

Профилактика рестеноза у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства: ВОЗМОЖНЫЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Д.м.н. О.А. Громова^{1,2}, к.ф.-м.н. И.Ю. Торшин^{1,2}, профессор А.М. Лила³, профессор А.Г. Назаренко^{2,4}, к.м.н. И.А. Золотовская⁵

¹ФИЦ ИУ РАН, Москва

²ЦХАБД, ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

³ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

⁴ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

⁵ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

РЕЗЮМЕ

Рестеноз является клинически значимым осложнением стентирования коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом. Процесс формирования рестеноза при современных технологиях, направленных на его минимизацию, зависит от фенотипа пациента, включая индивидуальные параметры соматического статуса, преморбидный фон, а также от сопутствующей фармакотерапии, или, наоборот, от отсутствия необходимой фармакотерапии. В настоящей статье представлен возможный патогенетический подход к профилактике рестеноза, основанный на использовании хондроитина сульфата (ХС) и/или глюкозамина сульфата (ГС). Активация рецептора CD44 ассоциирована с патофизиологией рестеноза, при этом стимулируется рост неоинтимы, инфильтрация макрофагов в область неоинтимы, гиперпролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) в области стента и накопление протеогликана версикана. Рецептор CD44 является таргетным белком молекул ХС и ГС. При их взаимодействии с рецептором CD44 происходит инактивация провоспалительного белка NF-κB, гиперпролиферации ГМК и, как результат, снижение риска развития рестеноза. В обзоре приведены механизмы и клинические данные, позволяющие предположить, что ХС и ГС можно использовать для профилактики рестеноза после стентирования, применение препаратов будет способствовать не только снижению системного воспаления, но и торможению неоваскуляризации.

Ключевые слова: стентирование, рестеноз, хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, Хондрогард, Сустагард артро.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М. и др. Профилактика рестеноза у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства: возможный патогенетический подход. РМЖ. 2019;1(*):1–9.

ABSTRACT

Prevention of restenosis in patients after percutaneous coronary intervention: possible pathogenetic approach

O.A. Gromova^{1,2}, I.Yu. Torshin^{1,2}, A.M. Lila³, A.G. Nazarenko^{2,4}, I.A. Zolotovskaya⁵

¹Federal Research Center «Informatics and Management» of the Russian Academy of Sciences, Moscow

²Big Data Storage and Analysis Center of the Lomonosov Moscow State University

³V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

⁴Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow

⁵Samara State Medical University

Restenosis is a clinically significant complication after coronary artery stenting in patients with acute coronary syndrome (ACS). The restenosis formation process using modern technologies aimed at its minimization depends on the patient's phenotype, including individual somatic status parameters and premorbid background, as well as on the concomitant pharmacotherapy or, vice-versa, from the lack of necessary pharmacotherapy. This article presents a pathogenetic approach to the prevention of restenosis, based on the chondroitin sulfate (CS) and/or glucosamine sulfate (GS) use. CD44 receptor activation is associated with the restenosis pathophysiology, stimulating neointima growth, macrophage infiltration in the neointima region, smooth muscle cell hyperproliferation in the stent region, and accumulation of versican proteoglycan. CD44 receptor is the target protein of CS/GS molecules. When CS/GS interacts with the CD44 receptor, proinflammatory protein NF-κB is inactivated, MH undergoes hyperproliferation and, as a result, the risk of restenosis is reduced. The review presents mechanisms and clinical data suggesting that CS/GS can be used to prevent restenosis after stenting. The drug use will not only help reduce systemic inflammation but also inhibit neovascularization.

Keywords: stenting, restenosis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, Chondroguard, Sustaguard Arthro.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M. et al. Prevention of restenosis in patients after percutaneous coronary intervention: possible pathogenetic approach. RMJ. 2019;1(*):1–9.

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие в России существенно снизилась сердечно-сосудистая смертность. Коронарное стентирование вносит существенный вклад в снижение смертности пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и другими

формами ишемической болезни сердца (ИБС), а стентирование сонных артерий снижает риск инсульта [1]. Количество операций коронарного стентирования возрастает во всем мире: в Германии, например, выполняется 350 тыс. операций в год [2], а в США — более 1,8 млн в год [3].

В России число операций стентирования постоянно растет: в 2016 г. проведено 107 тыс. операций по установке сосудистых стентов в рамках высокотехнологичной медицинской помощи, а в 2017-м — уже 110 тыс. операций [4].

Рестеноз, возникающий в результате гиперплазии интимы в просвете стента, остается существенным осложнением стентирования. Проблема рестеноза связана с необходимостью повторного стентирования [5, 6] и, как следствие, существенно повышает затраты здравоохранения [7, 8]. Рестеноз стента — сложный процесс, включающий воспаление, неоваскуляризацию и активацию тромбоцитов [9], и может сочетаться с обострением коморбидной патологии, ассоциированной с хроническим воспалением (например, остеоартритом (ОА)) [10].

К решению проблемы рестеноза подходят, как правило, посредством изготовления стентов из современных высокотехнологичных материалов и применения эффективной антитромботической терапии. В современных рекомендациях четко отражены позиции по антитромботической терапии как в отношении сочетания лекарственных средств разных классов, так и в отношении длительности их применения [1]. Однако проблемы, связанные с процессами воспаления и неоваскуляризации, требуют более пристального внимания.

Отметим, что использование сочетанной антитромботической терапии, включающей низкомолекулярные формы гепарина (который блокирует синтез и активность тромбина), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП, ингибируют синтез тромбоксана A₂) и антикоагулянты *per os* (снижают эффекты витамин-К-зависимых прокоагулянтов), имеет ряд ограничений [11].

Во-первых, использование такой сочетанной антитромботической терапии приводит к нарушениям гемостаза и повышению риска кровотечений. Во-вторых, при адгезии тромбина в зоне сосудистого повреждения тромбин остается устойчивым к действию гепарина и других макромолекулярных антикоагулянтов, по-прежнему стимулирует формирование тромба и гиперплазию неоинтимы (фиброзной оболочки, образующейся на внутренней поверхности сосудистого протеза в результате перерождения прорастающего в него эндотелия) [11]. В-третьих, клинические исследования показали, что некоторые НПВП могут проявлять кардиотоксические свойства, повышая сердечно-сосудистый риск.

Например, метаанализ 87 исследований показал, что общий сердечно-сосудистый риск (в т. ч. цереброваскулярный) достоверно повышался при использовании таких НПВП, как рофекоксиб (ОР 1,39, 95% ДИ 1,31–1,47) и диклофенак (ОР 1,34, 95% ДИ 1,26–1,42) [12]. Наблюдения, проводимые в течение нескольких лет за когортой пациентов со спондилоартритом (n=8140) без истории ИМ, позволили выявить 115 случаев ИМ (1,9%). Прием диклофенака был ассоциирован с 3-кратным повышением риска ИМ (ОШ 3,32, 95% ДИ 1,57–7,03) [13]. Таким образом, рассмотрены подходы, которые бы позволили повысить эффективность и безопасность антитромботической фармакотерапии, назначаемой до и после стентирования.

Перспективным направлением фармакологической профилактики рестеноза может являться использование хондроитина сульфата (ХС) и/или глюкозамина сульфата (ГС). Являясь основными компонентами «гелевой основы» соединительной ткани, ХС и ГС повышают ее эластичность и механическую прочность, гидратацию и накопление ну-

триентов, поддерживают физиологическое состояние синовиальной жидкости. Поэтому ХС и ГС широко используются в терапии ОА и других заболеваний суставов [14].

Отметим, что ОА часто является коморбидной патологией у пациентов, нуждающихся в проведении стентирования. Например, в крупномасштабном клинико-эпидемиологическом исследовании пациентов с ОА (n=18 490) встречаемость ИБС и ИМ была на 30% выше, чем в контроле [10]. Кроме того, хондропротекторное действие ХС и ГС — далеко не единственное фармакологическое действие этих молекул. Они также проявляют выраженное противовоспалительное действие, ассоциированное со снижением уровней биомаркеров воспаления ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и С-реактивного белка [15, 16]. Поэтому вполне естественно, что использование ХС и ГС для облегчения боли при ОА также ассоциировано и со сниженным риском сердечно-сосудистой патологии.

Например, при наблюдении за крупномасштабной когортой участников без сердечно-сосудистых заболеваний на момент начала исследования (n=466 039) в течение 7 лет было зарегистрировано 10 204 случая сердечно-сосудистых событий, в т. ч. 3060 случаев сердечно-сосудистой смертности, 5745 случаев ИБС и 3263 случая ишемического инсульта (ИИ). После поправок на возраст, пол, индекс массы тела, этнос, диету, прием фармацевтических препаратов и другие факторы было показано, что долгосрочный прием ГС ассоциирован со значительно более низким сердечно-сосудистым риском (ОШ 0,85, 95% ДИ 0,80–0,90), в т. ч. со сниженным риском ИБС (ОШ 0,82, 95% ДИ 0,76–0,88), ИИ (ОШ 0,91, 95% ДИ 0,83–1,00) и общей сердечно-сосудистой смертности (ОШ 0,78, 95% ДИ 0,70–0,87) [17].

В настоящей работе представлено обоснование использования ХС и ГС для профилактики рестеноза. Рассмотрены результаты гистологических анализов рестеноза, полученные в ходе экспериментальных и клинических исследований, проведено сопоставление патофизиологии рестеноза и молекулярных механизмов действия ХС и ГС, рассмотрены возможности использования ХС и ГС для предотвращения рестеноза.

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА РЕСТЕНОЗА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Эксперименты на модели атеросклероза на обезьянах показали, что сужение просвета после повреждения сосудистой стенки артерии связано с образованием тонких пристеночных тромбов в местах дробления атеросклеротических бляшек (2–7-й день). Отмечается интенсивная миграция лейкоцитов (2–4-й день) и альфа-актин-позитивных гладкомышечных клеток (ГМК) (4–7-й день) в область повреждения сосудистой стенки. Пристеночные тромбы постепенно заменяются ГМК, экспрессирующими гиалуронан и протеогликан версикан (14-й день). Экспрессия версикана отмечена по всей поверхности растущей неоинтимы (28-й день) и постепенно снижается по мере восстановления сосудистой стенки (112-й день). Экспрессия проколлагена I первоначально увеличивалась в формирующейся неоинтиме (14-й день) и снижалась через 3,5–4 мес. наблюдений. Экспрессия альфа-v-бета-3 интегрина рецептора фибриногена исходно увеличивалась в области повреждения стенки артерии (7-й день), затем существенно снижалась (28-й день). В целом гисто-

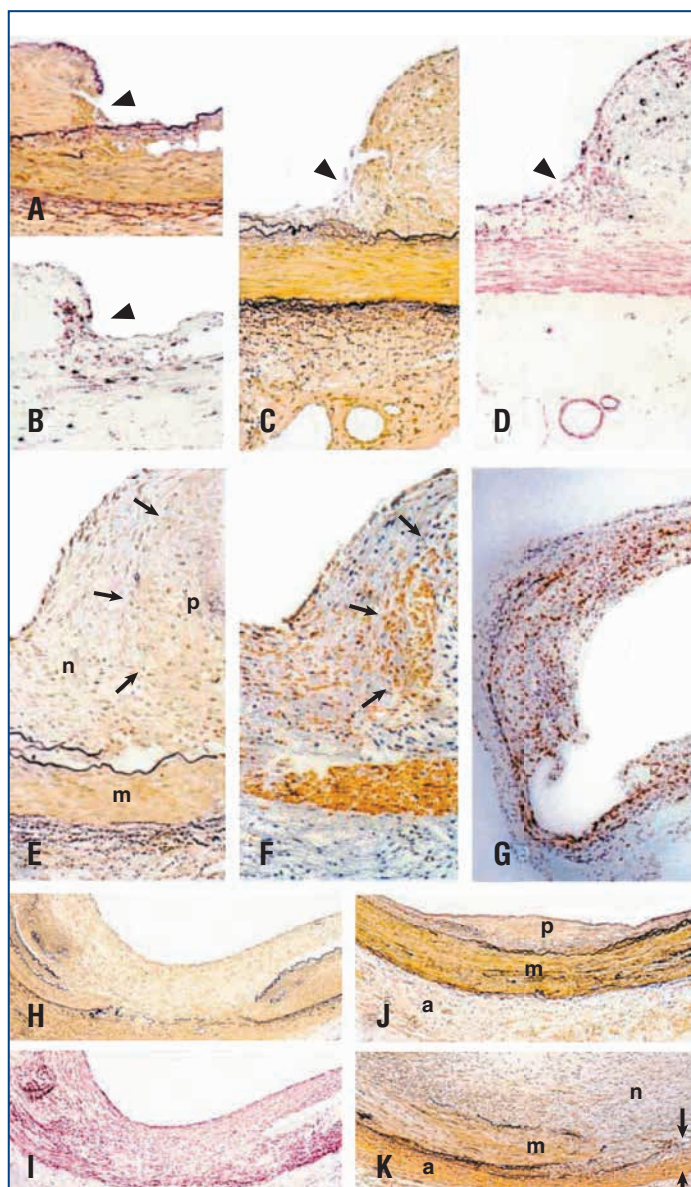


Рис. 1. Микрофотографии структурных изменений в стенке артерии на 4-й (A, B, G), 7-й (C, D), 14-й (E, F) и 28-й дни (H, I, J, K) после экспериментальной ангиопластики [18].

A, C – дробление ранее существовавшей бляшки (треугольники), образование тонкого настенного тромба в зоне повреждения (окрашивание на VVG); B – инвазия лейкоцитов (окрашивание моноцитов на CD68); D – инвазия ГМК (окрашивание на α -actin); G – выраженная пролиферация клеток на 4-й день (окрашивание анти-BrdU); E – неоинтима (n) заполняет места дробления (указано стрелками) атеросклеротической бляшки (p), расположенные над intima-media (m), и замещает тромб (окрашивание на VVG); F – окрашивание на α -actin; H – утолщение неоинтимы (окрашивание VVG); I – накопление ГМК (окрашивание на α -актин); J – неповрежденная подвздошная артерия (окрашивание VVG); K – утолщение и фиброз поврежденной adventitia media (a, указано стрелками) (окрашивание VVG) у того же животного. Увеличение: A, B, C, D, E, F, J и K $\times 200$; G $\times 40$; H, I $\times 100$

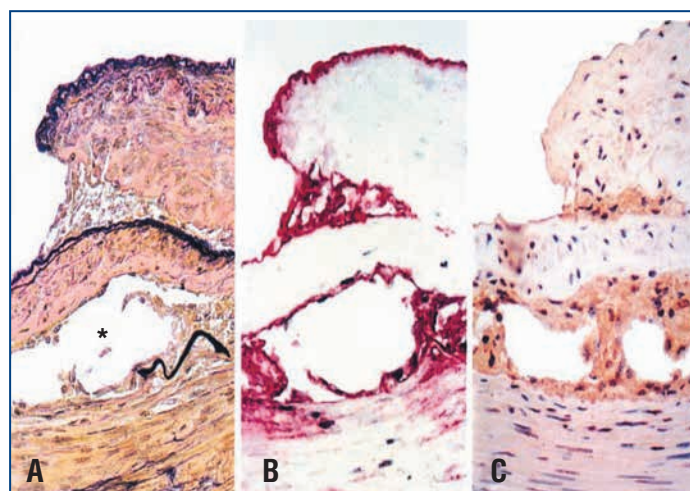


Рис. 2. Микрофотографии повреждений интимы на 4-й день после экспериментальной ангиопластики [18].

A – тромб в месте повреждения интимы (треугольник) и кровоизлияние (*) (окрашивание VVG); B – локализация фактора фон Виллебранда тромбоцитов; C – локализация фибрина. Увеличение $\times 200$

Клинические исследования

Приведенные выше результаты экспериментального исследования рестеноза подтверждаются результатами гистологических исследований сосудов пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Рестенотические поражения периферических артерий человека также характеризуются избирательными отложениями протеогликана версикана во внеклеточном матриксе (ВКМ). Например, сегменты артерий, подвергнувшихся рестенозу в течение 0,5–36 мес. после ангиопластики, были взяты у 30 пациентов при проведении атерэктомии пораженных участков. Гистохимический анализ выявил наличие отдельных зон, обогащенных ХС-протеогликаном версиканом, бигликаном (лейцинсодержащий дерматансульфатный протеогликан), другими протеогликанами и фибриллярным коллагеном. ВКМ, обогащенный версиканом, также содержал удлиненные и звездчатые ГМК, расположенные на достаточно больших расстояниях друг от друга [19].

Клинические исследования также подтвердили, что *рестеноз после стентирования возникает вследствие гиперпролиферации ГМК и увеличения объема ВКМ* (который составляет в среднем 50% от объема неоинтимы). Пациенты, перенесшие чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (n=43), были разделены на 4 группы в соответствии со временем рестеноза после ангиопластики: 0–1 мес. (n=6), 1–3 мес. (n=12), 3–6 мес. (n=11), более 6 мес. (n=6). Пациентам была проведена коронарная атерэктомия, фрагменты сосудов с рестенозом были удалены и подвергнуты гистологическому исследованию. Большинство клеток в исследованных образцах артерий с рестенозом являлись актин-положительными ГМК. Иммуногистохимический анализ показал, что формирование «отложений» версикана было наибольшим в течение 1–3 мес. после первичной ангиопластики, т. е. именно в период наиболее активной прогрессии рестеноза [20]. Таким образом, *торможение формирования рестеноза следует осуществлять именно в первые 3 мес., сразу после установки стента.*

Образование сети волокон версикана при формировании неоинтимы является одной из основных причин рестеноза коронарной артерии. Изменения в структуре ВКМ,

логический анализ показал, что процесс заживления сосудистой стенки аналогичен процессу ранозаживления. Соответственно, в результате стентирования возможно формирование своего рода «рубцов», которые способствуют сужению просвета сосуда [18].

На рисунках 1 и 2 представлены микрофотографии структурных изменений в стенке артерии после экспериментальной ангиопластики [18].

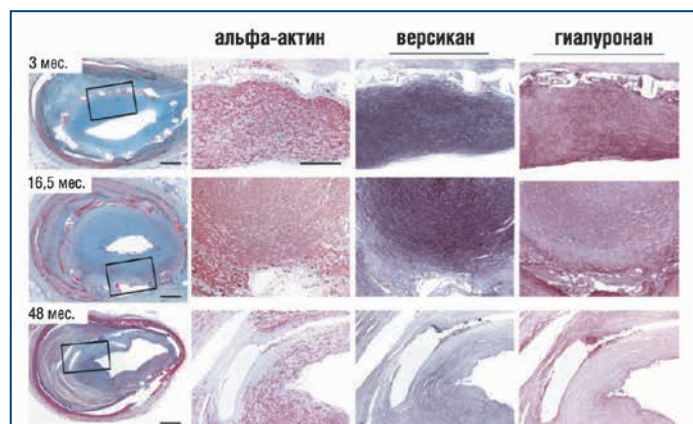


Рис. 3. Окрашивание неоинтимы на альфа-актин, версикан и гиалуронан [21].

Группа 1 – стенты 3–9 мес., группа 2 – стенты 9–18 мес., группа 3 – стенты 48 мес. Масштабные планки: слева 0,82 мм, остальные — 0,14 мм

характерные для стентированных коронарных артерий, изучали посредством гистологического прокрашивания неоинтимальных протеогликанов, гиалуронана, коллагена (типа I и III), рецептора гиалуронана CD44 на образцах стентированных коронарных артерий человека, взятых *post mortem* (n=45). Биопсийный материал был разделен на 3 группы: 1) стенты, простоявшие 3–9 мес. (n=17); 2) стенты, простоявшие 9–18 мес. (n=19); 3) стенты, простоявшие >18 мес. (n=9).

В группах 1 и 2 окрашивание неоинтимы на версикан и гиалуронан было чрезвычайно выражено и колокализовано с альфа-актин-положительными ГМК, тогда как окрашивание на декорин было наибольшим в группе 3 (рис. 3, 4). Неоинтима стентов в группах 1 и 2 была в большей степени обогащена коллагеном III типа, чем неоинтима вокруг стентов в группе 3. Окрашивание на коллаген I типа было наименее выражено в стентах у пациентов группы 1 и прогрессивно усиливалось в группах 2 и 3. Плотность ГМК и степень рестеноза стента были значительно снижены в группе 3 по сравнению с группами 1 и 2. Эти наблюдения позволяют предположить, что заживление ВКМ в коронарных стенках человека напоминает процесс заживления раны, за которым следует неоинтимальная ретракция. Поэтому одной из целей терапии, направленной на профилактику рестеноза стента, является снижение интенсивности роста ВКМ [21].

На рисунке 3 видно, что окрашивание неоинтимы на версикан и гиалуронан сильно выражено в стентах, стоявших в течение 3–9 мес. (группа 1) и 9–18 мес. (группа 2) и колокализовано с актин-положительными ГМК. Окрашивание на версикан и гиалуронан снижается в стентах, стоявших 48 мес. (группа 3), и ассоциировано со снижением плотности клеток неоинтимы [21].

На рисунке 4 видно, что окрашивание на гиалуронан выражено в средней и поверхностной неоинтиме (В), а также в зоне, прилегающей к стойке стента. Окрашивание на интертрипсиновый ингибитор, который формирует поперечные сшивки гиалуронана и усиливает взаимодействие с макрофагами, колокализовано с окрашиванием гиалуронаном (С).

Процесс накопления гиалуронана, версикана и ГМК при рестенозе сопровождаются *инфильтрацией макрофагов, которая ассоциирована с увеличением толщины неоинтимы*. Важно отметить, что в зоне неоинтимы окрашивание на макрофаги сочетается с окрашиванием на рецептор гиалуронана CD44 в глубине неоинтимы (рис. 5).

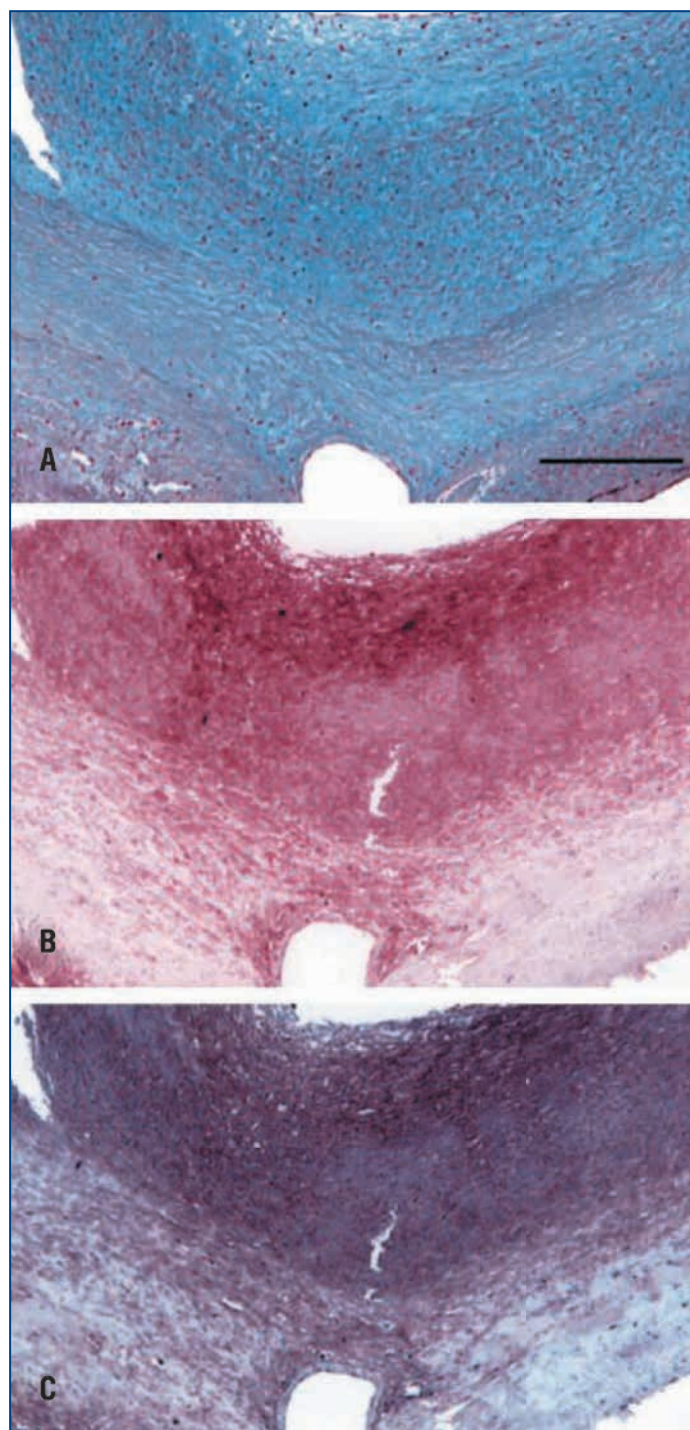


Рис. 4. Окрашивание неоинтимы при сроке постановки стента 11 мес. [21].

А – рестеноз в 11-месячном стенте; В – окрашивание на гиалуронан; С – окрашивание на интертрипсиновый ингибитор. Масштабная планка – 0,14 мм

Положительное окрашивание на CD44 присутствовало в 48% и 42% стентов в группах 1 и 2 соответственно и лишь в 12% стентов в группе 3 ($P=0,0001$). Толщина неоинтимы была больше в образцах с CD44-позитивными клетками ($0,68 \pm 0,31$ мм) по сравнению с образцами, содержащими CD44-негативные клетки ($0,45 \pm 0,29$ мм; $P=0,0001$) [21].

Таким образом, детальное гистологическое исследование процессов рестеноза указало на взаимосвязи между повреждением сосудистой стенки, воспалением, ростом неоинтимы и инфильтрацией макрофагов. *Площадь нео-*

интимы, занятая макрофагами, была в 3 раза больше в области стентов с рестенозом, чем в области стентов без рестеноза. В неоинтима с высоким содержанием гиалуронана, характеризующейся повышенной толщиной, плотность рецептора CD44 выше там, где выше концентрация активированных макрофагов [22]. Известно, что рецептор CD44 необходим для миграции воспалительных клеток и активации роста ГМК [23, 24]. Активация рецептора CD44 на поверхности активированных макрофагов повышает синтез провоспалительных цитокинов, усиливает дальнейшую миграцию макрофагов в зону роста неоинтимы, что повышает синтез протеогликанов, заполняющих просвет сосуда в области стента (рис. 5) [21].

Патофизиология рестеноза и молекулярные механизмы действия ХС и ГС

Итак, экспериментальные и клинические исследования показали, что характерными особенностями рестеноза являются: 1) накопление в неоинтима протеингликана версикана; 2) гиперпролиферация ГМК; 3) инфильтрация макрофагов; 4) вовлеченность рецептора CD44 в процессы сужения просвета сосуда. Фармакологические свойства ХС и ГС, установленные в результате фундаментальных и клинических исследований, позволяют утверждать, что ХС и ГС оказывают специфическое таргетное воздействие на эти процессы.

Версикан — главный ХС-протеогликан кровеносных сосудов, часто встречающийся в интима и адвентиции большинства артерий и вен, синтезирующийся при участии ГМК и заполняющий пространство между фибриллярными белками ВКМ [25]. Экспрессия версикана повышается при повреждении тканей и необходима для заживления ран [26].

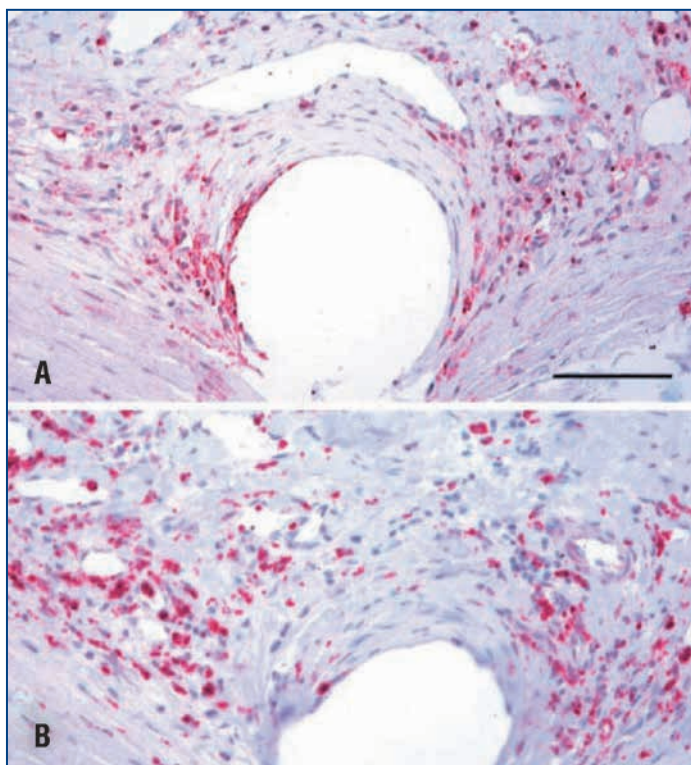


Рис. 5. Стент через 11 мес. после установки [21].

А — иммуноокрашивание на рецептор гиалуронана CD44; В — иммуноокрашивание, локализованное с макрофагами типа KP-1 глубоко в неоинтима. Масштабная планка — 0,14 мм

Как было отмечено выше, версикан интенсивно накапливается в так называемой ранней неоинтима, формирующейся при атеросклерозе и рестенозе сосудов [27]. Накопление версикана ассоциировано с гиперпролиферацией ГМК и возрастанием уровня воспаления в области атеросклеротических поражений сосудов [28].

Накопление версикана в области рестеноза ассоциировано с активностью рецептора CD44. Во-первых, версикан может связывать и активировать рецептор CD44, причем этот процесс ингибируется молекулами ХС [29]. Во-вторых, активация рецептора CD44 связана с инфильтрацией макрофагов и повышением локального воспаления. В-третьих, блокирование рецептора CD44 специальными антителами нарушает процессы структурной организации версикана в ВКМ и тормозит гиперпролиферацию неоинтимы [26].

Описанный нами на основании результатов экспериментальных и клинических исследований механизм рестеноза позволяет предположить, что адъювантная фармакотерапия ХС и ГС, начатая сразу после стентирования, может быть патогенетической. Дело в том, что действие ХС и ГС на процессы воспаления и репарации тканей высокоспецифично и обусловлено воздействием на определенные таргетные белки. Биоинформационные анализы 20 540 аннотированных белков протеома человека позволили выделить 40 белков метаболизма глюкозамина и 11 белков, вовлеченных в осуществление противовоспалительных эффектов ХС [14]. В целом *ХС и ГС взаимодействуют с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности макрофагов и клеток других типов, ингибируют провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB и цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT.*

Основной механизм фармакологического действия ХС и ГС заключается во взаимодействии этих молекул именно с рецептором CD44 [30]. Специфически связываясь с рецептором CD44 (рис. 5), ХС и ГС воздействуют на внутриклеточные сигнальные процессы. Основное отличие между фармакологическими эффектами ГС и ХС заключается в том, что ХС осуществляет медленное, пролонгированное действие, а ГС позволяет достигать быстрого эффекта (прежде всего устранение воспаления и обезболивание).

Связывание рецептора CD44 молекулами ХС и ГС способствует предотвращению деградации белка IκBα, ингибирующего провоспалительный белок NF-κB [31]. Взаимодействуя с регулятором IκBα, NF-κB не может перемещаться в клеточное ядро и активировать экспрессию генов, участвующих в воспалительной реакции (рис. 6, 7). NF-κB является одним из центральных медиаторов воспаления, и его инактивация стимулирует снижение уровней биомаркеров воспаления ИЛ-1, ИЛ-6, ФНОα, С-реактивного белка и др. [32]. Более того, ГС противодействует осуществлению эффектов этих цитокинов, прежде всего ФНО-α (см. рис. 6, 7). Активация молекулой ГС рецептора CD44 также приводит к снижению избыточной активности металлопротеиназ, в т. ч. за счет регуляции транскрипции соответствующих генов [15].

Таким образом, основной механизм фармакологического действия ХС и ГС заключается в связывании с рецептором CD44, что приводит к ингибированию сигнального пути NF-κB (как результат, к снижению неспецифического хронического воспаления). Отметим, что блокада сигнального пути NF-κB также способствует снижению гиперпролиферации ГМК и торможению роста неоинтимы вокруг

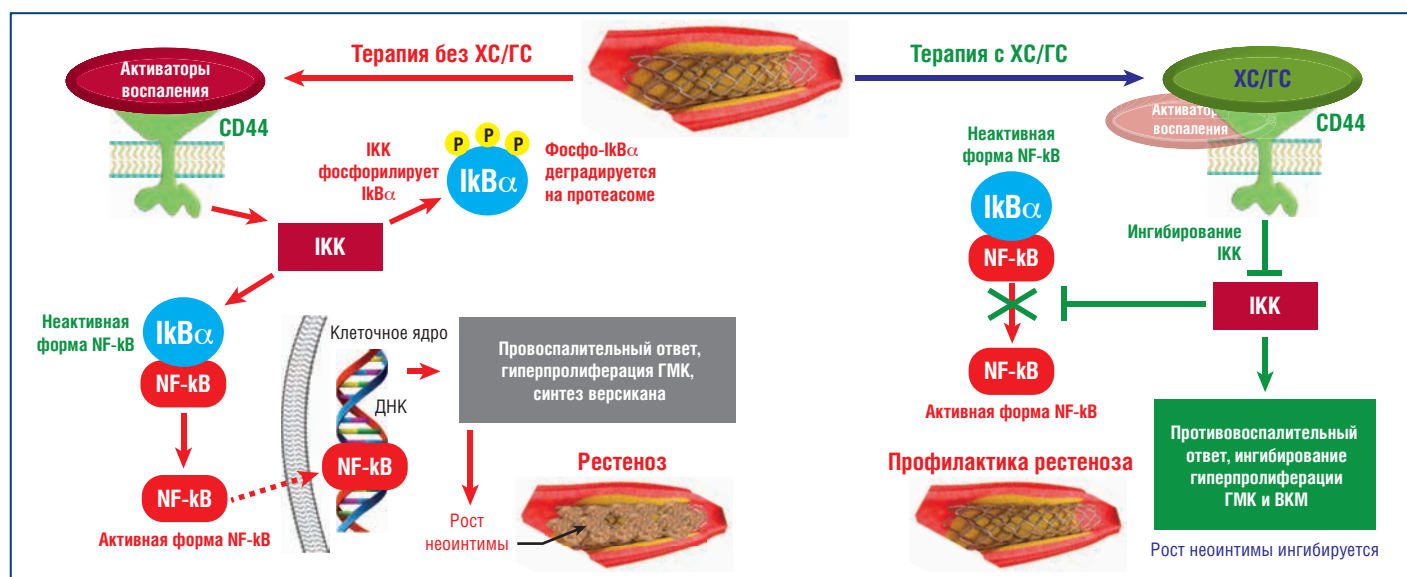


Рис. 6. Молекулярные механизмы противовоспалительного действия ХС и МГС: ингибирование провоспалительного сигнального пути с участием транскрипционного фактора NF-κB.

стента [33]. Кроме того, фундаментальные исследования ХС и ГС указали на *антигиперпролиферативный* [34, 35] и *слабый антитромботический* [36] эффекты ГС и ХС, которые также способствуют снижению гиперплазии неинтимы. Кроме того, использование ХС и ГС позволяет снизить потребность в НПВП [37, 38], тем самым снижая кардиотоксичность, имеющую место при применении этой группы препаратов.

Приведенные выше результаты фундаментальных исследований указывают на *возможность использования ХС и ГС для торможения рестеноза*. В нескольких экспериментальных исследованиях была изучена целесообразность различных способов применения ХС при проведении стентирования. Например, ХС в форме хондроитин-4-сульфата улучшает адгезию клеток эндотелия и их устойчивость к апоптозу, тем самым стимулируя заживление сосудов вокруг стентов [39]. Поэтому покрытие стентов из нержавеющей стали слоями ХС и гепарина, ковалентно связанных с со стальной подложкой золотого-димеркаптосукцинатными линкерами, может использоваться для устранения тромбообразования и рестеноза, которые происходят при имплантации сердечно-сосудистых стентов. Результаты коагуляционных тестов указали на удлинение времени свертывания крови и снижение адгезии тромбоцитов на стентах, модифицированных смесями ХС и гепарина [40].

Такие покрытия можно дополнять веществами, подавляющими избыточный рост ГМК (например, сиролиму-сом) [41] или, наоборот, стимулирующими рост клеток эндотелия (например, эпидермальным фактором роста, ЭФР). Биоактивное покрытие стентов слоем ХС с добавлением ЭФР способствовало выживанию клеток эндотелия *in vitro* вследствие замедления апоптоза [42], улучшенному заживлению стента *in vivo* без таких неблагоприятных эффектов, как образование неинтимы или тромбов [43].

Клинические исследования показали, что ОА способствует снижению системного хронического воспаления и болевого синдрома вследствие ингибирования сигнального пути NF-κB [14, 30]. Устойчивые клинические эффекты у пациентов с ОА достигаются на 2–4-й нед. при инъекционном введении ХС и ГС [44]. Дополнение терапии ХС пероральным приемом ГС способствует достижению

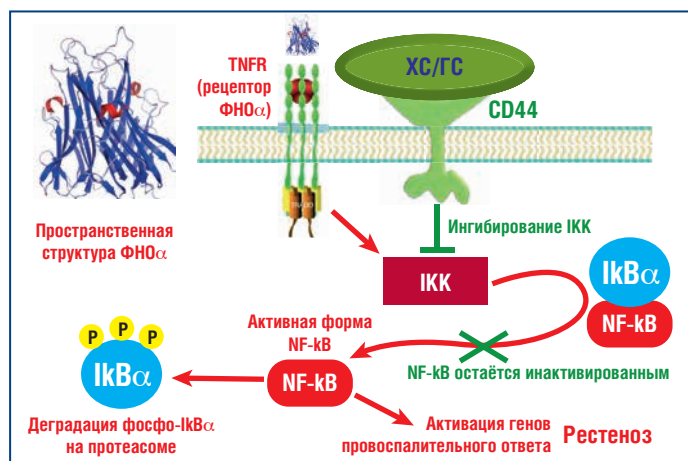


Рис. 7. Противодействие ХС и МГС эффектам провоспалительного цитокина ФНОα

устойчивой длительной ремиссии. Поэтому можно предположить, что для снижения риска рестеноза могут быть апробированы схожие режимы назначения ХС и ГС.

Такая апробация должна проводиться с использованием фармацевтических препаратов на основе высокоочищенных форм ХС (Хондрогард®) и ГС (Сустагард® артро). Наличие в препаратах ХС и ГС посторонних примесей (особенно белкового происхождения) будет провоцировать провоспалительные реакции, препятствующие развитию желаемого фармакологического эффекта, и усиливать инфильтрацию макрофагов в область неинтимы стента. Использование ХС и ГС также позволяет снизить потребность в НПВП, тем самым снижая кардиотоксическую нагрузку.

Следует отметить, что представленный обзор не затрагивает вопросы снижения рисков рестеноза за счет внедрения новых технологий стентирования. Мы рассматривали основные патофизиологические механизмы, которые приводят к процессу рестенозирования.

Известно множество факторов риска, приводящих к рестенозу. Их можно разделить на системные (например, сахарный диабет), процедурные, связанные непосредственно с техникой стентирования, местные сосудистые детерми-

ХОНДРОГАРД® и СУСТАГАРД® АРТРО

СТАРТ-терапия остеоартрита и остеохондроза

- **СТАРТ-терапия^{1,2,3,4}:**
схема чередования
парентеральных форм
хондроитина сульфата
и глюкозамина сульфата
- **Базисная терапия⁵:**
пероральный глюкозамина сульфат
в виде саше СУСТАГАРД® АРТРО



• ХОНДРОГАРД®

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ
Раствор для внутримышечного
и внутрисуставного введения
1 мл №10, 2 мл №10, 2 мл №25

ЛСР-005817/09



• СУСТАГАРД® АРТРО

ГЛЮКОЗАМИН

Концентрат для приготовления раствора для внутримышечного введения 200 мг/мл в комплекте с растворителем №5 (5 ампул А по 2 мл, 5 ампул Б по 1 мл)

Порошок для приготовления раствора
для приема внутрь 1,5 г №20

ЛСР-009268/09, ЛП-003149

Реклама



1. М.И.Удовика, «Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов». РМЖ Ревматология №7, 2017
2. А.В.Наумов, М.Н.Шаров, Н.О.Ховасова, Ю.С.Прокофьева, «Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов». РМЖ Неврология №11, 2018
3. А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, Н.О. Ховасова, «Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу». РМЖ Ревматология №5, 2018
4. Л.В.Васильева, А.В.Никитин, Е.Ф.Евстратова, Н.С. Бурдина, «Опыт сочетанного парентерального применения глюкозаминсульфата и хондроитинсульфата у больных с остеоартритом». Сборник тезисов/ Под редакцией: Академика РАН Мазурова В.И., доцента Трофимовой Е.А., СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018
5. В.В. Бадокин, «Сустагард Артро - новый препарат глюкозамина сульфата в терапии остеоартроза», ФАРМАТЕКА, 2016, №19

нанты (например, извитость сосудов) [32]. В частности, показано, что пациенты с чрезмерным изгибом коронарных артерий имеют повышенный риск неблагоприятных кардиальных событий после имплантации стента [32].

Совершенно очевидно, что процесс формирования рестеноза при современных технологиях, направленных на его минимизацию, зависит от фенотипа пациента, включая индивидуальные параметры соматического статуса, преморбидный фон, а также от сопутствующей фармакотерапии, или, наоборот, от отсутствия необходимой фармакотерапии. Сегодня активно обсуждается возможность снижения риска рестеноза в зависимости от правильной оценки фенотипических особенностей пациента. Идет активный поиск биомаркеров, позволяющих осуществлять раннюю диагностику вероятного развития рестеноза [44, 45]. Остается открытым вопрос: гиперплазия интимы — это часть процесса заживления после имплантации стента или предиктор более поздних клинических рестенозов [46]? Однако уже сегодня показано, что первые 3 мес. являются наиболее критичными с точки зрения активности патофизиологического каскада, приводящего к формированию рестеноза. Это значит, что данный временной интервал и есть то самое «терапевтическое окно» для профилактики рестеноза. Именно в этот период следует активно проводить профилактические мероприятия, активные фармакологические интервенции, включая терапию ХС и ГС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что рестеноз — существенное осложнение кардиоваскулярного стентирования. Активация рецептора CD44 ассоциирована с патофизиологией рестеноза, стимулируя рост неointимы, инфильтрацию макрофагов в область неointимы, гиперпролиферацию ГМК в области стента и накопление протеогликана версикана. Одновременно рецептор CD44 является таргетным белком молекул ХС и ГС, которые, взаимодействуя с рецептором CD44, способствуют инактивации провоспалительного белка NF-κB, препятствуют избыточной пролиферации ГМК в просвете стента и, как результат, могут тормозить рестеноз. Описанный механизм действия ХС и ГС открывает возможности для их применения с целью уменьшения воспалительных реакций у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками, нуждающихся в лечении болевого синдрома, в частности, обусловленного ОА. На практике профилактика рестеноза может достигаться курсовым применением ХС и ГС в первые 3 мес. после операции. В соответствии с вышеописанными механизмами и имеющимися клиническими данными применение ХС и ГС будет способствовать не только снижению системного воспаления, но и торможению неоваскуляризации. Курсовое применение ХС и ГС должно начинаться с инъекционных форм (Хондрогард® 2 мл в/м через день, 25–30 инъекций) с последующим переходом на пероральный раствор ГС (Сустагард® артро 1500 мг/сут, 2–3 мес.). Курсы желательно повторять 2 раза в год.

Потенциальные ограничения

Приведенный обзор имеет ряд ограничений в части, касающейся представления клинических данных по использованию режимов применения ХС и ГС в условиях реальной клинической практики. Однако считаем, что представленная информация адресована широкому кругу специали-

стов, включая кардиологов, терапевтов, ревматологов, занимающихся проблемой профилактики рестеноза после проведенного стентирования, а также лечением пациентов с кардиоваскулярной патологией и наличием болевого синдрома, в частности, при ОА. Считаем, что обсуждение возможностей ХС и ГС позволит расширить показания для их применения.

**Работа выполнена при поддержке грантов
РФФИ 16-29-12936, 18-07-00929, 18-07-00944.**

Литература

1. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Jeschke E., Searle J., Günster C. et al. Drug-eluting stents in clinical routine: a 1-year follow-up analysis based on German health insurance administrative data from 2008 to 2014. BMJ Open 2017;7: e017460. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017460.
3. Over 1.8 Million Stents Implanted per Year in the U.S. (Electronic resource). URL: <https://idataresearch.com/over-1-8-million-stents-implanted-per-year-in-the-u-s/> (access date: 28.06.2019).
4. Баранов Э.Ф., Безбородова Т.С., Бобылев С.Н. и др. Российский статистический ежегодник. 2018: Стат. сб. Росстат. М., 2018. [Baranov E.F., Bezborodova T.S., Bobylev S.N. and others. Russian statistical yearbook. 2018: Stat. sb. Rosstat. M., 2018 (in Russ.)].
5. Dirksen M.T. Drug-eluting vs bare-metal stents in primary angioplasty. Arch Intern Med. 2012;172:611.
6. Puricel S., Arroyo D., Corpataux N. et al. Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. J Am Coll Cardiol. 2015;65:791–801.
7. Armstrong E.J., Brodmann M., Deaton D.H. et al. Dissections After Intrainguinal Percutaneous Transluminal Angioplasty: A Systematic Review and Current State of Clinical Evidence. J Endovasc Ther. 2019;1526602819855396. DOI: 10.1177/1526602819855396.
8. Baquet M., Nef H., Gori T. et al. Restenosis patterns after bioresorbable vascular scaffold implantation: Angiographic substudy of the GHOST-EU registry. Cathet Cardiovasc Interv. 2018;92(2):276–282. DOI: 10.1002/ccd.27350.
9. Ferrante G., Niccoli G., Biasucci L.M. et al. Association between C-reactive protein and angiographic restenosis after bare metal stents: an updated and comprehensive meta-analysis of 2747 patients. Cardiovasc Revasc Med. 2008;9:156–165.
10. Kendzierska T., Jüni P., King L.K. et al. The longitudinal relationship between hand, hip and knee osteoarthritis and cardiovascular events: a population-based cohort study. Osteoarthritis Cartilage. 2017;25(11):1771–1780. DOI: 10.1016/j.joca.2017.07.024.
11. Buchanan M.R., Brister S.J. A rationale for targeting antithrombotic therapy at the vessel wall: improved antithrombotic effect and decreased risk of bleeding. Wien Klin Wochenschr. 1999;111(3):81–89.
12. Martín Arias L.H., Martín González A., Sanz Fadrique R., Vazquez E.S. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies. J Clin Pharmacol. 2019;59(1):55–73. DOI: 10.1002/jcph.1302. PMID: 30204233.
13. Dubreuil M., Louie-Gao Q., Pélouquin C.E. et al. Risk of myocardial infarction with use of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with spondyloarthritis and osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2018;77(8):1137–1142. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213089.
14. Лила А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Молекулярные эффекты хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97>. [Lyla A.M., Gromova O.A., Torshin I. Yu. et al. Molecular effects of chondrogard in osteoarthritis and herniated intervertebral discs. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(3):88–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97> (in Russ.)].
15. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. Inflammopharmacology 2011;19(6):299–306. DOI: 10.1007/s10787-011-0098-0.
16. Kantor E.D., Lampe J.W., Navarro S.L. et al. Associations between glucosamine and chondroitin supplement use and biomarkers of systemic inflammation. J Altern Complement Med. 2014;20(6):479–485. DOI: 10.1089/acm.2013.0323.
17. Ma H., Li X., Sun D. et al. Association of habitual glucosamine use with risk of cardiovascular disease: prospective study in UK Biobank. BMJ. 2019;365: l1628. DOI: 10.1136/bmj.l1628.
18. Geary R.L., Nikkari S.T., Wagner W.D. et al. Wound healing: a paradigm for lumen narrowing after arterial reconstruction. J Vasc Surg. 1998;27(1):96–106; discussion 106–108.
19. Wight T.N., Lara S., Riessen R. et al. Selective deposits of versican in the extracellular matrix of restenotic lesions from human peripheral arteries. Am J Pathol. 1997;151(4):963–973.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

20. Matsuura R., Isaka N., Imanaka-Yoshida K. et al. Deposition of PG-M/versican is a major cause of human coronary restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J. Pathol.* 1996;180(3):311–316. DOI: 10.1002/ (SICI) 1096-9896 (199611) 180:3<311::AID-PATH657>3.0.CO;2-B.
21. Farb A., Kolodgie F.D., Hwang J.Y. et al. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries. *Circulation.* 2004;110(8):940–947. DOI: 10.1161/01.CIR.0000139337.56084.30.
22. Kawashima H., Hirose M., Hirose J. et al. Binding of a large chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan, versican, to L-selectin, P-selectin, and CD44. *J. Biol. Chem.* 2000;275:35448–35456.
23. Day A.J., Prestwich G.D. Hyaluronan-binding proteins: tying up the giant. *J. Biol. Chem.* 2002;277:4585–4588.
24. Turley E.A., Noble P.W., Bourguignon L.Y. Signaling properties of hyaluronan receptors. *J. Biol. Chem.* 2002;277:4589–4592.
25. Wight T.N. Provisional matrix: A role for versican and hyaluronan. *Matrix Biol.* 2017;60–61:38–56. DOI: 10.1016/j.matbio.2016.12.001. PMID: 27932299.
26. Carthy J.M., Boroomand S., McManus B.M. Versican and CD44 in in vitro valvular interstitial cell injury and repair. *Cardiovasc. Pathol.* 2012;21(2):74–82. DOI: 10.1016/j.carpath.2011.03.003.
27. Karangelis D.E., Kanakis I., Asimakopoulou A.P. et al. Glycosaminoglycans as key molecules in atherosclerosis: the role of versican and hyaluronan. *Curr. Med. Chem.* 2010;17(33):4018–4026.
28. Wight T.N., Kang I., Merrilees M.J. Versican and the control of inflammation. *Matrix Biol.* 2014;35:152–161. DOI: 10.1016/j.matbio.2014.01.015.
29. Kawashima H., Hirose M., Hirose J. et al. Binding of a large chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan, versican, to L-selectin, P-selectin, and CD44. *J. Biol. Chem.* 2000;275(45):35448–35456.
30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Громов А.Н. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018;10(2):38–44. [Gromova O.A., Torshin I. Yu., Leela A.M., Gromov A.N. Molecular mechanisms of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: the results of proteomic analysis. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2018;10(2):38–44 (in Russ.).]
31. Lo Y.L., Sung K.H., Chiu C.C., Wang L.F. Chemically conjugating polyethylenimine with chondroitin sulfate to promote CD44-mediated endocytosis for gene delivery. *Mol. Pharm.* 2013;10:664–676.
32. Kim M.M., Mendis E., Rajapakse N., Kim S.K. Glucosamine sulfate promotes osteoblastic differentiation of MG-63 cells via anti-inflammatory effect. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007;17(7):1938–1942.
33. Ohtani K., Egashira K., Nakano K. et al. Stent-based local delivery of nuclear factor-kappa B decoy attenuates in-stent restenosis in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation.* 2006;114(25):2773–2779.
34. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. и др. Систематический анализ исследований противоопухолевых эффектов хондропротекторов глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2019;4(1):4–10. [Gromova O.A., Torshin I. Yu., Leela A.M. et al. Systematic analysis of research on the antitumor effects of chondroprotectors glucosamine sulfate and chondroitin sulfate. *RMJ. Medical Review.* 2019;4(1):4–10 (in Russ.).]
35. Торшин И.Ю., Громова О.А., Наумов А.В., Лиля А.М. Хемотранскриптомный анализ молекулы глюкозамина сульфата в контексте постгеномной фармакологии. *PMЖ.* 2019;1(1):2–9. [Torshin I. Yu., Gromova O.A., Naumov A.V., Lila A.M. Chemotranscriptome analysis of the glucosamine sulfate molecule in the context of post-genomic pharmacology. *RMJ.* 2019;1(1):2–9 (in Russ.).]
36. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. и др. Хемореактомный анализ антиромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов. *Современная ревматология.* 2019;13(1):129–134. [Gromova O.A., Torshin I. Yu., Lila A.M. et al. Chemoreactomy analysis of the antithrombotic effects of glucosamine sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Modern rheumatology.* 2019;13(1):129–134 (in Russ.).]
37. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. и др. Дифференциальный хемореактомный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. *Современная ревматология.* 2018;12(2):36–43. [Gromova O.A., Torshin I. Yu., Leela A.M. et al. Differential chemoreactomy analysis of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic combinations. *Modern rheumatology.* 2018;12(2):36–43 (in Russ.).]
38. Charbonneau C., Gautrot J.E., Hebert M.J. et al. Chondroitin-4-sulfate: a bioactive macromolecule to foster vascular healing around stent-grafts after endovascular aneurysm repair. *Macromol. Biosci.* 2007;7(5):746–752. DOI: 10.1002/mabi.200700008.
39. Huang L.Y., Yang M.C., Tsou H.M., Liu T.Y. Hemocompatibility and anti-fouling behavior of multilayer biopolymers immobilized on gold-thiolized drug-eluting cardiovascular stents. *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* 2019;173:470–477. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.10.014.
40. Huang L.Y., Yang M.C. Surface immobilization of chondroitin 6-sulfate/heparin multilayer on stainless steel for developing drug-eluting coronary stents. *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* 2008;61(1):43–52. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2007.07.004.
41. Charbonneau C., Ruiz J.C., Lequoy P. et al. Chondroitin sulfate and epidermal growth factor immobilization after plasma polymerization: a versatile anti-apoptotic coating to promote healing around stent grafts. *Macromol. Biosci.* 2012;12(6):812–821. DOI: 10.1002/mabi.201100447.
42. Lequoy P., Savoji H., Saoudi B. et al. In Vitro and Pilot In Vivo Evaluation of a Bioactive Coating for Stent Grafts Based on Chondroitin Sulfate and Epidermal Growth Factor. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2016;27(5):753–760.e3. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.02.004.
43. Наумов А.В., Ткачева О.Н., Ховасова Н.О. Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2018;5:35–42. [Naumov A.V., Tkacheva O.N., Hovasova N.O. Exacerbations of chronic back pain in comorbid patients: long-term therapy. *RMJ. Medical Review.* 2018;5:35–42 (in Russ.).]
44. Сенькина Е.И., Козлов К.Л., Тишко В.В. и др. Роль васкулоэндотелиального фактора роста в развитии рестеноза в стенке. *Клиническая геронтология.* 2018;24(7–8):45–51. [Senkina E.I., Kozlov K.L., Tishko V.V. et al. The role of vascular endothelial growth factor in the development of restenosis in the stent. *Clinical gerontology.* 2018;24(7–8):45–51 (in Russ.).]
45. Сенькина Е.И., Козлов К.Л., Тишко В.В., Богомолов А.Н. Роль ангиогенеза в развитии рестеноза в стенке. *Клиническая патофизиология.* 2016;3–1 (22):22. [Senkina E.I., Kozlov K.L., Tishko V.V., Bogomolov A.N. The role of angiogenesis in the development of restenosis in the stent. *Clinical pathophysiology.* 2016;3–1 (22):22 (in Russ.).]
46. Jenei C., Balogh E., Szabó G.T. et al. Wall shear stress in the development of in-stent restenosis revisited. A critical review of clinical data on shear stress after intracoronary stent implantation. *Cardiol. J.* 2016;23(4):365–373. DOI: 10.5603/CJ.a2016.0047.