

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ В ХИРУРГИИ АОРТО-БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННОГО СЕГМЕНТОВ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

В.А. Лазаренко, Е.А. Бобровская, А.А. Петрова

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск
кафедра хирургических болезней ФПО

Аннотация. Изучены особенности функциональной активности эндотелия у пациентов облитерирующим атеросклерозом с поражением бедренно-подколенного ($n = 140$) и аорто-бедренного ($n = 97$) сегментов до и после реконструктивных вмешательств. Эндотелиальный статус оценивали в системном и местном кровотоке. Не выявлено различий в зависимости от уровня поражения по содержанию гомоцистеина и адгезионной формы эндотелиальной дисфункции. При проксимальном поражении отмечен значимо высокий уровень в системном и местном кровотоке окисленных ЛПНП и аннексина V и PAI-1 в системном кровотоке, при дистальном поражении – снижение t-PA в системном (15,8 %, $p = 0,013$) и местном (32,6 %, $p = 0,0005$) кровотоке. Установлено повышение протромботического потенциала при проведении дистальных артериальных реконструкций в системном кровотоке (7,7 %, $p = 0,009$) и ревазуляризованном сегменте (26,5 %, $p < 0,001$) и увеличение апоптоза в оперированной конечности (17,6 %, $p = 0,03$) по сравнению с проксимальными реконструкциями.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, аорто-бедренное шунтирование, бедренно-подколенное шунтирование, эндотелиальная дисфункция.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN SURGERY OF AORTO-FEMORO-POPLENOUS SEGMENTS OF ATHEROSCLEROTIC GENESIS

V.A. Lazarenko, E.A. Bobrovskaya, A.A. Petrova

FSBEI HE "Kursk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk
Department of surgical diseases FPO

Abstract. The features of endothelial functional activity in patients with obliterating atherosclerosis with lesions of the femoral-popliteal ($n = 140$) and aorto-femoral ($n = 97$) segments before and after reconstructive interventions were studied. Endothelial status was assessed in systemic and local blood flow. There were no differences depending on the level of lesion in the content of homocysteine and the adhesive form of endothelial dysfunction. In the case of proximal lesions observed significantly high levels in systemic and local blood flow oxidized LDL and annexin V, and PAI-1 in systemic blood, with the distal – lower t-PA in the system (of 15,8 %, $p = 0,013$) and local (32,6 %, $p = 0,0005$) the bloodstream). There was an increase in prothrombotic potential during distal arterial reconstructions in the systemic blood flow (7,7 %, $p = 0,009$) and revascularized segment (26,5 %, $p < 0,001$) and an increase in apoptosis in the operated limb (17,6 %, $p = 0,03$) compared to proximal reconstructions.

Keywords: arteriosclerosis obliterans, aorto-femoral bypass, femoral-popliteal bypass, endothelial dysfunction.

Успех ревазуляризирующих вмешательств зависит от многих факторов, прежде всего распространенности поражения артериального русла, включая состояния артерий притока и оттока, длину пораженного сегмента, степени ишемии, сопутствующих заболеваний, ассоциированных с ампутацией нижних конечностей и развитием «больших» сердечно-сосудистых осложнений, вида артериальной реконструкции [1, 3].

Вместе с тем остается актуальной необходимость проведения повторных операций вследствие возникновения тромботических и окклюзионно-стенотических

осложнений зоны артериальной реконструкции, частота которых в различных позициях отличается [1] и возрастает от проксимальных к дистальным артериальным сегментам. Отдаленные результаты бедренно-подколенного шунтирования признаются неудовлетворительными [1].

После аорто-бедренных реконструкций рестенозы возникают в области, как правило, дистального анастомоза [6]. В настоящее время отводится существенная роль эндотелиальной дисфункции, обуславливающей развитие неблагоприятных патогенетических

механизмов, в том числе и формирование рестеноза оперированных артерий [5, 7].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительная оценка особенностей функциональной активности эндотелия у пациентов облитерирующим атеросклерозом с окклюзионно-стенотическим поражением аорто-бедренного и бедренно-подколенного артериальных сегментов до и после проведения реконструктивных вмешательств.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 237 пациентов, мужского пола, с атеросклеротическим поражением аорто-бедренно-подколенного сегмента, которым выполнялись реконструктивные операции. В зависимости от уровня поражения и типа хирургического вмешательства больные были распределены на две группы исследования: I группу составили 140 пациентов, с дистальным уровнем поражения бедренно-подколенного артериального сегмента, которым было выполнено бедренно-подколенное шунтирование (БПШ), средний возраст ($58,64 \pm 7,73$) года, II группу – 97 пациентов, с проксимальным уровнем – поражением аорто-бедренного сегмента, которым выполнено аорто-бедренное шунтирование (АБШ), средний возраст ($56,82 \pm 6,69$) года. Показания и выбор метода хирургического вмешательства определялись согласно общепризнанным рекомендациям [4, 8]. В качестве трансплантата использовали политетрафторэтиленовые протезы. Средняя длительность заболевания составила у пациентов I группы исследования ($43,53 \pm 3,42$) месяцев, II группы – ($52,65 \pm 3,07$) месяцев.

Группы исследования были сопоставимы по полу, возрасту ($p = 0,061$), степени ишемии конечности ($p = 0,85$), длительности заболевания ($p = 0,06$) и характеру сопутствующей патологии. У пациентов в группах исследования доминировала гипертоническая болезнь (в I группе – 98 (70 %), во II – 71 (73,2 %), $p = 0,59$), ишемическая болезнь сердца (82 (58,6 %) и 53 (54,6 %) в I и II группах соответственно, $p = 0,55$) и хроническая обструктивная болезнь легких 24 (17,1 %) и 21 (21,6 %), $p = 0,39$ соответственно.

Критерии включения: пациенты мужского пола с наличием облитерирующего атеросклероза аорто-бедренно-подколенного сегмента, хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей II и Б-III степени по классификации R. Fontaine – А.В. Покровского.

В исследование не включали пациентов с наличием аутоиммунных заболеваний, острой и хронической патологией в стадии обострения, заболеваниями

печени, системы крови, сахарного диабета, онкологическими заболеваниями на момент обследования либо в анамнезе, декомпенсированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, дегенеративными заболеваниями нервной системы, а также пациентов, перенесших реконструктивные вмешательства коронарных и периферических артерий в анамнезе.

Все пациенты в послеоперационном периоде получали традиционную консервативную терапию [4]. Пациентам проводили общеклинические методы исследования, ультразвуковую диагностику аорты и магистральных артерий нижних конечностей до и после операции, аорто-артериографию нижних конечностей перед операцией.

Оценивали функциональное состояние эндотелия до и после хирургического вмешательства в системном и местном кровотоке. Забор крови проводился из локтевой вены и подкожной вены тыла стопы пораженной конечности каждого пациента утром натощак. Эндотелиальный статус исследовался по количественному определению гомоцистеина (ГЦ), окисленных липопротеинов низкой плотности (окисленных ЛПНП), молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (sVCAM-1), аннексина V, ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа (PAI-1) и тканевого активатора плазминогена (t-PA) в образцах крови пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов реактивов.

Статистический анализ результатов исследования выполняли с помощью стандартного набора офисных программ Statistica 10.0, Microsoft Office, Microsoft Excel. Характер распределения анализируемых параметров оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Для попарного сравнения двух групп нормально распределенных данных использовали парный или непарный критерий Стьюдента, при ненормальном распределении – критерий Манна – Уитни или Вилкоксона. Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние функциональной активности эндотелия до и после реваскуляризирующих операций представлено в табл.

При сравнительном анализе функциональной активности эндотелия исходно до операции не установлено значимых различий по уровню ГЦ между группами в системном ($p = 0,13$) и местном ($p = 0,09$) кровотоке. Также не выявлено значимых различий

содержания sVCAM-1 до операции между группами как в системном ($p = 0,61$), так и в местном ($p = 0,18$) кровотоке. Содержание окисленных ЛПНП во II группе было значимо выше, чем в I группе как в системном (5,5 %, $p < 0,001$), так и в местном (8,96 %, $p < 0,001$) кровотоке.

Сравнительный анализ содержания PAI-1 между группами до операции позволил выявить значимо высокие его значения в системном кровотоке II группы относительно I группы (16 %, $p < 0,001$), при этом в местном кровотоке значимой разницы между группами

не установлено ($p = 0,34$). Определялся низкий уровень t-PA в I группе в системном (15,8 %, $p = 0,013$) и, особенно, в местном (32,6 %, $p = 0,0005$) кровотоке по сравнению со II группой до операции. Такое снижение t-PA, возможно, объясняется тем, что, чем дистальнее уровень поражения (в I группе бедренно-подколенный сегмент), тем выраженнее нарушение фибринолитической функции эндотелия, по сравнению с проксимальной (аорто-бедренной) локализацией, где высокое содержание PAI-1 компенсируется высоким уровнем t-PA во II группе.

Состояние функциональной активности эндотелия до и после реваскуляризирующих операций в группах исследований

Показатели	Группы	До операции		После операции	
		системный кровоток	местный кровоток	системный кровоток	местный кровоток
ГЦ, мкмоль/л	I	17,43 ± 0,72	25,08 ± 1,64	16,34 ± 0,88	18,39 ± 1,13
	II	19,49 ± 1,27	29,23 ± 1,79	21,06 ± 2,19*	15,54 ± 0,35*
Окисленные ЛПНП, МЕд/л	I	91,56 ± 0,59	92,58 ± 0,85	72,71 ± 0,69	73,35 ± 0,69
	II	96,63 ± 0,29***	100,88 ± 0,31***	79,63 ± 0,49***	76,37 ± 0,53*
sVCAM-1, нг/мл	I	149,19 ± 7,71	211,39 ± 8,41	199,57 ± 6,18	321,81 ± 13,39
	II	155,09 ± 8,24	192,34 ± 12,09	168,77 ± 7,95*	319,38 ± 16,16
PAI-1, нг/мл	I	116,05 ± 2,17	122,93 ± 2,41	131,97 ± 2,81	138,95 ± 2,66
	II	134,61 ± 3,69***	126,76 ± 3,38	121,85 ± 2,32*	102,16 ± 2,79***
t-PA, нг/мл	I	3,58 ± 0,09	3,44 ± 0,14	4,82 ± 0,18	4,92 ± 0,17
	II	4,15 ± 0,24*	4,56 ± 0,33**	3,31 ± 0,19***	2,66 ± 0,11***
Аннексин V, нг/мл	I	0,77 ± 0,04	0,7 ± 0,04	1,38 ± 0,05	2,72 ± 0,17
	II	2,30 ± 0,25***	1,65 ± 0,10***	2,52 ± 0,15***	2,24 ± 0,11*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ при сравнении между группами.

Исходное высокое содержание аннексина V во II группе, превышающее значения I группы как в системном (197,1 %, $p < 0,0001$), так и в местном (135,1 %, $p < 0,0001$) кровотоке, возможно, связано с распространенным характером поражения артериального русла или с разрушением бляшки и ее эрозией [9].

Проведение реконструктивных операций сопровождалось подъемом sVCAM-1, уровень которого в системном кровотоке II группы был значимо меньше, чем в I группе (15,4 %, $p = 0,002$), в то время как в оперированной конечности значимых различий по содержанию sVCAM-1 между группами не выявлено ($p = 0,91$). Изменения окисленных ЛПНП не определялись оперативным вмешательством и носили ту же тенденцию, как и до операции, характеризуясь высоким уровнем во II группе по сравнению с I группой (9,5 %, $p < 0,001$ и 4,1 %, $p < 0,001$ в системном и местном кровотоке соответственно).

Проведение реваскуляризирующих вмешательств у пациентов I группы характеризовалось повышением

протромботического потенциала с увеличением уровня PAI-1 как в системном, так и местном кровотоке. При сравнительном анализе в послеоперационном периоде II группы значения PAI-1 были меньше, чем в I группе, как в системном (7,7 %, $p = 0,009$), так и в местном (26,5 %, $p < 0,001$) кровотоке, как и значения t-PA (31,4 %, $p < 0,001$ и 45,9 %, $p < 0,001$ соответственно). Несмотря на более низкое содержание t-PA после реконструктивных вмешательств во II группе определялся и низкий уровень PAI-1, что, вероятно, в некотором отношении способствует балансу гемостаза.

Послеоперационная концентрация аннексина V в системном кровотоке характеризовалась той же направленностью – значимо большим уровнем во II группе (82,9 %, $p < 0,0001$). Поскольку в этой группе пациентов его уровень был исходно выше, что не позволяет однозначно интерпретировать данные изменения за счет оперативного вмешательства, однако содержание аннексина V в оперированной конечности было значимо больше в местном кровотоке после

операции в I группе по сравнению со II группой (17,6 %, $p = 0,03$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования показали, что у пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением аорто-бедренно-подколенного артериального сегментов имелась эндотелиальная дисфункция, характерная для пациентов с облитерирующим атеросклерозом.

При сравнительном анализе в зависимости от уровня поражения отмечено, что у пациентов с проксимальным и дистальным уровнем атеросклеротического поражения не установлено различий функциональной активности эндотелия по факторам повреждения эндотелия (содержанию гомоцистеина), адгезионной форме эндотелиальной дисфункции (содержанию sVCAM-1). При проксимальном поражении (аорто-бедренного сегмента) выше уровень окисленных ЛПНП и маркеров апоптоза (аннексина V) как в системном, так и местном кровотоке, и PAI-1 только в системном кровотоке, что говорит о распространенном характере поражения, а при дистальном – выраженнее нарушение фибринолитической функции эндотелия со снижением t-PA (в системном (15,8 %, $p = 0,013$) и, особенно, в местном (32,6 %, $p = 0,0005$) кровотоке по сравнению с проксимальным).

Функциональная активность эндотелия у пациентов с дистальным уровнем поражения более чувствительна на реваскуляризацию по сравнению с проксимальным. Проведение дистальных артериальных реконструкций в объеме бедренно-подколенного шунтирования характеризовалось значимым изменением фибринолитической функции эндотелия в виде повышения протромботического потенциала и в системном кровотоке и, особенно, в реваскуляризованном артериальном сегменте и увеличением апоптоза в оперированной конечности (17,6 %, $p = 0,03$) по сравнению с проксимальными реконструкциями.

Таким образом, при проведении бедренно-подколенных реконструкций необходим детальный мониторинг состояния активности эндотелия и проведение персонализированной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гавриленко А.В., Котов А.Э., Лепшоков М.К., Мамедова Н.М. Значение глубокой артерии бедра при повторных реконструкциях // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 98–106.
2. Генкель В.В., Шапошник И.И. Прогностическая значимость различных маркеров атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей у пациентов высокого

и очень высокого кардиоваскулярного риска // *Российский кардиологический журнал*. – 2019. – № 24 (5). – С. 14–19.

3. Казаков Ю.И., Лукин И.Б., Соколова Н.Ю. и др. Исходы реваскуляризирующих операций на артериях нижних конечностей у больных с критической ишемией и мультифокальным атеросклерозом // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 114–120.

4. Клинические рекомендации «Заболевания артерий нижних конечностей». – М., 2016. – 94 с.

5. Крюков Е.В., Паневин Т.С. Антитромбогенная активность сосудистой стенки в период пери- и постменопаузы у женщин с климактерической миокардиодистрофией // *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. – 2020. – Т. 15, № 2. – С. 67–70.

6. Покровский А.В., Головюк А.Л. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 г. // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 2–46.

7. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., Черняго Т.Ю. Эндотелиальный гликокаликс в обеспечении функции сердечно-сосудистой системы // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 107–112.

8. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., et al. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 45, Suppl. – P. S5–67.

9. Quilici J., Banzet N., Paule P., et al. Circulating endothelial cell count as a diagnostic marker for non-ST-elevation acute coronary syndromes // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, Iss. 12 – P. 1586–1591.

10. Santoro L., Flex A., Nesci A., et al. Association between peripheral arterial disease and cardiovascular risk factors: role of ultrasonography versus ankle-brachial index // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2018. – Vol. 22, no. 10. – P. 3160–3165.

REFERENCES

1. Gavrilenko A.V., Kotov A.E., Lepshokov M.K., Mamedova N.M. Znacheniye glubokoy arterii bedra pri povtornykh rekonstruktsiyakh [Significance of the deep femoral artery in repeated reconstructions]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya* [Angiology and Vascular Surgery], 2020, no. 26 (4), pp. 98–106. (In Russ.; abstr. in Engl.).
2. Genkel V.V., Shaposhnik I.I. Prognosticheskaya znachimost razlichnykh markerov ateroskleroticheskogo porazheniya arteriy nizhnikh konechnostey u patsiyentov vysokogo i ochen vysokogo kardiovaskulyarnogo riska [The prognostic value of various markers of lower limb atherosclerotic lesions in patients with high and very high cardiovascular risk]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Cardiology], 2019, no. 24 (5), pp. 14–19. (In Russ.; abstr. in Engl.).
3. Kazakov Yu.I., Lukin I.B., Sokolova N.Yu., et al. Iskhody revaskulyariziruyushchikh operatsiy na arteriyakh nizhnikh konechnostey u bolnykh s kriticheskoy ishemiyey i multifokalnym aterosklerozom [Outcomes of revascularization operations on lower limb arteries in patients with critical ischemia and multifocal atherosclerosis]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* [Angiology and vascular surgery], 2019, no. 25 (3), pp. 114–120. (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Klinicheskiye rekomendatsii «Zabolevaniya arteriy nizhnikh konechnostey» [Clinical recommendations «Diseases of the arteries of the lower extremities»]. Moscow, 2016. 94 p. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Kryukov E.V., Panevin T.S. Antitrombogennaya aktivnost sosudistoy stenki v period peri- i postmenopauzy u zhenshchin s klimaktericheskoy miokardiodistrofiyey [Antithrombogenic vessel wall activity in women with climacteric myocardiodystrophy during the period of peri- and postmenopause]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova* [Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center], 2020, no. 15 (2), pp. 67–70. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Pokrovsky A.V., Golovyuk A.L. Sostojanie sosudistoj hirurgii v Rossijskoj Federacii v 2018 g [The state of vascular surgery in the Russian Federation in 2018]. *Angiologija i sosudistaja hirurgija* [Angiology and Vascular Surgery], 2019, no. 25 (2), pp. 2–46. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Shevchenko Yu.L., Stoyko Yu.M., Gudymovich V.G., Chernyago T.Yu. Endotelialnyy glikokaliks v obespechenii funktsii serdechno-sosudistoy sistemy [Endothelial glycocalyx in ensuring the functioning of the cardiovascular system]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova* [Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center], 2020, no. 15 (1), pp. 107–112. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., et al. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.*, 2007, no. 45, Suppl, pp. S5–67.

9. Quilici J., Banzet N., Paule P., et al. Circulating endothelial cell count as a diagnostic marker for non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation*, 2004, no. 110 (12), pp. 1586–1591.

10. Santoro L., Flex A., Nesci A., et al. Association between peripheral arterial disease and cardiovascular risk factors: role of ultrasonography versus ankle-brachial index. *Eur Rev Med PharmacolSci*, 2018, no. 22 (10), pp. 3160–3165.

Контактная информация

Бобровская Елена Анатольевна – д. м. н., доцент, доцент кафедры хирургических болезней ФПО, Курский государственный медицинский университет, e-mail: ea-bobrovskaya@yandex.ru