рестеноза доказана в рандомизированных исследованиях RAVEL, E-SIRIUS, RESEARCH [17, 18], которые показали что стенты с лекарственным покрытием в несколько раз уменьшают частоту рестеноза.

По результатам вышеупомянутых исследований, использование коронарных стентов Cypher сопровождается выраженным подавлением пролиферативных реакций в месте имплантации эндопротеза и снижением годичного рестеноза в среднем до 4-5%.

Использование стентов, покрытых рапамицином, значительно повлияло на отдаленную клиническую эффективность лечения: были радикально снижены рецидив стенокардии после эндоваскулярных вмешательств и необходимость в повторных реваскуляризациях. Однако, с накоплением опыта, в мировой литературе появились сообщения о снижении эффективности имплантации покрытых стентов через 1 – 3 года после выполненного вмешательства, в том числе и у пациентов с хроническими тотальными окклюзиями коронарных артерий [19].

В настоящее время у интервенционных кардиологов нет единого мнения относительно необходимости применения покрытых стентов в венозных шунтах после выполненного АКШ у пациентов с возобновлением приступов стенокардии. Показанные лучшие непосредственные результаты лечения оказываются сопоставимыми в отдаленном периоде с результатами лечения пациентов непокрытыми стентами [20, 21].

Высокая стоимость стентов с лекарственным покрытием и сходные отдаленные клинические результаты с непокрытыми стентами поднимают вопрос о целесообразности использования более дорогостоящего материала в подобных случаях. Вместе с



тем, проблема лечения ишемической болезни сердца остается одной из наиболее актуальных и приоритетных задач мирового и отечественного здравоохранения. В развитых странах (США, страны Европы) объем ежегодного стентирования достиг 0,3 – 0,4% от общей численности населения. В 2002 году в США проведено более 1 000 000 операций по стентированию и примерно такое же количество в странах Европы. В России в настоящее время стентирование проводится в 35 клиниках (в основном, в Москве, Санкт-Петербурге, Красноярске, Новосибирске, Белгороде), однако, количество производимых операций невелико – до 10 000 операций в 2003 году. Рост количества производимых операций по стентированию в России сдерживается, главным образом, высокой стоимостью импортного инструментария и расходных материалов. Даже на имеющемся оборудовании и при наличии подготовленных специалистов, имеющих в российских центрах по интервенционной кардиологии, может быть обеспечено многократное увеличение количества проводимых операций. Потенциальной же потребностью населения является тот же объем ежегодного стентирования (0,3 – 0,4% от численности населения), что и в развитых странах. Активное использование стентов с лекарственным покрытием открыло новую, ранее несуществующую и опасную для жизни проблему поздних тромбозов в зоне вмешательства. Ограничением для широкого применения лекарственных стентов стала и значительная стоимость изделия [22, 23, 24]. В связи с этим изучение механизмов развития рестенозов после эндоваскулярных вмешательств, а так же путей разрешения данной проблемы путем создания новых биологически инертных наноматериалов представляет собой актуальную проблему современной фундаментальной и прикладной медицины.

Имеющиеся на сегодняшний день сведения позволили систематизировать факторы, предрасполагающие к развитию рестеноза [25]. В целом они подразделяются на внешние, связанные с воздействием на сосуды внешних факторов, и внутренние, среди которых особый интерес представляют биологические факторы, определяющие активность воспалительной реакции и тромбообразования с последующей инициацией гиперпластического процесса в интима коронарных или периферических сосудов после эндоваскулярной интервенции [26, 27, 28, 29].

В настоящее время в доступных источниках литературы достаточно подробно описаны патоморфологические процессы, происходящие в зоне оперативного вмешательства. Установлена важнейшая роль в этих процессах активированных лейкоцитов, интерлейкина 6 (ИЛ-6), β -фактора некроза опухолей, фактора роста, матриксных металло-протеиназ, ангиотензина II, тромбина, эндотелина I и др. [30, 31].

В клинической практике выявлена важная роль в прогнозировании рестеноза таких медиаторов воспаления как С-реактивный белок (СРБ) и фибриноген. В целом, четкое подтверждение роли высокого уровня воспалительного процесса и активности формирования неинтимы в генезе рестенозирования коронарных сосудов после ЧКВ, позволяет предполагать участие в этих механизмах и генетических факторов. В пользу этого свидетельствуют результаты оценки вклада генетических факторов как в развитии ИБС, так и формировании отдельных механизмов формирования рестеноза [32, 33, 34, 35].

Обозначенные выше причины формирования рестенозического поражения относятся к неизменяемым, естественным реакциям и механизмам реагирования организма на повреждение сосудистой стенки и внедрение в нее инородного агента – стента. До настоящего времени остается открытым вопрос о времени пребывания стента для восстановления проходимости суженного участка артерии. Такие проблемы, как поздний рестеноз, тромбоз устьев боковых ветвей, отсутствие интимности прилегания стента к стенкам сосуда с возможностью развития аневризм и другие, свидетельствуют о необходимости разработки новых конструкций стентов. В последнее время проводятся исследования по применению биоабсорбируемых стентов без лекарственного покрытия из магния или полимолочной кислоты [36, 37]. Первые опыты по клиническому применению дают обнадеживающие результаты. Не последнее место занимают и мнения пациентов, которые отдают предпочтения стентам с характеристикой «мавр сделал свое дело, мавр может уходить».

Методом борьбы с осложнениями стентирования является нанесение различных покрытий на стент для уменьшения оседания тромбоцитов и фибрина на его по-

верхности. Для изготовления стентов в настоящее время используются различные материалы, такие как сплав нержавеющей стали, тантал, нитинол, ниобий, сплавы, в состав которых входит кобальт и другие. Для того чтобы создать биологически инертный барьер между поверхностью стента, циркулирующей кровью и эндотелиальной стенкой во многочисленных исследованиях изучались различные покрытия стентов. В настоящее время используются стенты с *активным покрытием* (антитромботические покрытия, противовоспалительные покрытия, антипролиферативные покрытия), и с *пассивным покрытием* – (золото, гепарин, углерод (углеродное нанокompозитное пленочное покрытие), карбид кремния, окись нитрида титана, фосфорилхолин). Такое большое количество разновидностей стентов говорит о том, что многие вопросы еще не нашли достаточного подтверждения о преимуществах того или другого.

По мнению многих исследователей, появление отечественного стента (по качеству, сравнимого с импортными аналогами, а по стоимости значительно ниже) вызовет резкое увеличение потока оперируемых больных. Для повышения эффективности эндоваскулярного лечения наиболее сложной категории пациентов, по нашему мнению, необходимо вести дальнейшую разработку стентов на основе наноструктурного титана, что позволит улучшить результаты эндоваскулярного лечения больных. Изучение их эффективности и безопасности в ближайшее время будет являться актуальной темой для научных исследований фундаментальной медицины.

При этом подразумевается решение ряда сложных проблем. К ним относятся изучение влияния микрорельефа наружной поверхности стента, её гидрофильных свойств на адгезивные свойства интимы сосуда, а так же иммобилизация на внутренней поверхности стента активных веществ, направленно действующих на систему гемостаза. В ходе работы предполагается так же создание опытного образца стента из наноструктурного титана с повышенной тромборезистентностью и антипролиферативными свойствами поверхности, способными предупредить развитие рестенозов в сосудах малого диаметра. Появится необходимость обосновать применение этих стентов в клинике для улучшения качества лечения, а так же возможностью предотвращения тромбообразования на его внутренней поверхности при контакте с кровью. Эти исследования выполняются в рамках Государственного контракта № 14.740.11.0182 «Биомедицинское исследование изменений структур органов и тканей при имплантации стентов нового поколения».

В идеале стент не должен препятствовать процессу эндотелизации, но при этом не должен провоцировать гиперплазию интимы. Для достижения обозначенных характеристик представляется эффективным использование наномодифицированного титана. В современной литературе доказана биосовместимость титана за счет спонтанно образующейся на его поверхности пленки оксида титана и применение данного материала в различных биоимплантах. Исследования, проводимые в настоящее время американскими учеными, показывают идеальную совместимость титана с сосудистой стенкой. Однако, вопрос плохой визуализации стента во время имплантации, невозможность обеспечения визуального контроля за адекватностью раскрытия стента и невозможность оценки результатов в отдаленном периоде стали камнем преткновения для дальнейшей разработки этой темы. Разрабатываемое новое поколение стентов будет лишено и этих недостатков.

Литература

1. Ассоциация генов факторов гемостаза с ранним развитием ишемической болезни сердца манифестации инфаркта миокарда в молодом возрасте / Е.Н. Данковцева [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 12. – С. 17-23.
2. Бокерия, Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия — 2005. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения./ Бокерия, Л. А., Гудкова Р. Г. — М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2006. — С. 4-29.
3. Дранкин, К.Н. Генетические системы крови человека и болезни / К.Н. Дранкин, Г.М. Дизик. — Киев, 1990.
4. Кремнева, Л.В. Воспаление как фактор риска рестеноза и сердечно-сосудистых осложнений после чрескожных интракоронарных вмешательств/ Л.В. Кремнева // Терапевтический архив. — 2006. — № 3. — С. 89-95.



5. Кудряшова, О.Ю. Генетические основы индивидуальной чувствительности к антигиперлипидным препаратам / О.Ю. Кудряшова // Кардиология. – 2005. – № 9. – С. 85-90.
6. Непосредственные и отдаленные результаты стентирования ствола левой коронарной артерии у больных ишемической болезнью сердца / Л.Н. Бокерия [и др.] // Кардиология. – 2006. – № 3. – С. 4-13.
7. Первичный опыт применения сиролимус-покрытых стентов Cypher в лечении ишемической болезни сердца / Беленко Ю.Н. [и др.] // Кардиология. – 2004. – №3. – С.9-15.
8. Прекоп О. Группы крови человека: пер. с нем. / О. Прекоп, В. Геллер. – М., 1991.
9. Сердечно-сосудистая хирургия в России: методы оценки результатов и перспектив развития / Л. А. Бокерия [и др.] // Грудная и серд.-сосуд. хир. – 2002. – №3. – С. 4-11.
10. Увеличение экспрессии моноцитарных молекул адгезии и образования моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов в крови при коронарном рестенозе / Т.И. Арефьева [и др.] // Терапевтический архив. – 2002. – №4. – С.46-49.
11. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization / M.C. Morice [et al.] // N Engl. J. Med. – 2002. – 346:1773-1780.
12. Artery size, neointima and remodeling time for some standards / E.J. Topol [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – 32:2087-2094.
13. Arterial remodeling after coronary angioplasty. A serial intravascular study / G.S. Mintz [et al.] // Circulation. – 1996. – 94. – P.35-43.
14. Arteryside neointima and remodeling: time for some standards / R.S. Schwartz [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – 32:2087-2094.
15. De Feuter, P.J. Antirestenosis trials. Curr Interv / P.J. De Feuter, J. Vos, B.J. Rensing // Cardiol Rep 2000; 2: 326-31.
16. Erbel R., Di Mario C., Basrunc J., et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non – randomized multicentre trial // Lancet. – 2007. – 369. – P. 1869-1875.
17. Ford, W.B. Percutaneous transluminal dilation of aortocoronary saphenous vein bypass grafts. / W.B. Ford, M.H. Wholey, E.A. Zikria // Chest 1981; 5: 529-35.
18. Incidence of thrombotic stent occlusion after rapamycin-eluting stent implantation in 5-consecutive patients treated in the « real world », the rapamycin-eluting stent evaluation at Rotterdam cardiology hospitals (RESEARCH) registry. – Presented at the meeting of the American College of Cardiology. / E. Regar, [et al.] // Chicago, 2003
19. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty / J. Puel [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 316. – P. 701-770.
20. Libby, P. Restenosis revisited. – new targets, new therapies. / P. Libby, P. Ganz – N. Engl. S. Med. – 1997. – 37: 418-419.
21. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stents compared to bare metal stents in the treatment of saphenous vein graft disease. J. Interv Cardiol / R.M. Minutello. [et al.] // 2007 Dec; 20(6):458-65.
22. Percutaneous intervention on the saphenous vein bypass grafts-long-term outcomes / D. Bansal, [et al.] // Catheter Cardiovasc Interv. 2008 Jan 1;71(1):58-61
23. Platelet glycoprotein IIb/IIIa polymorphisms and risk of coronary stent thrombosis / Walter D. [et al.] // Lancet. – 1997. – 350:1217-1219.
24. PLA polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of adverse events after coronary stent placement / A. Kafkhati [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – 36:84-89.
25. Popma, J. Final angiographic results of the SIRIUS Trial. Presented at Transcatheter Cardiovascular Therapeutics / J. Popma // Washington DC, 2002.
26. Reeder, G.S. Angioplasty for aorto-coronary bypass graft stenosis / G.S. Reeder, J.F. Bresnahan, D.R. Jr Holmes // Mayo Clin Proc 1986; 61: 14-19.
27. Reeves, F. Long-term angiographic follow-up after angioplasty of venous coronary bypass grafts. / F. Reeves, R. Bonan, H. Cote // Am Heart J 1991; 122: 620-627.
28. Ross, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease / R. Ross // N. Engl. S. Med. – 1999. – 340:115-126.
29. Secretory phospholipase A₂ induce beta-glucuronidase release and IL-6 production from human lung macrophages / Triggiani M. [et al.] // J. Immunol. – 2000. – 164:4908-4915.
30. Secretory phospholipase A₂ need not cooperate with prostaglandin generation by growth factor and cytokine independently of preceding cytosolic phospholipase A₂ expression in rat gastric epithelial cells / Akiba S. [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – 276: 21854-21862.
31. Short – and long-term outcomes after stent-assisted percutaneous treatment of saphenous vein grafts in the drug-eluting stent era. / T. Pucelikova [et al.] // Am J Cardiol. 2008 Jan 1;101(1):63-8.
32. Spodick, D. H. Cardiology 1999 / D. H. Spodick // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 133, № 3. – P. 244.)



32. Teirstein, P.S. New frontiers in interventional cardiology: intravascular radiation to prevent restenosis / P.S. Teirstein, R.E. Kuntz // *Circulation* 2001; 104: 2620-6.
33. The RAVEL study: a randomized study with the sirolimus coated Bx-velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions / M. Morice. [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol.23. – P.116.
34. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement/ S. Elezi [et al.] // *Circulation.* – 1998. – 98: 1875-1880.
35. Waksman, R. Vascular brachytherapy: applications in the era of drug-eluting stents / R. Waksman // *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3 (Suppl. 5): S23-30.

ENDOVASCULAR TREATMENT OF PATIENTS WITH DISEASES OF CARDIOVASCULAR SYSTEM: DEVELOPMENT STAGES, PROBLEMS AND THE WAYS OF THEIR SOLVING

I.B. Kovalenko¹
M.V. Sudakov¹
N.I. Zhernakova¹
S.V. Shkodkin²
A.A. Dolzhikov¹
M.I. Boyarincev¹
V.V. Fentisov¹

¹⁾ *Belgorod State University*

²⁾ *Regional clinical hospital of St. Ioasaf, Belgorod*

e-mail: sudakov@bsu.edu.ru

In the article development stages of endovascular treatment of patients with diseases of cardiovascular system are stated. Modern ways of stents creation, methods and means of covering of their surface are presented. Data of causes, predisposing to development of restenosis are offered. The pathomorphological processes occurring in a zone of operative intervention are stated. Necessity of creation of new model of domestic stent with using the nanostructural titan possessing high-thromboresistance and antiproliferative properties of a surface, capable to warn development of restenosis in vessels of small diameter is proved. Technical requirements to its manufacturing are developed.

Key words: ischemic heart disease, stenting of vessel, postoperative restenosis, nanostructural titan, biocompatibility of stents.