

Роль раннего повышения уровня сосудистого эндотелиального фактора роста-A после коронарного стентирования в развитии рестеноза стента с лекарственным покрытием

Тишко В. В., Сенькина Е. И., Мешкова М. Е., Шишкевич А. Н., Менькова И. А., Беднова С. Е., Тырченко В. В.

ФГБВОУ ВПО "Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова" МО РФ. Санкт-Петербург, Россия

Внедрение в клиническую практику стентов с лекарственным (антипролиферативным) покрытием (СЛП) привело к значительному снижению частоты развития рестеноза внутри стента (РВС) в сравнении с имплантацией голометаллических стентов. Тем не менее, в 2-4% случаев наблюдается развитие ангиографического рестеноза. Сосудистый эндотелиальный фактор роста-A (Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF-A) способствует ранней эндотелизации стентированного сегмента, но в ряде случаев может способствовать прогрессивному росту неинтимы за счет провоспалительных эффектов.

Цель. Оценка влияния уровня VEGF-A в плазме крови на развитие РВС после имплантации СЛП.

Материал и методы. Проспективно обследовано 49 пациентов, которым были имплантированы СЛП по факту наличия у них стабильной ишемической болезни сердца при стенозе артерии, связанной с ишемией по данным стресс-теста, >70%, а также при значении индекса фракционного резерва кровотока <0,8. Содержание VEGF-A в плазме крови оценивали непосредственно до процедуры и через 24 ч после нее. Период наблюдения составил 11±4 мес. от момента вмешательства. Впоследствии всем участникам исследования проводилась повторная коронароангиография на предмет наличия у них ангиографического рестеноза имплантированного стента и с целью выявления пациентов группы риска развития рецидива стенокардии напряжения. У 9 пациентов (18% участников) в отдаленном периоде был зарегистрирован ангиографический РВС.

Результаты. Группы пациентов с рестенозом в отдаленном периоде и без него были сопоставимы по исходным уровням VEGF-A: 481 (259; 674) и 560 (339; 766) пг/мл, соответственно ($p>0,05$). В течение суток после имплантации стента обнаружен значимый прирост уровня VEGF-A у пациентов, демонстрировавших в дальнейшем ан-

гиографический РВС: с 476 (267; 602) до 1117 (1089; 1573) пг/мл ($p<0,05$). Между содержанием VEGF-A в плазме крови через 24 ч после имплантации стента и развитием ангиографического рестеноза в отдаленном периоде установлена положительная умеренная корреляционная связь ($r=0,55$; $p<0,001$).

Заключение. Исходные показатели VEGF-A в плазме крови не связаны с развитием ангиографического рестеноза. При этом резкий прирост уровня VEGF-A в течение суток после коронарного стентирования ассоциирован с развитием рестеноза в стентах с антипролиферативным покрытием.

Ключевые слова: чрескожная коронарная ангиопластика, стент(ы) с лекарственным покрытием, рестеноз внутри стента, сосудистый эндотелиальный фактор роста-A.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 25/12-2023

Рецензия получена 02/02-2024

Принята к публикации 08/04-2024



Для цитирования: Тишко В. В., Сенькина Е. И., Мешкова М. Е., Шишкевич А. Н., Менькова И. А., Беднова С. Е., Тырченко В. В. Роль раннего повышения уровня сосудистого эндотелиального фактора роста-A после коронарного стентирования в развитии рестеноза стента с лекарственным покрытием. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(5):3904. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3904. EDN ТТКОД

Role of early increase in vascular endothelial growth factor-A levels after coronary stenting in the development of drug-eluting in-stent restenosis

Tishko V. V., Senkina E. I., Meshkova M. E., Shishkevich A. N., Menkova I. A., Bednova S. E., Tyrenko V. V.
Kirov Military Medical Academy. Saint-Petersburg, Russia

The introduction of drug-eluting stents (DES) into clinical practice has led to a significant reduction in the incidence of in-stent restenosis

(ISR) compared to implantation of bare metal stents. However, in 2-4% of cases, the development of angiographic restenosis is ob-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: 5436588@gmail.com

[Тишко В. В. — д.м.н., доцент, зам. начальника кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-4696-3569, Сенькина Е. И.* — к.м.н., н.с. кафедры факультетской терапии, ORCID: 0009-0000-1165-0285, Мешкова М. Е. — к.б.н., зам. заведующего лабораторным отделением аутоиммунных исследований, ORCID: 0000-0002-0694-8586, Шишкевич А. Н. — д.м.н., доцент, начальник отделения рентгенокардиографических методов диагностики и лечения первой клиники кафедры хирургии имени К.П. Кулриянова, ORCID: 0000-0003-4605-6678, Менькова И. С. — к.м.н., н.с. кафедры рентгенологии, ORCID: 0000-0002-4848-4628, Беднова С. Е. — к.м.н., н.с. кафедры факультетской терапии, ORCID: 0009-0006-3960-7346, Тырченко В. В. — д.м.н., профессор, начальник кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0470-1109].

served. Vascular Endothelial Growth Factor-A (VEGF-A) promotes early endothelialization of the stented segment, but in some cases can promote progressive neointimal growth due to proinflammatory effects.

Aim. To evaluate the influence of plasma VEGF-A level on ISR after DES implantation.

Material and methods. We prospectively examined 49 patients who were implanted with DES due to stable coronary artery disease with ischemia-related arterial stenosis >70% according to a stress test, as well as with a fractional flow reserve <0,8. Plasma VEGF-A level was assessed immediately before the procedure and 24 hours after it. The follow-up period was 11±4 months from the moment of intervention. Subsequently, all study participants underwent repeated coronary angiography to determine whether they had angiographic ISR and to identify patients at risk of recurrent angina pectoris. In 9 patients (18% of participants), angiographic ISR was recorded in the long-term period.

Results. The groups of patients with and without long-term restenosis were comparable in terms of initial VEGF-A levels: 481 (259; 674) and 560 (339; 766) pg/ml, respectively ($p>0,05$). Within 24 hours after stent implantation, a significant increase in VEGF-A level was found in patients who subsequently demonstrated angiographic ISR as follows: from 476 (267; 602) to 1117 (1089; 1573) pg/ml ($p<0,05$). A positive moderate correlation was established between the plasma VEGF-A content 24 hours after stent implantation and angiographic ISR in the long-term period ($r=0,55$; $p<0,001$).

Conclusion. Initial plasma VEGF-A levels are not associated with angiographic ISR. Moreover, a sharp increase in VEGF-A level within 24 hours after coronary stenting is associated with drug-eluting ISR.

Keywords: percutaneous coronary angioplasty, drug-eluting stent(s), in-stent restenosis, vascular endothelial growth factor-A.

Relationships and Activities: none.

Tishko V.V. ORCID: 0000-0003-4696-3569, Senkina E.I.* ORCID: 0009-0000-1165-0285, Meshkova M.E. ORCID: 0000-0002-0694-8586, Shishkevich A.N. ORCID: 0000-0003-4605-6678, Menkova I.A. ORCID: 0000-0002-4848-4628, Bednova S.E. ORCID: 0009-0006-3960-7346, Tyrenko V.V. ORCID: 0000-0002-0470-1109.

*Corresponding author: 5436588@gmail.com

Received: 25/12-2023

Revision Received: 02/02-2024

Accepted: 08/04-2024

For citation: Tishko V.V., Senkina E.I., Meshkova M.E., Shishkevich A.N., Menkova I.A., Bednova S.E., Tyrenko V.V. Role of early increase in vascular endothelial growth factor-A levels after coronary stenting in the development of drug-eluting in-stent restenosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(5):3904. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3904. EDN TTKCOD

ГМК — гладкомышечные клетки, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, РВС — рестеноз внутри стента, СЛП — стенты с лекарственным покрытием, VEGF-A — Vascular Endothelial Growth Factor-A (сосудистый эндотелиальный фактор роста-A).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Пациенты, успешно прошедшие чрескожную коронарную ангиопластику, демонстрируют развитие рестеноза чаще других неблагоприятных исходов.
- Имплантация стентов с лекарственным покрытием не гарантирует защиту от развития рестеноза внутри стента.

Что добавляют результаты исследования?

- У пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца сосудистый эндотелиальный фактор роста-A (VEGF-A) способствует ангиогенезу в зоне стентированного сегмента, тем самым провоцируя развитие рестеноза стента с лекарственным покрытием.
- Значимое нарастание VEGF-A в плазме крови в течение суток после имплантации стента связано с развитием ангиографического рестеноза в отдаленном периоде.

Key messages

What is already known about the subject?

- Patients who successfully undergo percutaneous coronary angioplasty have restenosis more often than other adverse outcomes.
- Implantation of drug-eluting stents does not guarantee protection against in-stent restenosis.

What might this study add?

- In patients with stable coronary artery disease, vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) promotes angiogenesis in the stented segment, thereby promoting drug-eluting in-stent restenosis.
- A significant plasma increase in VEGF-A within 24 hours after stent implantation is associated with angiographic in-stent restenosis in the long-term period.

Введение

Появление в рентгенхирургической практике стентов с антипролиферативным покрытием стало революцией на пути к снижению частоты развития рестеноза при коронарном стентировании [1, 2]. Тем не менее, в 2-4% случаев имплантация стентов

с лекарственным покрытием (СЛП) сопровождается развитием ангиографического рестеноза в отдаленном периоде [3, 4].

Рестеноз внутри стента (РВС) остается одной из основных проблем эндоваскулярных процедур, ограничивающих широкое распространение

коронарной реваскуляризации. Лечение рестеноза в СЛП является более сложным в сравнении с лечением рестеноза голометаллических стентов и требует использования баллона с лекарственным покрытием и имплантации стента, покрытого другим антипролиферативным препаратом. Убедительных данных по эффективности той или иной медикаментозной терапии и профилактики развития рестеноза СЛП и голометаллических стентов все еще нет [5].

Исследование 2011г, проведенное Marx SO, et al., показало, что повреждение эндотелия артерии имплантированным стентом подвергает "оголенную" медию воздействию циркулирующих факторов роста, стимулируя, тем самым, миграцию в эту зону гладкомышечных клеток (ГМК) и их активную пролиферацию [6]. Исходя из этого, восстановление эндотелиального покрытия при полном отграничении медики предполагало остановку роста неоинтимы в отсутствие стимулирующего фактора.

В 1996г Isner JM, et al. описали физиологическое свойство сосудистого эндотелиального фактора роста-A (VEGF-A — Vascular Endothelial Growth Factor-A), позволяющее быстро формировать нескольких слоев эндотелиоцитов над стратами имплантированного стента, что в дальнейшем ограничивает прогрессивный рост неоинтимы в этой зоне. Это свойство было предложено использовать у пациентов, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам, как стратегию, снижающую риск рестеноза [7]. Основной эффект VEGF-A основан на активации эндотелиоцитов, их миграции и пролиферации в зону повреждения. После формирования эндотелиального "барьера" воспалительная реакция прекращается, миграция и пролиферация ГМК останавливается. На основании этого было выдвинуто предположение, что VEGF-A-опосредованная эндотелизация уменьшит развитие рестеноза. Это подтвердилось в исследованиях на животных, где локальная доставка гена *VEGF-A* при помощи плазмид-направленного носителя приводила к усилению краткосрочной и умеренной эндотелиализации и сохранению достаточного просвета артерии [8, 9].

В дальнейших исследованиях с участием людей эти результаты не подтвердились. Локальная доставка VEGF-A стимулировала гиперплазию неоинтимы в месте повреждения и ускоряла развитие рестеноза артерии после имплантации стента [8, 10, 11].

Ключевым процессом в развитии рестеноза является миграция, гиперплазия и пролиферация ГМК. При этом стимуляторы этих, а также сопутствующих процессов исследованы недостаточно [12, 13].

Нами описано предположение о том, что высокий уровень VEGF-A через сутки после коронар-

ного стентирования может запускать каскад реакций с участием клеточных и гуморальных факторов эндотелиальной дисфункции, в т.ч. воспалительных и протромбогенных, инициирующих гиперплазию неоинтимы.

Материал и методы

Пациенты. Исходно в исследование было включено 49 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), подтвержденной данными коронароангиографии (КАГ) и нагрузочного теста. Значимость стеноза определялась при закрытии $\geq 70\%$ просвета артерии, а также по данным оценки фракционного резерва кровотока при индексе $< 0,8$. Всем участникам исследования имплантированы стенты с лекарственным покрытием второго поколения: XIENCE™ (Abbott, CA, USA), PROMUS Element™ (Boston Scientific, USA), BioMatrix Flex™ (Biosensors Int Tech, Singapore).

Критерии включения: верифицированная ИБС: стенокардия II и III функционального класса, как показание для первичного стентирования; возраст 35-75 лет; гемодинамически значимый стеноз ≥ 1 коронарных артерий ($\geq 70\%$); информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: пациенты с острым коронарным синдромом в течение 3 мес. до стентирования; анамнез или признаки онкологического процесса или гематологического заболевания; острый, подострый инфаркт; декомпенсация хронической сердечной недостаточности, острая почечная и печеночная недостаточность.

До имплантации стента пациенты получали терапию одним антиагрегантом и статином в комбинации с селективным ингибитором абсорбции холестерина или без него. Непосредственно после имплантации стента пациенты получали двойную антиагрегантную (аспирин в сочетании с клопидогрелом или тикагрелором) и гиполипидемическую (статины, эзетрол) терапию. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Через 12 мес. осуществлялось избирательное проведение КАГ группам пациентов с низким либо высоким послеоперационным уровнем VEGF-A на предмет наличия или отсутствия у них ангиографического рестеноза, который диагностировался при локальном или циркулярном сужении стентированного сегмента за счет гиперплазии неоинтимы на $\geq 50\%$.

Лабораторные исследования. За сутки до коронарного стентирования и через 24 ч после него осуществлялся забор венозной крови для количественного определения в плазме VEGF-A. Уровень оценивался с использованием панели для иммуноферментного анализа "eBioscience, Bender MedSystems". Аналитическая чувствительность метода — 7,9 пг/мл.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи пакета прикладных программ для Windows "Statistica 10.0". Данные выражены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25; Q75). Сопоставление совокупностей с нормальным распределением проводилось с помощью t-критерия Стьюдента для двух зависимых или двух независимых выборок. Для анализа данных из совокупностей с распределением, отличным от нормального, использовали непараметрические методы. Для сопоставления двух несвя-

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика исследуемых групп, n (%), Me (Q25; Q75)

Показатель	Всего, n=49	Ангиографический рестеноз		
		Есть, n=9	Нет, n=40	p
Возраст, лет	58,7 (52; 62)	59,8 (52,6; 61)	58,5 (53; 62,6)	0,93
Пол, мужчины	45 (92)	7 (77)	38 (95)	0,81
Индекс массы тела, кг/м ²	28,8 (26; 31)	27,5 (25,7; 29)	29,1 (26; 33)	0,88
Артериальная гипертензия	47 (97)	7 (88)	40 (100)	0,53
Сахарный диабет II тип	17 (35)	3 (33)	14 (35)	0,61
Инфаркт миокарда в анамнезе	28 (58)	4 (44)	24 (60)	0,92
Аорто/маммаро-коронарное шунтирование	26 (53)	3 (33)	23 (57)	0,73
Окклюзия шунта в анамнезе	18 (36)	1 (11)	17 (45)	0,65
Рестеноз стента в анамнезе	8 (16)	5 (55)	3 (7,5)	0,002
Курение	38 (79)	6 (66)	32 (80)	0,86
Семейный анамнез	44 (89)	7 (78)	37 (92)	0,23

Таблица 2

Ангиографические и процедуральные характеристики исследуемых групп, n (%), Me (Q25; Q75)

Показатели		Ангиографический рестеноз		
		Есть, n=9	Нет, n=40	p
Число пораженных сосудов	1	2 (22)	14 (35)	0,78
	2	3 (34)	16 (40)	0,76
	3	4 (44)	10 (25)	0,67
Гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий >70%	ПМЖВ	7 (77)	37 (92)	0,71
	ОА	5 (55)	35 (87)	0,91
	ПКА	5 (55)	33 (73)	0,94
Количество одномоментно имплантированных стентов во время первой КАГ, n	1	1 (11)	21 (52)	0,003
	2	8 (88)	13 (32)	0,0002
	3		6 (15)	0,49
Диаметр стента, мм		2,75 (2,5; 2,88)	2,5 (2,45; 3,0)	0,68
Длина стентированного сегмента, мм		26 (24; 28)	18 (14; 28)	0,02

Примечание: ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия.

занных групп использовался U-критерий Mann-Witney. Значимость различий количественных признаков в связанных выборках оценивалась по W-критерию Wilcoxon. Сравнение качественных признаков проводилось с использованием χ^2 Пирсона с поправками Фишера и Йетса. Для анализа направления и силы корреляционных связей использовались ранговые коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена. Значимость критериев определялась при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов

Согласно результатам повторно проведенной КАГ у 9 (18%) пациентов обнаружены ангиографические признаки рестеноза в имплантированном стенте. В дальнейшем все участники исследования были разделены на 2 группы: пациенты с диагностированным рестенозом и без такового.

По данным анализа клинических и анамнестических признаков в исследуемых группах было установлено, что наличие в анамнезе РВС ассоциировано с развитием аналогичного события при

последующих реваскуляризациях ($p=0,002$). Этот предиктор описан у 55% больных с рестенозом ($r=0,44$; $p < 0,0001$). Другие клинические и анамнестические признаки были сопоставимы в группах пациентов с рестенозом в отдаленном периоде и без него (таблица 1).

Сопоставление факторов процедуры коронарного стентирования и ангиографических показателей представлено в таблице 2.

Суммарное количество имплантированных пациенту одномоментно стентов преобладало в группе с ангиографическим рестенозом: в 8 случаях из 9 (89%) пациенты получили 2 стента одномоментно ($p=0,001$).

Нами установлено, что одномоментная имплантация 2 стентов чаще приводит к развитию РВС ($p=0,001$).

Медиана суммарной длины имплантированных стентов в группе с диагностированным рестенозом значимо превышала данный показатель среди пациентов без рестеноза: 26 мм (24; 28) и 18 мм (14; 28), соответственно ($p=0,02$). Похожие ре-

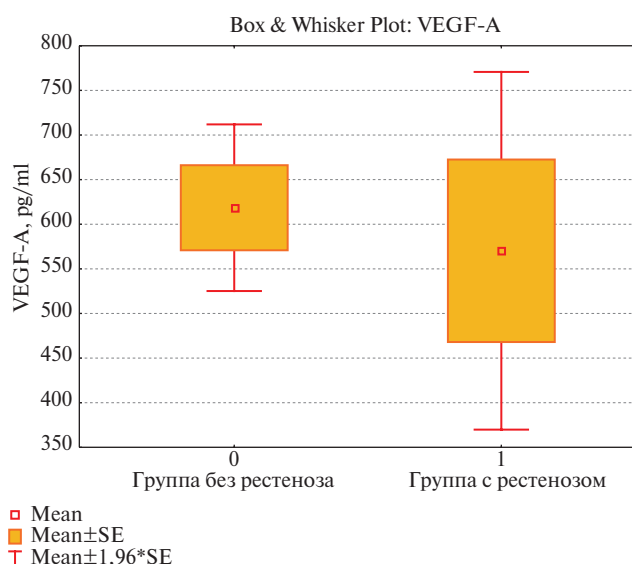


Рис. 1 Исходные уровни VEGF-A в плазме крови в группах пациентов без ангиографического рестеноза и с ангиографическим рестенозом.
Примечание: VEGF-A — Vascular Endothelial Growth Factor-A (сосудистый эндотелиальный фактор роста-A).

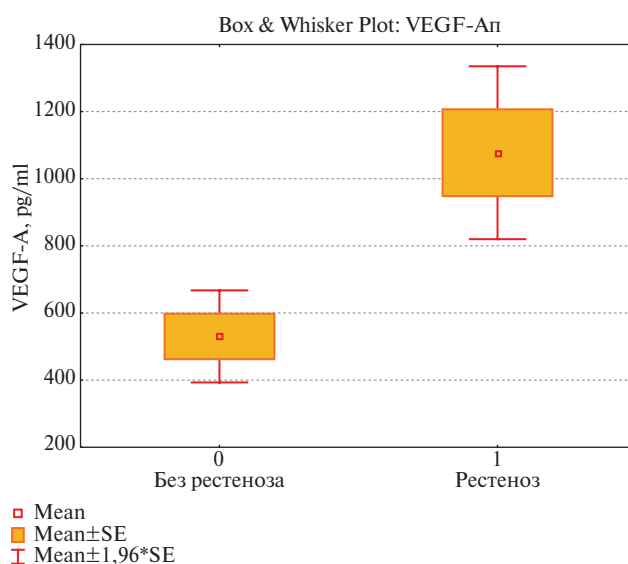


Рис. 2 Уровни VEGF-A в плазме крови через 24 ч после стентирования в группах пациентов без ангиографического рестеноза и с ангиографическим рестенозом.
Примечание: VEGF-A — Vascular Endothelial Growth Factor-A (сосудистый эндотелиальный фактор роста-A).

зультаты получены в метаанализе 2023г, где длина стентированного сегмента >20 мм рассматривалась в качестве предиктора ангиографического рестеноза [14].

Влияние коронарного стентирования на уровень VEGF-A в группе пациентов с рестенозом и без него

Исходные уровни VEGF-A в плазме крови в сравниваемых группах были сопоставимы (рисунок 1): 476 (268; 767) пг/мл в группе пациентов с ангиографическим рестенозом в отдаленном периоде и 560 (339; 766) пг/мл — в группе пациентов без него (p=0,67).

Через сутки после коронарного стентирования зарегистрировано значимое, более чем 2-кратное увеличение значений Me (Q25; Q75) VEGF-A в плазме крови среди пациентов, демонстрировавших по данным контрольной КАГ рестеноз: 476 (267; 602) и 1117 (1089; 1573) пг/мл, соответственно (рисунок 2).

При этом в группе пациентов без рестеноза уровни VEGF-A после коронарного стентирования значимо не отличались от исходных: 481 (259; 674) и 560 (339; 766) пг/мл, соответственно (p>0,05).

Лишь у 1 (11%) пациента с РВС отмечалось повышение уровня VEGF-A <50% от исходного.

Между показателем VEGF-A в плазме крови через сутки после имплантации стента и развитием ангиографического рестеноза была установлена положительная умеренная корреляционная связь (r=0,55; p<0,001). По данным ROC-анализа, уровень VEGF-A в плазме крови >1059 пг/мл достоверно коррелирует с развитием ангиографического рестеноза; площадь под кривой (AUC) =0,829, рисунок 3.

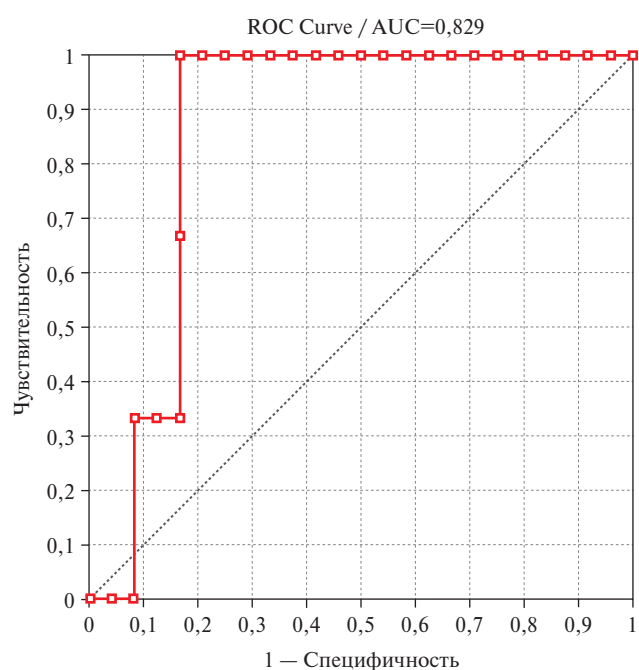


Рис. 3 Показатели VEGF-A после коронарного стентирования, определяющие пациентов в группу риска развития ангиографического рестеноза (ROC-анализ).

Обсуждение

Преобладание частоты развития рестеноза имплантированного стента среди других неблагоприятных исходов коронарного стентирования стало причиной глубокого изучения этого процесса и активного поиска его предикторов. Основной проблемой, связанной с развитием рестеноза являет-

ся рецидив стенокардии напряжения и необходимости повторной госпитализации с применением высокотехнологичных вмешательств, что не только снижает качество жизни пациентов, но и увеличивает расходы здравоохранения [15].

Встречаемость рестеноза даже при наличии на поверхности стента антипролиферативного покрытия заставляет искать его новые предикторы, помимо известных классических, таких как сахарный диабет II типа, большая протяженность стентированного сегмента, малый диаметр артерии и т.д.

В исследовании Clare J, et al. описаны уровни VEGF-A и его синтез моноцитами периферической крови после коронарного стентирования. По результатам анализа была отмечена корреляция показателя экспрессии гена *VEGF-A* моноцитами периферической крови с развитием рестеноза независимо от наличия или отсутствия на стенте антипролиферативного покрытия [16].

В настоящем исследовании показано, что значимое нарастание уровня VEGF-A в течение суток после имплантации СЛП связано с гиперплазией неоинтимы, в то время как стабильно повышенный уровень VEGF-A как до, так и после стентирования, не провоцирует развитие рестеноза.

Патогенетически высокий уровень VEGF-A отражает степень повреждения адвентиции артерии в результате баллонной дилатации и последующей имплантации стента, что приводит к локальному воспалительному ответу и вторичному синтезу VEGF-A активированными и гладкомышечными клетками [17]. Все это в сочетании с активацией синтеза моноцит-хемоаттрактантного пептида I типа ГМК усиливает адвентициальный ангиогенез и привлекает в зону воспаления моноциты, повторно секретирующие VEGF-A и усиливающие, тем самым, развитие неоинтимы [18].

Предполагаем, что исходно повышенный уровень VEGF-A в плазме крови обеспечивает высокий ангиогенный потенциал при стабильной ИБС,

направленный на коллатерализацию ишемизированного миокарда и не провоцирующий гиперплазию неоинтимы в результате имплантации стента. При этом резкое нарастание VEGF-A в сочетании с острой воспалительной реакцией ассоциировано с высоким риском гиперплазии неоинтимы и развитием рестеноза. Данная группа пациентов должна быть отнесена к группе риска по развитию рестеноза, в связи с чем требует усиленного наблюдения в динамике с ранним применением стресс-теста или контрольной КАГ.

Ограничения исследования. Малая выборка пациентов, в т.ч. тех, кто был стентирован ранее и имел РВС в анамнезе. Помимо этого, повторная коронарография проводилась пациентам избирательно, с учетом наличия низкого либо высокого послеоперационного уровня VEGF-A.

Заключение

Поиск ранних предикторов рестеноза имплантированного стента не теряет актуальности. В настоящем исследовании описана корреляция высокого уровня VEGF-A через сутки после стентирования с развитием ангиографического РВС в отдаленном периоде, что дает возможность выделять пациентов высокого риска, своевременно осуществлять в этой группе динамическое наблюдение и особенно тщательно влиять на модифицируемые факторы риска рестеноза такие как: воспаление с назначением высоких доз статинов, дисфункцию эндотелия с назначением препаратов-ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в максимально переносимых дозировках, тромбогенность и др. В перспективе целесообразен поиск путей медикаментозной или иной профилактики развития рестеноза у пациентов из группы риска.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Hochlov KA, Kozlov KL, Lebedenko EO, et al. Arterial restenosis: past, present and future. *Cardiology: news, opinions, learning.* 2023;11(1(32)):34-41. (In Russ.) Хохлов К. А., Козлов К. Л., Лебеденко Е. О. и др. Артериальный рестеноз: прошлое, настоящее, будущее. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(1(32)):34-41. doi:10.33029/2309-1908-2023-11-1-34-41.
2. Fomin VN, Rudenko BA, Arablinskiy AV, et al. Optical coherent tomography use to compare the causes of angina recurrence after different types of stents implantation over a two-year period. *Endovascular surgery.* 2020;7(3):252-64. (In Russ.) Фомин В. Н., Руденко Б. А., Араблинский А. В. и др. Использование оптической когерентной томографии для сравнительного анализа причин рецидива стенокардии после имплантации различных типов стентов в течение двухлетнего периода наблюдения. *Эндоваскулярная хирургия.* 2020;7(3):252-64. doi:10.24183/2409-4080-2020-7-3-252-264.
3. Paramasivam G, Devasia T, Ubaid S, et al. In-stent restenosis of drug-eluting stents: clinical presentation and outcomes in a real-world scenario. *Egypt Heart J.* 2019;71:28-34. doi:10.1186/s43044-019-0025-z.
4. Shlofmitz E, Iantorno M, Waksman R. Restenosis of Drug-Eluting Stents: A New Classification System Based on Disease Mechanism to Guide Treatment and State-of-the-Art Review. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(8):7-23. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007023.
5. Shumakov DV, Shehyan GG, Zybin DI, et al. In stent restenosis: clinic, hemodynamic manifestations, mechanisms of development and possibilities of correction. *Cardiological bulletin.* 2021;16(1):20-7. (In Russ.) Шумаков Д. В., Шехян Г. Г., Зыбин Д. И. и др. Рестеноз стента: клиника, гемодинамические проявления, механизмы развития и возможности коррекции. *Кардиологический вестник.* 2021;16(1):20-7. doi:10.17116/Cardiobulletin20211601120.

6. Marx SO, Totary-Jain H, Marks AR. Vascular smooth muscle cell proliferation in restenosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;1;4(1):104-11. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.957332.
7. Isner JM, Walsh K, Schainfeld R, et al. A clinical protocol: arterial gene therapy for restenosis. *Hum Gene Ther.* 1996;7(8):989-1011. doi:10.1089/hum.1996.7.8-989.
8. Kastora SL, Eley J, Gannon M, et al. What Went Wrong with VEGF-A in Peripheral Arterial Disease? A Systematic Review and Biological Insights on Future Therapeutics. *J Vasc Res.* 2022;59(6):381-93. doi:10.1159/000527079.
9. Xie H, Yang I, Han Y, et al. Inhibition of intimal hyperplasia via local delivery of vascular endothelial growth factor cDNA nanoparticles in a rabbit model of restenosis induced by abdominal aorta balloon injury. *Exp Ther Med.* 2015;10:55-61. doi:10.3892/etm.2015.2438.
10. Ylä-Herttuala S, Bridges C, Katz MG. Angiogenic gene therapy in cardiovascular diseases: dream or vision? *Eur Heart J.* 2017;38(18):1365-71. doi:10.1093/eurheartj/ehw547.
11. Khurana R, Zhuang Z, Bhardwaj S, et al. Angiogenesis-dependent and independent phases of intimal hyperplasia. *Circulation.* 2004;19;110(16):2436-43. doi:10.1161/01.CIR.0000145138.25577.F1.
12. Zain MA, Jamil RT, Siddiqui WJ. Neointimal Hyperplasia. *StatPearls Publ.* 2022;11:29-38.
13. Huang C, Zhang W, Zhu Y. Drug-eluting stent specifically designed to target vascular smooth muscle cell phenotypic modulation attenuated restenosis through the YAP pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;317(3):541-51. doi:10.1152/ajpheart.00089.2019.
14. Rohman MS, Waranugraha Y, Masbuchin AN, et al. Coronary In-Stent Restenosis Predictors following Drug-Eluting Stent Implantation: A Meta-Analysis Study. *J Vasc Dis.* 2023;2:266-81. doi:10.3390/jvd2030020.
15. Barkalov MN, Atanesyan RV, Ageev FT, et al. Evaluation of clinical and economic effectiveness of endovascular treatment in patients with long-term coronary artery damage using 40-60 mm stents length. *Cardiological bulletin.* 2021;16(2):28-35. (In Russ.) Баркалов М. Н., Атанесян Р. В., Агеев Ф. Т. и др. Оценка клинико-экономической эффективности эндоваскулярного лечения больных с протяженным поражением коронарных артерий с использованием стентов длиной 40-60 мм. *Кардиологический вестник.* 2021;16(2):28-35. doi:10.17116/Cardiobulletin20211602128.
16. Clare J, Ganly J, Bursill CA, et al. The Mechanisms of Restenosis and Relevance to Next Generation Stent Design. *Biomolecules.* 2022;12:430. doi:10.3390/biom12030430.
17. Rashdan NA, Lovern PC. Coregulation of VEGF-A And PLGF in Vascular Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Research Square.* 2022;2:13-7. doi:10.21203/rs.3.rs-1655501/v1.
18. Jaipersad A, Lip G, Silverman S, et al. The Role of Monocytes in Angiogenesis and Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(1):1-11. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.019.