

УДК 616.127-005.8-036.11-089.168.1

DOI: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2022.3-4.2635>**М.П. Копиця, І.М. Кутя, Ю.В. Родіонова, Я.В. Гільова, Н.В. Титаренко**

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Причини та фактори ризику розвитку рестенозу стента у хворих після черезшкірних коронарних втручань

Одним із основних методів лікування ішемічної хвороби серця та особливо її гострих форм є черезшкірні коронарні втручання. Проте значною клінічною проблемою цієї технології залишається рестеноз стентованих коронарних артерій, який суттєво погіршує перебіг ішемічної хвороби серця. Для запобігання цьому ускладненню необхідне сучасне розуміння складних патогенетичних механізмів рестенозу.

Ключові слова: черезшкірні коронарні втручання, коронарні артерії, рестеноз стента.

Черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) зі стентуванням уражених коронарних артерій – найбільш ефективний метод лікування як гострих, так і хронічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС), що дозволяє зберегти життя сотням тисяч людей в усьому світі. Однак після ефективного внутрішньосудинного втручання часто виникає проблема рестенозу.

Діагностика та частота виникнення рестенозу. Ангіографічною ознакою рестенозу є зменшення діаметра просвіту стента або безпосередньо прилеглої стентованої ділянки більш ніж на 50 %. Клінічно рестеноз виявляється повторними епізодами ішемії, що часто потребує повторної процедури ревазуляризації. За останні десятиліття було досягнуто величезного прогресу в зниженні частоти рестенозу. При «простій старій балонній ангіопластиці» частота гострої та хронічної оклюзії судин була неприйнятно високою і становила 30–60 % протягом першого року після проведення процедури. Поява біометалевих стентів (БМС), здавалося, розв'язала цю проблему, але водночас постала нова – неоінтимальна гіперплазія. Повідомлялося, що частота рестенозу при БМС становить 16–44 %, причому вища частота стенозу пов'язана з кількома факторами ризику, зокрема, з великою довжиною стента і малим діаметром судин. Таким чином, стенти з лікарським покриттям

були задумані, як наступний крок у боротьбі з цим ятрогенним ускладненням. Однак, попри значний прогрес у технологіях та фармакологічному супроводженні, проблема все ще залишається вкрай актуальною. Згідно з даними літератури, частота розвитку рестенозу в стенті з лікарським покриттям становить 3–20 % [13].

Предиктори. Виникнення цього ускладнення залежить від багатьох факторів, до яких відносять біологічні, такі як резистентність до лікарського покриття стента, гіперчутливість; механічні – неповне відкриття пристрою, його поломка або розрив, нерівномірний розподіл препарату в стенті, також існують технічні причини, а саме, баротравми поза стентованим сегментом, залишкові непокріті атеросклеротичні бляшки; супутні захворювання, генетичні особливості хворого та багато інших причин. Невпинно ведеться пошук найбільш чутливих предикторів розвитку рестенозу стента та шляхів його подолання. Проте виникнення рестенозу в ділянці імплантованого стента є ахіллесовою п'ятою інтервенційної кардіології, особливо з огляду на той факт, що частота імплантації непокрітих стентів при гострому інфаркті міокарда в Україні залишається досить високою.

У літературі запропоновано новий класифікаційний підхід стосовно причин та механізмів розвитку рестенозу стента, що розрізняє

Таблиця 1

Механізми та медіатори рестенозу (адаптовано [15])

| Реакція на пошкодження | Задіяні механізми | Медіатори та сигналізація |
|------------------------|--|--|
| Проліферація | Міграція клітин гладенької мускулатури, продукція мембранних металопротеїназ | Цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α) Фактори росту (PDGF, IGF, ФРФ, ВЕФР) |
| Ремоделювання | Ремоделювання неоінтими, відкладення позаклітинного матриксу, неоатерогенез | Фактори росту (PDGF, ТФР- β , IGF, ВЕФР) |
| Тромбоутворення | Адгезія та активація тромбоцитів Залучення та діapedез запальних клітин | Експресія фактора фон Віллебранда і ФНП- α Турбулентний потік Оксид азоту, тромбін Молекули адгезії Хемотаксичні фактори (ІЛ-8, MCP-1) Цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α) Фактори росту (ТФР- β , тромбін) |

ІЛ – інтерлейкін; ФНП- α – фактор некрозу пухлини α ; PDGF – тромбоцитарний фактор росту; IGF – інсуліноподібний фактор росту; ФРФ – фактор росту фібробластів; ВЕФР – васкулоендотеліальний фактор росту; ТФР- β – трансформувальний фактор росту β ; MCP-1 – хемотаксичний білок-1 моноцитів.

механічну, біологічну та змішану етіології, які є незалежними та взаємопов'язаними між собою. Стратифікація ризику рестенозу за механізмом розвитку спрямовує на індивідуальний підхід лікування для поліпшення клінічних результатів [43].

Патогенез

Рестеноз визначається як зменшення розміру просвіту артерії після внутрішньоартеріального втручання внаслідок каскаду реакцій на пошкодження, викликане надмірним утворенням так званої неоінтими. При стентуванні БМС неоінтима в основному складається з фіброзної тканини, об'єм якої поступово збільшується. Раніше вважали, що рестеноз усередині стента є доброякісним явищем. Та проведено дослідження показали, що понад 50 % пацієнтів з рестенозом усередині стента мають нестабільну стенокардію та інфаркт міокарда [8]. Початковим стимулом для цього процесу є механічне пошкодження стінки судини та ендотелію, що запускає запальну реакцію, яка може супроводжуватися збільшенням біомаркерів, які циркулюють, – таких як С-реактивний білок, амілоїд А, фібриноген та інші [18, 42]. Після імплантації стента десквамація ендотелію та оголення компонентів позаклітинного матриксу судин, таких як колаген, викликають активацію й адгезію тромбоцитів. Крім того, спіралі стента викликають, пропорційно до своєї товщини, порушення току крові, що призводить до утворення фібринових згустків, активації гомеостатичної реакції, які характеризуються фагоцитарною інфільтрацією ушкодженої ділянки. У цьому контексті імносупре-

сивна дія цитостатичного лікарського засобу може мати парадоксально негативні ефекти, пригнічуючи реакцію відновлення тканин і видалення фібрину. Ці процеси можуть пояснювати гострий прояв рестенозу як активацію тромбоцитарного каскаду, хоча і не викликають утворення оклюзійного тромбу (табл. 1).

Роль запальних біомаркерів. Ціла низка цитокінів беруть участь у запальному процесі, зокрема ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП- α , деякі фактори росту [15]. Вважається, що цей каскад активує імунні реакції, які призводять до стимуляції росту гладеньких м'язів судинної стінки й продукції компонентів позаклітинного матриксу (рис. 1). Матриксні металопротеїнази, що активуються плазмінном та їхніми тканинними інгібіторами, також є важливими медіаторами, які беруть участь у розвитку тканинного запалення. Формування ендотелію є ключовим етапом у цих процесах: ефективний ендотелій може пригнічувати проліферацію клітин гладеньких м'язів і розростання неоінтими; порушення неоендотелізації пов'язане з підвищеною проліферацією неоінтими [11].

Тип стента. Рестеноз у БМС значно відрізняється від рестенозу в стентах з лікарським покриттям (СЛП) з точки зору клінічної картини, патогенезу та морфології ураження [2]. При БМС неоінтимальна тканина складається з гладеньком'язових клітин судин і позаклітинного матриксу за дифузним типом, початок цього процесу відбувається протягом близько 6 місяців після імплантації [29]. Навпаки, покриття стента лікарським засобом пригнічує цей процес, що викликає затримку поширення неоінтими. Крім того, СЛП часто асоціюються з більш фокусним утворенням неоінтимальних потовщень по краях

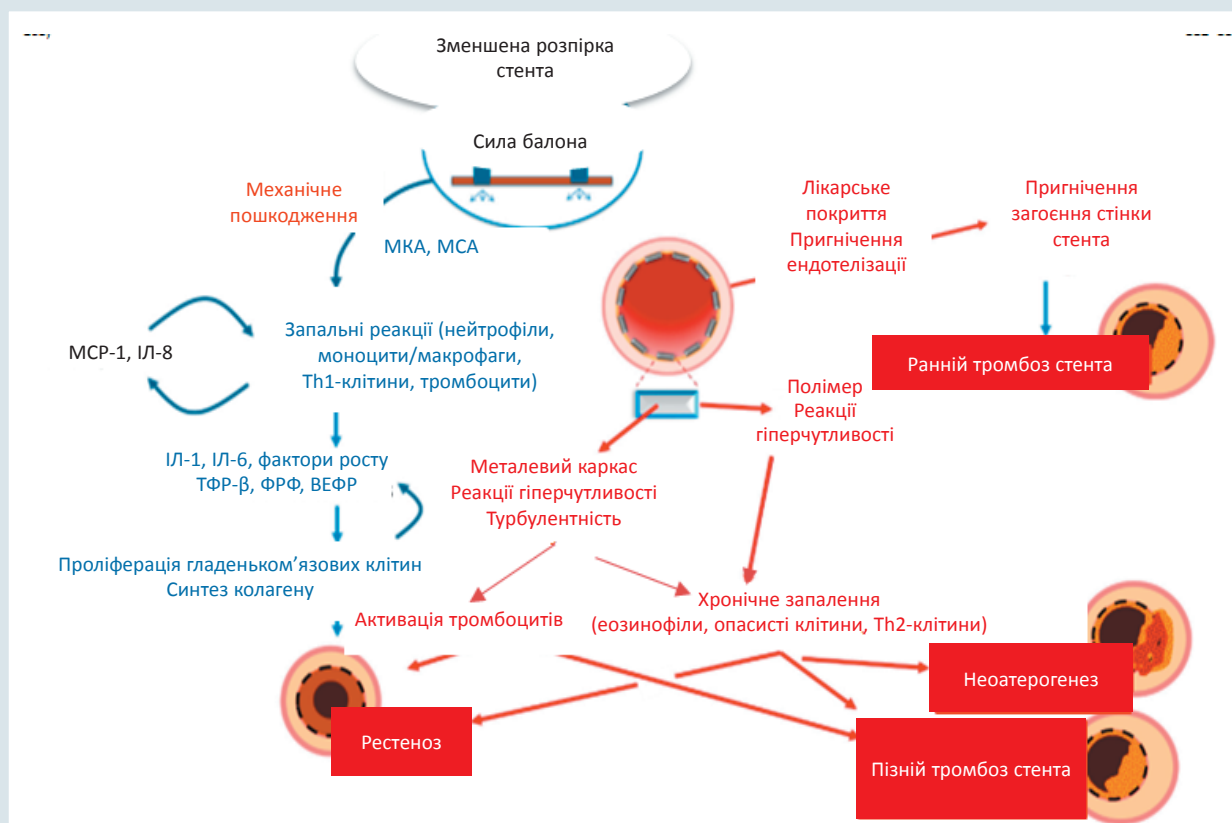


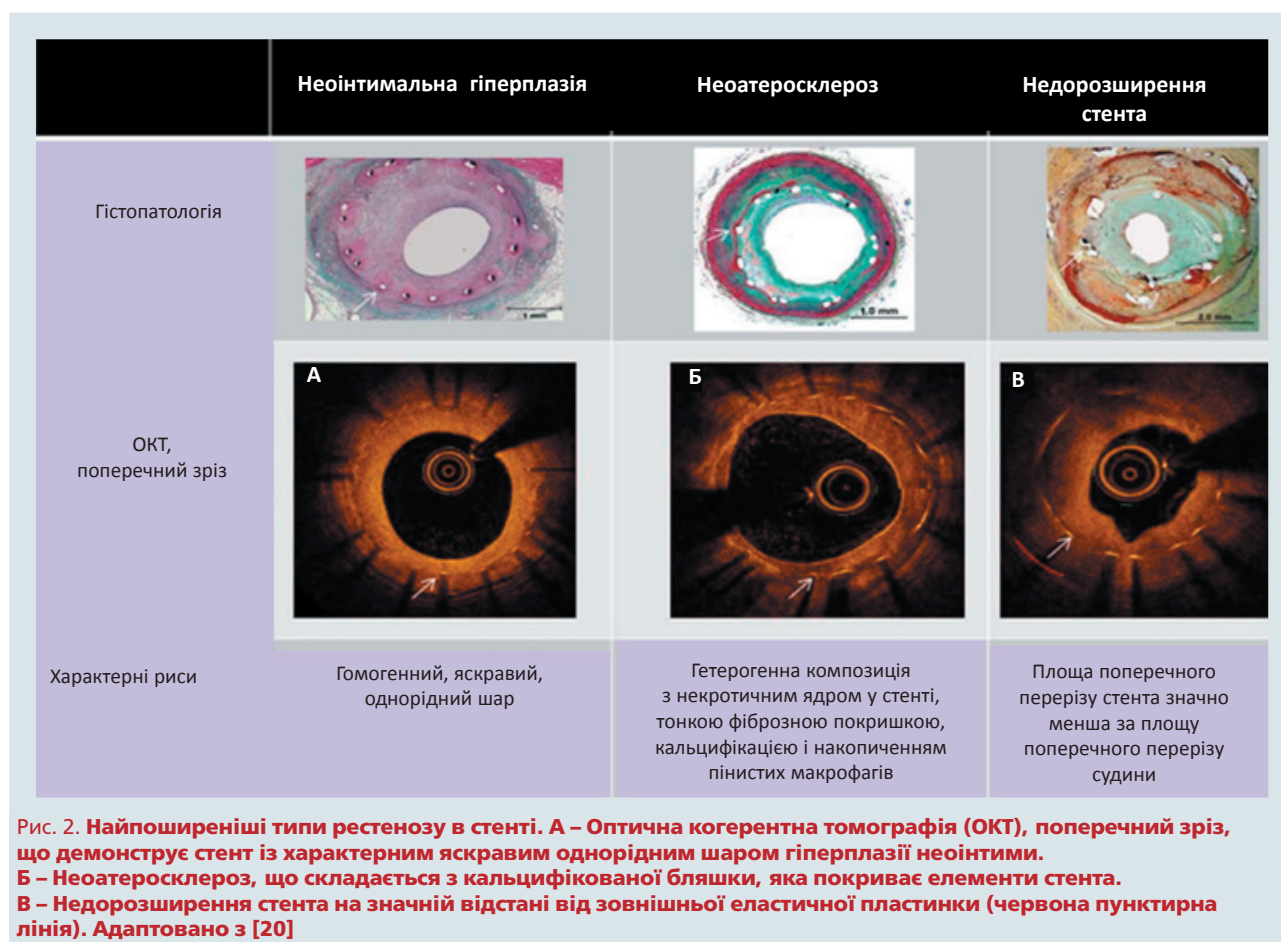
Рис. 1. Схематичне зображення механізмів, що ведуть до розвитку рестенозу, тромбозу та неоатеросклерозу стента. Адаптовано за [19]

стента, порівняно з дифузним розповсюдженням, характерним для рестенозу в БМС [34].

Хронічне запалення та ендотеліальна дисфункція також є тригерами такого пізнього ускладнення, як неоатеросклероз у зоні імплантованого стента, він може виникати через роки після стентування і характеризується накопиченням ліпідних пінистих макрофагів у межах неоінтими, або без утворення некротичного ядра та кальцифікації [46]. У недавньому дослідженні з візуалізації ліпідна неоінтима була виявлена в 40 % випадків рестенозу в стенті, кальцифіковані ураження були зареєстровані з аналогічною частотою, а фіброатероми з тонкою покришкою спостерігалися до 15 %. Частота цих форм неоатеросклерозу була значно вищою при СЛП, ніж БМС (48,4 % проти 23,5 %, $p = 0,018$), навіть попри те, що ураження в БМС мали тоншу покришку [34]. Неоатеросклероз є великою проблемою для сучасних стентів, які, здається, менш схильні до ризику фіброзного рестенозу та тромбозу стента.

Ранній та пізній рестеноз стента. Важливо, що на часову картину механізмів рестенозу, мабуть, впливає його патофізіологія: ранній (<1 року) рестеноз у СЛП другого покоління

(подібний до БМС) переважно спричинений гіперплазією інтими, причиною пізнього (> 1 рік) рестенозу найчастіше є неоатеросклероз [23]. Зокрема цей останній тип уражень характеризується більшою поширеністю неоінтими, наповненої ліпідами, фіброатероми з товстою або тонкою покришкою, мікрокальцифікатами та скупченістю макрофагів. Важливо те, що механізми, які призводять до середньострокового пригнічення проліферації тканин, можуть насправді сприяти патофізіології довгострокового неоатеросклерозу. Порушена ендотелізація призводить до зниження синтезу оксиду азоту, вільних міжклітинних переходів (з подальшою втратою бар'єрної функції) та зменшення експозиції антитромботичних бар'єрів, що сприяє інфільтрації, утриманню та збільшенню експресії пінистих макрофагів [24]. З іншого боку, порушення ендотелізації (і товсті розпірки стента) також викликають турбулентність кровоплину, модифікуючи напруження зсуву стінки та місцеві гемодинамічні сили, що спричинюють функціональне порушення ендотелію. Неефективний ендотеліальний бар'єр і експресія молекул адгезії призводять до проникнення



ліпопротеїдів і протеогліканів, запальних клітин у субендотеліальний простір [40].

Роль внутрішньосудинних зображень

Визначення причини та механізму розвитку втрати просвіту за допомогою внутрішньосудинного ультразвуку або оптичної когерентної томографії визначає стратегію лікування (рис. 2). За допомогою внутрішньої коронарної візуалізації можна відрізнити механічні причини розвитку рестенозу від біологічних.

Механічні причини рестенозу можуть бути пов'язані з недостатнім розширенням стента, зменшенням розміру або переломом стента. Розширення стента – один з найбільш значущих предикторів функціонального звуження просвіту стентованого сегмента [20]. Недостатня підготовка ураженої судини *de novo*, наявність кальцифікації коронарної артерії є важливими факторами ризику недорозширення стента в просвіті судини та здатні викликати труднощі в подальшому лікуванні таких ускладнень [16]. Через цю

причину важливо визначитись з характером та структурою ураженого сегмента судини перед імплантацією стента.

М'які тканини добре піддаються лікуванню балоном з нагнітанням високого тиску, тоді як кальцифіковані ураження можуть вимагати додаткової терапії, зокрема лазерної коронарної атероектомії, ротаційної атероектомії або внутрішньосудинної літотрипсії [1].

Перелом та пошкодження розпірок (стійок) стента є ще однією механічною причиною рестенозу, що можливо визначити шляхом внутрішньокоронарної візуалізації. Справжня частота переломів стента часто недооцінюється, але повідомляється, що вона становить 1–8 % з високим рівнем асоційованого рестенозу [12]. Місцеві механічні подразнення стінки судини зламаною розпіркою стента у поєднанні зі зменшенням місцевої доступності ліків можуть збільшити ризик рестенозу, що призводить до запалення та неоінтимальної гіперплазії. Етіологія переломів стента пов'язана в основному з декількома факторами. Це і механічна втома металевого пристрою, що може виникнути через надмірні рухи під час роботи серця, і сама конструкція виробу, довгі

стенти, щільні ураження судинної стінки, які були значно дилатовані, кривизна та звивистість судини – все це фактори, які можуть призвести до перелому стента [31]. Чітка ідентифікація характеру ураження судини, що визначається за допомогою внутрішньокоронарної візуалізації дозволяє вибрати оптимальний підхід до лікування.

Анатомія судин та будова стента. Важливу роль у функціонуванні стента відіграють також такі його технічні характеристики, як діаметр та довжина, які незалежно один від одного впливають на частоту рестенозу. При цьому загальний консенсус полягає в тому, що при більшому діаметрі та коротшому ураженні відзначається значно нижча частота рестенозу порівняно з меншим діаметром у поєднанні з довгими ураженнями судини [5, 25, 44]. Важливо, що залежність між діаметром і довжиною ураження та частотою ангиографічного рестенозу зберігається, попри наявність або відсутність цукрового діабету.

Цукровий діабет. З усіх ідентифікованих предикторів, пов'язаних із пацієнтами, цукровий діабет постійно демонструється як клінічно значущий фактор високого ризику рестенозу, підвищуючи ймовірність виникнення ускладнення на 30–50 % після імплантації БМС [33]. Хоча використання СЛП зменшило загальну частоту рестенозу в пацієнтів з цукровим діабетом порівняно з БМС, проте ризик цього ускладнення більший порівняно з пацієнтами без цукрового діабету, навіть у тих хворих, що отримали СЛП [6]. Механізм, що лежить в основі цього, ймовірно, є багатофакторним і охоплює як системні (підвищений вміст різних медіаторів запалення), так і анатомічні (менший діаметр судин, довші ураження через дифузний атеросклероз тощо) причини.

Біологічні процеси, потенційно причетні до патофізіології рестенозу стента, охоплюють хронічне запалення та реакції гіперчутливості до компонентів стента [48]. Чужорідне імплантоване тіло, яким є стент, може спровокувати локалізований гіперчутливий васкуліт, що призводить до ремоделювання судин, стійкої ендотеліальної дисфункції та відкладення фібрину [39].

Jaе Young Cho досліджував параметри, що впливають на ймовірність рестенозу після імплантації СЛП з приводу гострого коронарного синдрому [10]. Було переглянуто реєстр з 3817 пацієнтів, що пройшли стентування, для залучення в дослідження. У цій базі даних 247 (6,5 %) пацієнтів були залучені до подальшого вивчення. Рестеноз було підтверджено проведенням комп'ютерної томографії коронарних судин та виявлено звуження просвіту > 50 % у діаме-

трі. Досліджували такі біомаркери, як матриксна металопротеїназа (ММП)-2, ММП-9, мієлопероксидаза (МПО), ІЛ-6, адипонектин, ФНП-α та високочутливий С-реактивний білок (вчСРБ). У ході дослідження виявили, що вік, наявність цукрового діабету, застосування СЛП першого покоління і підвищені рівні ММП-2, визначені під час індексної події, були значущими предикторами рестенозу протягом 3 років спостереження. Однак застосування ацетилсаліцилової кислоти, клопидогрелю, блокаторів ренін-ангіотензинової системи та використання СЛП другого покоління запобігало розвитку досліджуваного ускладнення [10].

Xiangyu Xu та співавтори досліджували прогностичну цінність залишкового холестерину ліпопротеїдів (ЗХЛ) як предиктора рестенозу в стенті після імплантації СЛП у пацієнтів з ІХС. В дослідження залучали пацієнтів з ІХС (n = 612), яким було імплантовано СЛП та проведено контрольну ангиографію протягом 6–24 місяців [49]. За допомогою багатовимірної логістичної регресійної аналізу встановлено, що концентрація ЗХЛ (відношення шансів [ВШ] 4,245; 95 % довірчий інтервал [ДІ]: 2,493–7,229), вік (ВШ 1,026; 95 % ДІ 1,002–1,051), цукровий діабет (ВШ 1,811; 95 % ДІ 1,134–2,892) і довжина ураження (ВШ 1,013; 95 % ДІ 1,002–1,024) були предикторами рестенозу стента. За допомогою аналізу підгруп виявили, що рівень ЗХЛ був незалежно пов'язаний з рестенозом як при ІХС з цукровим діабетом (ВШ 4,1544; 95 % ДІ 1,895–9,104), так і при ІХС без цукрового діабету (ВШ 4,455; 95 % ДІ 2,097–9,464). При прогнозуванні рестенозу стента шляхом аналізу ROC-кривої встановлено пороговий рівень ЗХЛ > 0,515 ммоль/л (77,9 % чутливість, 56,5 % специфічність, площа під кривою: 0,705; 95 % ДІ 0,648–0,762) [49].

Значна роль відводиться запаленню та виявленню біомаркерів, що залучені до цього процесу. Так, X. Zhu та співавтори провели систематичний огляд літератури, щоб оцінити довгострокове значення вчСРБ у пацієнтів з ІХС, яким було імплантовано СЛП [53]. У метааналіз увійшло 6 проспективних обсерваційних досліджень, в яких зареєстровано 1156 пацієнтів з ІХС, загалом було імплантовано 885 стентів і зафіксовано 194 події рестенозу стента. Спостереження проводились від 6 до 12 місяців. Підвищений рівень вчСРБ під час ЧКВ та імплантації стента пов'язаний з прогнозуванням рестенозу: ВШ вчСРБ для рестенозу було 1,16 [95 % ДІ 1,01–1,30, p < 0,05]. Цей метааналіз показує, що вищі рівні вчСРБ пов'язані з підвищеним ризиком рестенозу і вказують на гірший прогноз у пацієнтів з ІХС після імплантації стента [53].

Ведеться пошук серед інших прозапальних маркерів. Так, розуміння точних взаємозв'язків між рівнями МПО, ІЛ-17А і рестенозом всередині стента залишається актуальним питанням і потребує вивчення. МПО секретується активованими нейтрофілами, моноцитами та макрофагами, бере участь в окисному стресі, тісно пов'язана з нестабільними бляшками в коронарних артеріях і сприяє атеросклерозу через окиснення ліпопротеїдів низької щільності, а також шляхом стимуляції синтезу інших біоактивних молекул [52]. ІЛ-17А секретується клітинами Th17 і стимулює вивільнення молекул адгезії та прозапальних цитокінів з різних клітин, зокрема молекулу міжклітинної адгезії, ФНП- α та ІЛ-1 β [35]. Гепаринов'язувальний F-подібний фактор росту (ГЗФР-F) належить до факторів росту епітелію, активуючи проліферацію гладеньком'язових клітин судин, фібробластів та кератиноцитів, що беруть участь в атеросклерозі, зростанні пухлини та гіперплазії гладеньких м'язів [38]. Hua Jiang та співавтори вивчали зміни сироваткового рівня МПО, ІЛ-17А та рівня ГЗФР-F до ЧКВ та після нього, а також для оцінки зв'язку рівнів МПО, ІЛ-17А та ГЗФР-F з частотою виникнення рестенозу через 1 рік. Автори встановили, що рівні МПО, ІЛ-17А та ГЗФР-F були значно вищими у групі рестенозу, ніж у контрольній групі (усі $p < 0,05$) в усі моменти часу (до процедури, через 48 годин, 1 тиждень та 6 місяців після ЧКВ). Багатопараметричний аналіз засвідчив, що збільшення рівнів МПО, ІЛ-17А та ГЗФР-F асоціюється з виникненням рестенозу [МПО (ВШ 1,003; 95 % ДІ 1,001–1,005; $p = 0,002$), ІЛ-17А (ВШ 1,015; 95 % ДІ 1,009–1,020; $p < 0,0001$) та ГЗФР-F (ВШ 2,256; 95 % ДІ 1,103–4,009; $p = 0,002$)]. Усі три фактори мали чутливість та специфічність ≥ 68 % для рестенозу [22]. Отримані дані узгоджуються з попереднім дослідженням, в якому V. Tiyerili та співавтори показали, що процедура стентування була пов'язана з секрецією МПО. У дослідженні не тільки рівень МПО збільшився після ЧКВ, але був єдиним маркером, який залишався високим через 6 місяців після ЧКВ. Слід зазначити, що рівень МПО через 6 місяців у контрольній групі поступово знижувався до вихідного рівня, в той час як рівень МПО в групі рестенозу залишався вищим протягом періоду спостереження. Автори вказують на те, що високий рівень МПО через 6 місяців після ЧКВ може передбачити розвиток рестенозу [45].

У цьому напрямку досліджуються і біомаркери росту. Так, згідно з літературними джерелами в розвитку цього ускладнення відіграє роль ВЕФР-А [17, 27, 28]. ВЕФР-А сприяє збере-

женню функції ендотеліальних клітин, стимулює їхню міграцію та виживання в умовах ішемії. Багато досліджень на тваринах встановили, що ВЕФР-А прискорює ендотелізацію та інгібує утворення неоінтими [50]. Однак ВЕФР-А також може посилити рестеноз, впливаючи на прогресування атеросклеротичної бляшки та індукуючи запалення. У кількох дослідженнях показано, що збільшення рівня ВЕФР-А в крові протягом 24 годин [26] та 4 тижнів [36] після ЧКВ пов'язане з рестенозом. Крім того, ВЕФР-А може активувати ендотеліальні клітини-попередники [3], які беруть участь у поліпшенні реендотелізації пошкодженої ділянки судини, але, з іншого боку, можуть брати участь і у формуванні неоінтими [21].

На сьогодні дані літератури щодо ролі ВЕФР-А в розвитку рестенозу стента багато в чому суперечливі.

К.М. Katsaros та співавтори вивчили вплив ВЕФР-А на розвиток рестенозу [26]. Рівні сироваткової концентрації ВЕФР-А були визначені до ЧКВ та через 24 години після нього. Вихідний рівень ВЕФР-А в сироватці крові не відрізнявся в пацієнтів з рестенозом та без нього. Проведення ЧКВ не впливало на рівень сироваткової концентрації ВЕФР-А в пацієнтів без рестенозу, до ЧКВ – 584,4 (314,4–844,9), через 24 години після ЧКВ – 515,1 (302,5–770,5) пг/мл. Водночас рівень ВЕФР-А через 24 години після проведеного ЧКВ значно збільшився в пацієнтів з подальшим рестенозом – з 344,4 (170,2–841,9) пг/мл до 809,1 (618,3–1066,2) пг/мл ($p < 0,005$) (рис. 3) [26].

Пацієнти, у яких не було відзначено підвищення ВЕФР-А після ЧКВ, частота розвитку рестенозу стента становила 2,4 % (1 із 41), у пацієнтів зі збільшенням ВЕФР-А після процедури – 26,2 % (11 із 42) ($p < 0,05$).

Отримані дані E. Kazmierczak та співавторів узгоджуються з попереднім дослідженням та показують схильність до розвитку рестенозу стента при підвищенні концентрації у сироватці крові ВЕФР-А у пацієнтів, які зазнали судинного стентування з приводу стабільної ІХС [27]. Так, автори визначали рівень ІЛ-6 та ВЕФР-А перед початком проведення ЧКВ з одночасною ангіопластикою і стентуванням коронарної артерії та через 4 тижні після імплантації стента. Контрольну коронарографію проводили через 8–12 місяців після ЧКВ. Статистично значуще збільшення рівнів ІЛ-6 (від $(4,02 \pm 4,40)$ до $(10,90 \pm 8,23)$ пг/мл) та ВЕФР-А (від $(310,13 \pm 50,90)$ до $(392,32 \pm 106,84)$ пг/мл) було відзначено через 4 тижні після імплантації стента у групі з рестенозом [27]. Таким чином, підвищені рівні ІЛ-6 та ВЕФР-А у пацієнтів зі стабіль-

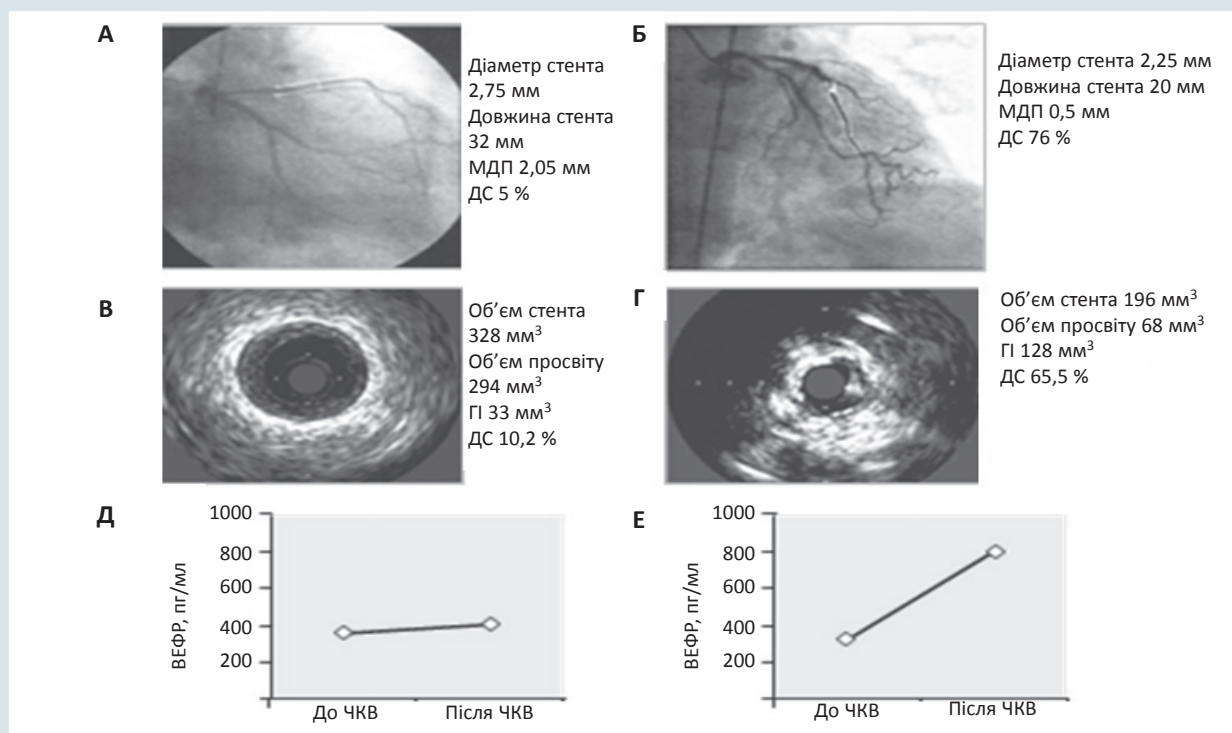


Рис. 3. Контрольна ангіографія та внутрішньосудинне ультразвукове зображення при спостереженні пацієнта без рестенозу (А, Б) та з рестенозом (В, Г) у стенті. Відповідні рівні ВЕФР у плазмі до ЧКВ та через 24 години після нього у пацієнта без рестенозу (Д) та з рестенозом (Е). ДС – діаметр стенозу; ГІ – гіперплазія інтими; МДП – мінімальний діаметр просвіту. Адаптовано з [26]

ною стенокардією, виміряні через 4 тижні після стентування, можуть вказувати на підвищений ризик ангіографічного рестенозу та ураження коронарної артерії *de novo*.

Генетичні фактори. Раннє розпізнавання факторів, що впливають на процеси, які ведуть до зменшення просвіту в стенті, та можливість їхньої корекції, запобігають цьому ускладненню або зменшують наслідки ураження, що розвиваються надалі. Однак є причини, пов'язані з розвитком рестенозу стента, на які немає можливості вплинути, такі як генетичні поліморфізми.

Так, у дослідженнях визначено поліморфні варіанти генів-кандидатів, пов'язаних з високим ризиком рестенозу, і серед них гени, що кодують рецептор ангіотензину II 1-го типу [47], CD18 [30], рецептори глікопротеїну IIIa [9].

Оскільки активація системи гемостазу є важливою ознакою реакції загоєння, викликаній пошкодженням артерій, варіації в генах, що беруть участь в утворенні тромбу, можуть відігравати роль у рестенозі після ЧКВ. Так, у дослідженні GENetic DEterminants of Restenosis (GENDER) вивчали зв'язок між поліморфізмами, які відіграють певну роль у системі гемостазу, та ризиком рестенозу. В дослідженні взяли участь

3104 пацієнти після успішної ЧКВ. Основною кінцевою точкою була повторна реваскуляризація коронарних судин. Усі пацієнти були генотиповані за шістьма поліморфізмами генів фактора II, фактора V, фактора VII та інгібітора активатора плазміногену 1-го типу (PAI-1). Варіант PAI-1 4G був пов'язаний з підвищеним ризиком повторної реваскуляризації протягом року. Порівняно з гомозиготами 5G/5G, гетерозиготні пацієнти мали більший ризик розвитку рестенозу (ВШ 1,46; 95 % ДІ 1,05–2,03), тоді як пацієнти з генотипом 4G/4G мали ще більший ризик (ВШ 1,69; 95 % ДІ 1,19–2,41). На відміну від цього, амінокислотна заміна фактора V 506Gln (фактор V Лейдена) була пов'язана зі зниженим ризиком розвитку рестенозу (ВШ 0,41; 95 % ДІ 0,19–0,86) протягом періоду спостереження [41].

Н.С. Лі та співавтори вивчали асоціацію поліморфізму гена адипонектину (АПН) з ризиком розвитку рестенозу стента. АПН – специфічний жировий фактор, в основному секретується ліпоцитами [32]. Він впливає на регуляцію проліферації й апоптозу гладеньких м'язів та ендотеліальних клітин. Було виявлено, що поліморфізми за локусами +45T/G та +276G/T на гені АПН пов'язані з виникненням серцево-судинних хвороб.

АПН відіграє важливу протизапальну роль при атеросклерозі і може впливати на зменшення розвитку рестенозу стента. У цьому дослідженні встановлено, що частота генотипу GG та алеля G локусу АПН +45T/G у групі рестенозу була статистично значуще вищою, ніж у групі без нього ($p < 0,05$). Отже, поліморфізм гена АПН +45T/G був тісно пов'язаний з ризиком рестенозу, і цей ризик значно вищий при гомозиготній мутації GG.

W.-P. Zeng та співавтори оцінювали вплив шести однонуклеотидних поліморфізмів на виникнення цього ускладнення, а саме гена ендотеліальної синтази оксиду азоту (eCOA), гена ангіотензинперетворювального ферменту, гена рецептора ангіотензину II 1-го типу, гена ТФР- β 1 і гена ВЕФР [51]. Із 425 пацієнтів, які пройшли успішну реваскуляризацію і були залучені в дослідження, у 54 (12,7 %) осіб розвинувся рестеноз у стенті, за даними контрольної коронарографії. З шести проаналізованих поліморфізмів частота алеля С поліморфізму Т786С в гені eCOA була статистично значуще ($p < 0,01$) вищою в групі рестенозу (22,2 %) порівняно з групою без нього (12,7 %). Багатофакторний аналіз виявив, що поліморфізм Т786С збільшує ризик рестенозу з ВШ 1,870 (95 % ДІ 1,079–3,240; $p = 0,03$). Отже, генотипування може бути корисним для виявлення пацієнтів з вищим ризиком розвитку рестенозу після імплантації СЛП [51].

Chen Hai-Jian та співавтори досліджували зв'язок між поліморфізмом гена ТФР- β 1 (–509С/Т і 869Т/С) та рівнем цього біомаркера в плазмі з розвитком рестенозу стента [7]. У дослідження було залучено 419 пацієнтів після імплантації БМС. Протягом періоду спостереження рестеноз стента було виявлено в 92 (21,96 %) пацієнтів. Багатофакторний аналіз показав, що алель С поліморфізму ТФР- β 1 869Т/С пов'язаний з підвищеним ризиком рестенозу стента 2,52 (95 % ДІ 1,40–4,80, $p = 0,005$). Так, алель С поліморфізму ТФР- β 1 869Т/С корелював із високим рівнем ТФР- β 1 у плазмі крові та був незалежним предиктором ризику цього ускладнення при встановленні БМС пацієнтам з ІХС [7].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: проєкт дослідження, редагування статті – М.К.; збір матеріалу – Я.Г.; опрацювання даних літератури – Ю.Р.; написання статті – І.К.; структурування статті – Н.Т.

Література

1. Alfonso F, Bastante T, Antuña P, de la Cuerda F, Cuesta J, Garcia-Guimaraes M, Rivero F. Coronary lithoplasty for the treatment of undilatable calcified de novo and in-stent restenosis lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12:497-9. doi: 10.1016/j.jcin.2018.12.025.
2. Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2659-73. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.545.
3. Asahara T, Takahashi T, Masuda H, Kalka C, Chen D, Iwaguro H, Inai Y, Silver M, Isner JM. VEGF contributes to

Багато досліджень було присвячено вивченню ролі поліморфізму гена ВЕФР-А в розвитку рестенозу стента. Так, Т. Osadnik та співавтори досліджували взаємозв'язок між поліморфізмом rs699947 гена ВЕФР-А та втратою пізнього просвіту в стентованому сегменті судини. Вони показали, що втрата просвіту була значно вищою в пацієнтів з генотипом А/А поліморфізму rs699947 гена ВЕФР-А порівняно з генотипами А/С і С/С ($p < 0,05$) [37]. Z. Vagyu та співавтори аналізували асоціацію двох поліморфізмів rs699947 і rs2010963 гена ВЕФР-А та розвиток рестенозу після імплантації металевго стента [4]. У цьому дослідженні поліморфізм rs699947 не був пов'язаний з ризиком розвитку рестенозу стента, та навпаки, наявність варіацій у локусі rs2010963 мала прогностичне значення. Так, розвиток дифузного рестенозу статистично значуще рідше траплявся в носіїв генотипів С/Г і С/С порівняно з генотипом G/G ($p = 0,003$) [4].

Висновки

У сучасній кардіологічній практиці стентування коронарних артерій є найбільш поширеною стратегією лікування ішемічної хвороби серця. Проте черезшкірні коронарні втручання спричиняють механічне пошкодження та запалення в артеріальній стінці, які разом із наявністю стороннього тіла та біохімічними процесами, що виникають при взаємодії з полімером, викликають складні взаємодії між клітинами ендотелію, гладенької мускулатури, тромбоцитами та запальними реакціями. Активація сигнальних каскадів відновлює та загоює судини, а також призводить до несприятливого ремоделювання артерій, проліферації неоінтими та рестенозу. Хоча частота виникнення рестенозу значно зменшується після введення стентів з лікарським покриттям, проте все ще залишається важливою проблемою із суттєвими клінічними наслідками. Причини та фактори ризику розвитку рестенозу стента дуже різноманітні, тому потрібно їх враховувати при виборі стратегії інтервенційного лікування хворих.

- postnatal neovascularization by mobilizing bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *EMBO J*. 1999;18(14):3964-72. doi: 10.1093/emboj/18.14.3964.
4. Bagyura Z, Kiss L, Hirschberg K, Berta B, Széplaki G, Lux Á, Szelid Z, Soós P, Merkely B. Association between VEGF Gene Polymorphisms and In-Stent Restenosis after Coronary Intervention Treated with Bare Metal Stent. *Dis Markers*. 2017;2017:9548-612. doi: 10.1155/2017/9548612.
 5. Berenguer A, Mainar V, Bordes P, Valencia J, Gomez S, Lozano T. Incidence and predictors of restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in high-risk patients. *Am Heart J*. 2005;150:536-42.
 6. Chan AW MD. Clinical Evaluation of Restenosis // Atherothrombosis and coronary artery disease / Fuster V, Topol EJ, Nabel EG, ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. P. 1415-41.
 7. Chen HJ, Mo N, Zhang YF, Su GZ, Wu HD, Pei F. Role of Gene Polymorphisms/Haplotypes and Plasma Level of TGF- β 1 in Susceptibility to In-Stent Restenosis Following Coronary Implantation of Bare Metal Stent in Chinese Han Patients. *Int Heart J*. 2018;59(1):161-9. doi: 10.1536/ihj.17-190.
 8. Chen MS, John JM, Chew DP, Lee DS, Ellis SG, Bhatt DL. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J*. 2006;151(6):1260-4. doi: 10.1016/j.ahj.2005.08.011.
 9. Cheng G, Chang FJ, Wang Y, You PH, Chen HC, Han WQ, Wang JW, Zhong NE, Min ZQ. Factors Influencing Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease: A Clinical Trial Based on 1-Year Follow-Up. *Med Sci Monit*. 2019;25:240-7. doi: 10.12659/MSM.908692.
 10. Cho JY. Identification of Risk Factors Influencing In-Stent Restenosis with Acute Coronary Syndrome Presentation. *Chonnam Med J*. 2017; 53:203-21. doi: 10.4068/cmj.2017.53.3.203.
 11. Christen T, Verin V, Bochaton-Piallat M, Popowski Y, Ramaekers F, Debruyne P, Camenzind E, van Eys G, Gabbiani G. Mechanisms of neointima formation and remodeling in the porcine coronary artery. *Circulation*. 2001;103(6):882-8. doi: 10.1161/01.cir.103.6.882.
 12. Chung WS, Park CS, Seung KB, Kim PJ, Lee JM, Koo BK, Jang YS, Yang JY, Yoon JH, Kim DI, Yoon YW, Park JS, Cho YH, Park SJ. The incidence and clinical impact of stent strut fractures developed after drug-eluting stent implantation. *Int J Cardiol*. 2008;125:325-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.02.033.
 13. Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(23):1897-907. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.028.
 14. Ding M, Rzcudlo EM, Davey JC, Xie Y, Liu R, Jin Y, Stavola L, Martin KA. Adiponectin in the heart and vascular system. *Vitam Horm*. 2012;90:289-319. doi: 10.1016/B978-0-12-398313-8.00011-7.
 15. Donners MM, Daemen MJ, Cleutjens KB, Heeneman S. Inflammation and restenosis: implications for therapy. *Ann Med*. 2003;35(7):523-31. doi: 10.1080/07853890310014876.
 16. Fujino A, Mintz GS, Matsumura M, Lee T, Kim SY, Hoshino M, Usui E, Yonetsu T, Haag ES, Shlofmitz RA, Kakuta T, Maehara A. A new optical coherence tomography-based calcium scoring system to predict stent underexpansion. *EuroIntervention*. 2018;13:e2182-9. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00962.
 17. Garcia R, Bouletti C, Sirol M, Logeart D, Monnot C, Ardidie-Robouant C, Caligiuri G, Mercadier JJ, Germain S. VEGF-A plasma levels are associated with microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019;291:19-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.067.
 18. Gori T. Endothelial Function: A Short Guide for the Interventional Cardiologist. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):3838. doi: 10.3390/ijms19123838.
 19. Gori T. Vascular Wall Reactions to Coronary Stents – Clinical Implications for Stent Failure. *Life*. 2021;11:63. doi: 10.3390/life11010063.
 20. Goto K, Zhao Z, Matsumura M, Dohi T, Kobayashi N, Kirtane AJ, Rabbani LE, Collins MB, Parikh MA, Kodali SK, Leon MB, Moses JW, Mintz GS, Maehara A. Mechanisms and patterns of intravascular ultrasound in-stent restenosis among bare metal stents and first- and second-generation drug-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2015;116:1351-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.058.
 21. Hutter R, Carrick FE, Valdiviezo C, Wolinsky C, Rudge JS, Wiegand SJ, Fuster V, Badimon JJ, Sauter BV. Vascular endothelial growth factor regulates reendothelialization and neointima formation in a mouse model of arterial injury. *Circulation*. 2004;110(16):2430-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000145120.37891.8A.
 22. Jiang H, Zhang H, Yang Y, Yang X. Associations of myeloperoxidase, interleukin-17A and heparin-binding EGF-like growth factor levels with in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention: a single-centre case-control study in China. *BMJ open*. 2020;10(11):e039405. doi:10.1136/bmjopen-2020-039405.
 23. Jinnouchi H, Kuramitsu S, Shinozaki T, Tomoi Y, Hiromasa T, Kobayashi Y, Domei T, Soga Y, Hyodo M, Shirai S, Ando K. Difference of Tissue Characteristics Between Early and Late Restenosis After Second-Generation Drug-Eluting Stents Implantation – An Optical Coherence Tomography Study. *Circulation*. 2017;81(4):450-7. doi: 10.1253/circ.CJ-16-1069.
 24. Joner M, Nakazawa G, Finn AV, Quee SC, Coleman L, Acampado E, Wilson PS, Skorija K, Cheng Q, Xu X, Gold HK, Kolodgie FD, Virmani R. Endothelial cell recovery between comparator polymer-based drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(5):333-42. doi: 10.1016/j.jacc.2008.04.030.
 25. Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, Mayer S, Piniel S, Pache J, Dirschinger J, Schömig A. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation*. 2006;113(19):2293-300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.601823.
 26. Katsaros KM, Kastl SP, Krychtiuk KA, Hutter R, Zorn G, Maurer G, Huber K, Wojta J, Christ G, Speidl WS. An increase of VEGF plasma levels is associated with restenosis of drug-eluting stents. *EuroIntervention*. 2014;10(2):224-30. doi: 10.4244/EIJV10I2A36.
 27. Kazmierczak E, Grajek S, Kowal J, Chmara E, Grygier M, Pyda M, Bogdanski P, Cieslewicz A, Jablęcka A. Prognostic usefulness of IL-6 and VEGF for the occurrence of changes in coronary arteries of patients with stable angina and implanted stents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(15):2169-75.
 28. Keavney B. Outcome following percutaneous coronary intervention: not, so far, in our genes. *Heart*. 2003;89(3):247-8. doi: 10.1136/heart.89.3.247.
 29. Kim MS, Dean LS. In-stent restenosis. *Cardiovasc Ther*. 2011;29:190-8. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00155.x
 30. Koch W, Böttiger C, Mehilli J, Neumann FJ, Schömig A, Kastrati A. Association of a CD18 gene polymorphism with a reduced risk of restenosis after coronary stenting. *Am J Cardiol*. 2001;88(10):1120-4. doi: 10.1016/S0002-9149(01)02045-8.
 31. Lemos PA, Saia F, Ligthart JM, Arampatzis CA, Sianos G, Tanabe K, Hoye A, Degertekin M, Daemen J, McFadden E, Hofma S, Smits PC, de Feyter P, van der Giessen WJ, van Domburg RT, Serruys PW. Coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation: morphological description and mechanistic analysis from a consecutive series of cases. *Circulation*. 2003;108:257-60. doi: 10.1161/01.CIR.0000083366.33686.11
 32. Li HC, Cao GQ, Liu CZ, Tang MM, Zhang XQ. Gene polymorphism of adiponectin in restenosis after coronary stenting. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(3 Suppl):287-93. doi: 10.26355/eurev_201908_18659.
 33. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA, Laskey WK, Willerson JT, Tilbury RT, Davis BR, Holmes DR Jr. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*. 2004;109(4):476-80. doi: 10.1161/01.CIR.0000109693.64957.20.
 34. Nakamura D, Yasumura K, Nakamura H, Matsuhiro Y, Yasumoto K, Tanaka A, Matsunaga-Lee Y, Yano M, Yamato M, Egami Y, Shutta R, Sakata Y, Tanouchi J, Nishino M. Different Neoatherosclerosis Patterns in Drug-Eluting- and Bare-Metal

- Stent Restenosis – Optical Coherence Tomography Study. *Circulation*. 2019;83(2):313-9. doi: 10.1253/circ.CJ-18-0701.
35. Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, Shimada Y, Ehara S, Hirose M, Kataoka T, Kamimori K, Shimodozono S, Kobayashi Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2004;90(5):528-33. doi: 10.1136/hrt.2003.011114.
 36. Ohtani K, Egashira K, Hiasa K, Zhao Q, Kitamoto S, Ishibashi M, Usui M, Inoue S, Yonemitsu Y, Sueishi K, Sata M, Shibuya M, Sunagawa K. Blockade of vascular endothelial growth factor suppresses experimental restenosis after intraluminal injury by inhibiting recruitment of monocyte lineage cells. *Circulation*. 2004;110(16):2444-52. doi: 10.1161/01.CIR.0000145123.85083.66.
 37. Osadnik T, Strzelczyk JK, Reguła R, Bujak K, Fronczek M, Goner M, Gawłita M, Wasilewski J, Lekston A, Kurek A, Gierlotka M, Trzeciak P, Hawranek M, Ostrowska Z, Wiczkowski A, Poloński L, Gaśior M. The Relationships between Polymorphisms in Genes Encoding the Growth Factors TGF-β1, PDGFB, EGF, bFGF and VEGF-A and the Restenosis Process in Patients with Stable Coronary Artery Disease Treated with Bare Metal Stent. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150500. doi: 10.1371/journal.pone.0150500.
 38. Otake H, Shite J, Shinke T, Watanabe S, Tanino Y, Ogasawara D, et al. Relation between plasma adiponectin, high-sensitivity C-reactive protein, and coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;101:1-7.
 39. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, Mariani A, Genereux P, Branzi A, Stone GW. Stent thrombosis with drug-eluting stents: is the paradigm shifting? *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(21):1915-21. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.725.
 40. Parry TJ, Brosius R, Thyagarajan R, Carter D, Argentieri D, Falotico R, Siekierka J. Drug-eluting stents: sirolimus and paclitaxel differentially affect cultured cells and injured arteries. *Eur J Pharmacol*. 2005;524(1-3):19-29. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.09.042.
 41. Pons D, Monraats PS, de Maat MP, Pires NM, Quax PH, van Vlijmen BJ, Rosendaal FR, Zwinderman AH, Doevendans PA, Waltenberger J, de Winter RJ, Tio RA, Frants RR, van der Laarse A, van der Wall EE, Jukema JW. The influence of established genetic variation in the haemostatic system on clinical restenosis after percutaneous coronary interventions. *Thromb Haemost*. 2007;98(6):1323-8.
 42. Schnorbus B, Daiber A, Jurk K, Warnke S, König J, Krahn U, Lackner K, Munzel T, Gori T. Effects of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor on endothelial function, inflammatory and oxidative stress parameters and platelet function in patients undergoing coronary artery stenting for an acute coronary syndrome. A randomised, blinded, parallel study. *Eur Heart J*. 2020;41(33):3144-52. doi:10.1093/eurheartj/ehz917.
 43. 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):e007023. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007023.
 44. Stone GW, Ellis SG, Cannon L, Mann JT, Greenberg JD, Spriggs D, O'Shaughnessy CD, DeMaio S, Hall P, Popma JJ, Koglin J, Russell ME; TAXUS V Investigators. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(10):1215-23. doi: 10.1001/jama.294.10.1215.
 45. Tiyerili V, Camara B, Becher MU, Schrickel JW, Lütjohann D, Mollenhauer M, Baldus S, Nickenig G, Andrić RP. Neutrophil-derived myeloperoxidase promotes atherogenesis and neointima formation in mice. *Int J Cardiol*. 2016;204:29-36. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.128.
 46. Tsigkas GG, Karantalos V, Hahalis G, Alexopoulos D. Stent restenosis, pathophysiology and treatment options: a 2010 update. *Hellenic J Cardiol*. 2011;52(2):149-57.
 47. Verschuren JJ, Trompet S, Postmus I, Sampietro ML, Heijmans BT, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, Jukema JW. Systematic testing of literature reported genetic variation associated with coronary restenosis: results of the GENDER Study. *PLoS One*. 2012;7(8):e42401. doi: 10.1371/journal.pone.0042401.
 48. Virmani R, Guagliumi G, Farb A, Musumeci G, Grieco N, Motta T, Mihalcsik L, Tespili M, Valsecchi O, Kolodgie FD. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation*. 2004;109(6):701-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000116202.41966.D4.
 49. Xu X, Pandit RU, Han L, Li Y, Guo X. Remnant Lipoprotein Cholesterol Independently Associates With In-Stent Restenosis After Drug-Eluting Stenting for Coronary Artery Disease. *Angiology*. 2019;70(9):853-9. doi: 10.1177/0003319719854296.
 50. Yang J, Zeng Y, Zhang C, Chen YX, Yang Z, Li Y, Leng X, Kong D, Wei XQ, Sun HF, Song CX. The prevention of restenosis in vivo with a VEGF gene and paclitaxel co-eluting stent. *Biomaterials*. 2013;34(6):1635-43. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.11.006.
 51. Zeng WP, Zhang R, Li R, Luo JF, Hu XF. Association of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene T786C Polymorphism with In-Stent Restenosis in Chinese Han Patients with Coronary Artery Disease Treated with Drug-Eluting Stent. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170964. doi: 10.1371/journal.pone.0170964.
 52. Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, Topol EJ, Sprecher DL, Hazen SL. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA*. 2001;286(17):2136-42. doi: 10.1001/jama.286.17.2136.
 53. Zhu X, Chen Y, Xiang L, You T, Jiao Y, Xu W, Chen J. The long-term prognostic significance of high-sensitive C-reactive protein to in-stent restenosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(27):e10679. doi: 10.1097/MD.00000000000010679.

M.P. Kopytsya, I.M. Kutya, Yu.V. Rodionova, Ya.V. Hilova, N.V. Tytarenko

L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Causes and risk factors for stent restenosis in patients after percutaneous coronary interventions

Percutaneous coronary intervention (PCI) is one of the main components in the treatment of the coronary artery disease (CAD) and especially its acute forms. Nevertheless, restenosis of stented coronary arteries, which significantly worsens the course of CAD, remains a significant clinical problem of this technology. Prevention of this complication requires a modern understanding of the complex pathogenetic mechanisms of restenosis. Based on the literature data, the frequency of restenosis development in stents with medical coatings is in the range from 3 to 20 %. The mechanism of restenosis is multifactorial and includes biological, mechanical, and genetic factors. The main mechanical causes are insufficient expansion of the stent or its destruction, and biological factors include local inflammation, leading to aggressive neointimal proliferation and late neoatherosclerosis. The search for genetic factors and possibilities of influence on the development of this complication is still ongoing. Intracoronary imaging is crucial for identifying mechanisms of restenosis and selecting individual therapy.

Key words: coronary artery disease, percutaneous coronary interventions, coronary arteries, stent restenosis.