

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МАРКЕРОВ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

В. А. Лазаренко, Е. А. Бобровская, А. В. Мезенцева

*Курский государственный медицинский университет,
кафедра хирургических болезней ФПО*

Проведен корреляционный анализ между маркерами провоспалительной активации (гомоцистеин, окисленные липопротеины низкой плотности, sVCAM-1, Аннексин V) и фибринолитической активности (PAI-1, t-PA) у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей до и после оперативных вмешательств. Выявлены корреляционные взаимосвязи между концентрацией провоспалительных маркеров и повышением протромботического потенциала на системном уровне и в пораженной конечности, которые оставались значимыми даже после проведения реконструктивной операции.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, реконструктивные операции, эндотелиальная дисфункция, маркеры воспаления и фибринолиза.

CORRELATION BETWEEN PROINFLAMMATORY MARKERS OF ENDOTHELIAL ACTIVATION AND FIBRINOLYSIS SYSTEMS IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS OBLITERANS OF LOWER LIMBS BEFORE AND AFTER SURGERY

V. A. Lazarenko, E. A. Bobrovskaya, A. V. Mezentseva

Kursk State Medical University, Department of surgical diseases of the Faculty of Postgraduate Education

The analysis the correlation between proinflammatory activation markers (homocysteine, oxidized lipoprotein of low density, sVCAM-1, Annexin V) and fibrinolytic activity (PAI-1, t-PA) was conducted in patients with arteriosclerosis obliterans of the lower extremities before and after surgery. The revealed correlations between inflammatory marker concentration and increased prothrombotic capacity at the systemic level and in the affected limb remained significant even after reconstructive surgery.

Key words: atherosclerosis obliterans, reconstructive surgery, endothelial dysfunction, markers of inflammation and fibrinolysis.

Несмотря на благоприятные результаты реконструктивных вмешательств на аорте и артериях нижних конечностей, развитие тромботического процесса в реконструированных артериях и шунтах остается актуальной проблемой ангиохирургии [4]. В научной литературе активно обсуждается патогенетическая значимость воспалительных механизмов в развитии тромботической окклюзии зоны артериальной реконструкции [5]. Провоспалительная активация рассматривается как один из факторов риска формирования и прогрессирования атеросклероза, а также развития тромботических событий [3]. Артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, инсулинорезистентность, метаболический синдром являются индукторами воспалительного процесса, способствуя повреждению клеток эндотелия, воспалению с последующей активацией свертывающего каскада [8]. В последнее время большое внимание уделяется функциональному состоянию эндотелия, продуцирующего биологически активные факторы, ответственные за гомеостаз, фибринолиз, сосудистый тонус, проницаемость сосудов [2]. К наиболее важным маркерам провоспалительной активации относят VCAM-1, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-18, ИЛ-6, металлопротеиназы, С-реактивный протеин, продукты тромбоцитарной активации

(солюбилизированные лиганды (CD40L), миелоидзависимый протеин 8/14), фибриноген, окисленные липопротеины низкой плотности [3, 7, 9, 10]. По мнению В. А. Визир, А. Е. Березина, провоспалительная активация является фактором, приводящим к дисбалансу между тромбозом и фибринолизом при формировании нестабильной атеросклеротической бляшки, уровень провоспалительных цитокинов коррелирует с величиной тромбогенного потенциала плазмы крови [3]. Исследованиями Morishige K., et al. показано, что локальная избыточная продукция металлопротеиназы-9 способствует развитию интраваскулярного тромбоза в результате высвобождения тканевого фактора свертывания [11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить взаимоотношения маркеров провоспалительной активации эндотелия и фибринолитической активности у больных облитерирующим атеросклерозом при операциях на аорте и артериях нижних конечностей.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 68 больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, средний

возраст ($57,9 \pm 0,88$) лет, со IIБ—III степенью хронической артериальной недостаточности по классификации R. Fontaine — А. В. Покровского. Пациенты были распределены на три группы в зависимости от объема хирургического вмешательства: 1-й группе больных выполнено бедренно-подколенное шунтирование (БПШ) ($n = 32$), 2-й — аорто-бедренное шунтирование (АБШ) ($n = 20$), 3-й — рентгенэндоваскулярная ангиопластика и стентирование подвздошных артерий ($n = 16$).

В качестве маркеров провоспалительной активации определяли концентрации гомоцистеина, окисленных липопротеинов низкой плотности (окисленных ЛПНП), молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1), Аннексина V в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов («eBioscience», Австрия; MercodiaOxidized LDD ELISA, Mercodia AB, Австрия). Активность фибринолитической системы оценивали по количественному определению ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа (PAI-1) и тканевого активатора плазминогена (t-PA) в образцах крови методом иммуноферментного анализа наборами реактивов «Technoclone» (Австрия). Кровь для исследования системной концентрации маркеров забирали из локтевой вены, для диагностики местной концентрации — из подкожной вены тыла стопы пораженной конечности после получения письменного информированного согласия каждого пациента утром натощак до операции и на 5-е сутки послеоперационного периода.

Статистический анализ результатов исследования выполняли с помощью стандартного набора офисных программ. Применялись методы описательной статистики, параметрического корреляционного анализа, включающего определение коэффициентов корреляции с поправкой Р. Фишера z. Значимость показателей p

оценивали путем вычисления критериев t и tz и сравнения их значений с контрольными точками tst. Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе больных облитерирующим атеросклерозом, с поражением бедренно-подколенного артериального сегмента, исходно до операции выявлены прямые корреляционные взаимосвязи, статистически значимые между содержанием PAI-1 и гомоцистеином ($r = 0,68$, $p < 0,001$), PAI-1 и уровнем окисленных ЛПНП ($r = 0,61$, $p < 0,001$), PAI-1 и sVCAM ($r = 0,42$, $p < 0,05$) и отрицательные между PAI-1 и Аннексином V ($r = -0,53$, $p < 0,05$) в системном кровотоке, а также между PAI-1 и уровнем гомоцистеина ($r = 0,49$, $p < 0,001$), PAI-1 и sVCAM ($r = 0,44$, $p < 0,01$) PAI-1 и Аннексином V в местном кровотоке (табл. 1). У пациентов после проведения реконструктивного вмешательства в объеме бедренно-подколенного шунтирования установлена прямая статистически значимая корреляция между гомоцистеином и PAI-1 в системном кровотоке ($r = 0,69$, $p < 0,001$) и уровнем sVCAM и PAI-1 в оперированной конечности ($r = 0,51$, $p < 0,01$).

Во второй группе больных с окклюзионно-стенотическим поражением подвздошного сегмента, которым предполагалось выполнение аорто-бедренного шунтирования, исходно в дооперационном периоде в системном кровотоке была выявлена статистически значимая прямая корреляционная взаимосвязь между Аннексином V и PAI-1 ($r = 0,49$, $p < 0,05$) и обратная корреляционная взаимосвязь между sVCAM и уровнем PAI-1 ($r = -0,59$, $p < 0,01$). Однотипная по направленности корреляционная зависимость между уровнем sVCAM

Таблица 1

Корреляционные взаимосвязи между маркерами провоспалительной активации и концентрацией ингибитора тканевого активатора плазминогена (PAI-1)

Маркеры	PAI-1	PAI-1 до операции		PAI-1 после операции	
		системный кровоток	местный кровоток	системный кровоток	местный кровоток
1-я группа БПШ					
Гомоцистеин		$r = 0,68$	$r = 0,49$	$r = 0,69$	$r = 0,27$
Ок. ЛПНП		$r = 0,61$	$r = 0,16$	$r = 0,119$	$r = 0,22$
sVCAM		$r = 0,42$	$r = 0,44$	$r = 0,01$	$r = 0,51$
Аннексин V		$r = -0,53$	$r = -0,66$	$r = -0,37$	$r = 0,06$
2-я группа АБШ					
Гомоцистеин		$r = -0,23$	$r = -0,25$	$r = -0,27$	$r = 0,07$
Ок. ЛПНП		$r = 0,04$	$r = 0,22$	$r = 0,42$	$r = 0,07$
sVCAM		$r = -0,59$	$r = -0,21$	$r = -0,44$	$r = -0,28$
Аннексин V		$r = 0,49$	$r = 0,09$	$r = 0,02$	$r = 0,02$
3-я группа РЭД и Стентирование подвздошных артерий					
Гомоцистеин		$r = 0,10$	$r = 0,6$	$r = 0,15$	$r = -0,15$
Ок. ЛПНП		$r = 0,28$	$r = 0,01$	$r = 0,36$	$r = 0,40$
sVCAM		$r = -0,26$	$r = 0,19$	$r = -0,25$	$r = -0,45$
Аннексин V		$r = -0,19$	$r = -0,27$	$r = 0,18$	$r = -0,33$

* $p < 0,001$, ** $p < 0,05$, *** $p < 0,01$.

и PAI-1 сохранялась в системном кровотоке и в послеоперационном периоде ($r = -0,44, p \leq 0,05$).

В третьей группе больных, которым предполагалось выполнение эндоваскулярного вмешательства на аорто-подвздошном сегменте, наиболее значимые корреляционные взаимосвязи отмечены между исходным дооперационным уровнем гомоцистеина и PAI-1 ($r = 0,60, p < 0,05$) в пораженной конечности.

Проведенные исследования показывают, что избыточная продукция факторов провоспалительной активации эндотелия приводит к нарушению его фибринолитической активности и избыточной продукции ингибитора тканевого активатора плазминогена, играющего важную роль в развитии тромбоза, на что указывали прямые корреляционные взаимосвязи между уровнем гомоцистеина, окисленными ЛПНП, молекулами адгезии сосудистого эндотелия и PAI-1. Полученные взаимосвязи отражали негативное влияние провоспалительных маркеров на фибринолитическую активность эндотелия как на системном уровне, так и в пораженной конечности у больных облитерирующим атеросклерозом и оставались значимыми даже после проведения реконструктивного вмешательства.

Проведенный корреляционный анализ между маркерами провоспалительной активации и содержанием тканевого активатора плазминогена показал, что у больных первой группы выявлена прямая взаимосвязь между содержанием Аннексина V и t-PA ($r = 0,55, p < 0,001$) в системном кровотоке и слабая статистически незначимая корреляция в местном кровотоке ($r = 0,32, p > 0,05$), а также отрицательная между t-PA и гомоцистеином, t-PA и окисленными ЛПНП (табл. 2). В послеоперационном периоде у пациентов регистрировалась корреляция уровней окисленных ЛПНП и t-PA ($r = 0,57, p < 0,001$).

Во второй группе пациентов значимая корреляционная связь зарегистрирована до операции между t-PA

и Аннексином V ($r = 0,65, p < 0,01$) в системном кровотоке и между t-PA и гомоцистеином и ($r = 0,44, p < 0,05$) в местном кровотоке и обратная корреляционная связь между sVCAM и t-PA ($r = -0,56, p < 0,01$) в системном кровотоке, которая сохранялась и в послеоперационном периоде ($r = -0,44, p < 0,05$).

У пациентов третьей группы до операции в системном кровотоке отмечалась статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь между содержанием Аннексина V и t-PA ($r = -0,57, p < 0,05$) и положительная между окисленными ЛПНП и t-PA ($r = 0,33, p > 0,05$), статистически не значимая, а также между sVCAM и t-PA ($r = 0,42, p > 0,05$) в местном кровотоке, которая также не достигла статистической значимости. В послеоперационном периоде в этой группе больных не было отмечено достоверных корреляционных показателей.

По данным литературы процесс воспаления тесно связан с дисфункцией эндотелия, нестабильностью атеросклеротической бляшки, изменениями в системе гемостаза [1, 6]. Полученные корреляционные взаимоотношения маркеров провоспалительной активации и системы фибринолиза у больных облитерирующим атеросклерозом в системном кровотоке и оперированной конечности указывают на сопряженность процессов эндотелиальной дисфункции на локальном и системном уровне.

Вместе с тем, мы разделяем мнение исследователей о сложном и многогранном взаимном влиянии различных компонентов реакции воспаления и функционального состояния эндотелия, требующего дальнейшего изучения [6]. Персистирующая провоспалительная активация является предиктором развития тромботических событий у пациентов облитерирующим атеросклерозом вне зависимости от вида оперативного

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи между маркерами провоспалительной активации и концентрацией тканевого активатора плазминогена (t-PA)

Маркеры \ t-PA	t-PA до операции		t-PA после операции	
	системный кровоток	местный кровоток	системный кровоток	местный кровоток
1-я группа БПШ				
Гомоцистеин	$r = -0,23$	$r = -0,166$	$r = 0,217$	$r = 0,093$
Ок. ЛПНП	$r = -0,20$	$r = 0,1116$	$r = 0,122$	$r = 0,57$
sVCAM	$r = 0,0447$	$r = 0,1356$	$r = 0,2069$	$r = 0,167$
Аннексин V	$r = 0,55$	$r = 0,32$	$r = -0,202$	$r = 0,116$
2-я группа АБШ				
Гомоцистеин	$r = -0,15$	$r = 0,44$	$r = -0,27$	$r = 0,07$
Ок. ЛПНП	$r = -0,08$	$r = 0,002$	$r = 0,42$	$r = 0,07$
sVCAM	$r = -0,56$	$r = -0,05$	$r = -0,44$	$r = -0,28$
Аннексин V	$r = 0,65$	$r = 0,1$	$r = 0,02$	$r = 0,02$
3-я группа РЭД и Стентирование подвздошных артерий				
Гомоцистеин	$r = 0,21$	$r = 0,24$	$r = -0,20$	$r = 0,06$
Ок. ЛПНП	$r = 0,33$	$r = -0,23$	$r = -0,02$	$r = 0,08$
sVCAM	$r = 0,007$	$r = 0,42$	$r = -0,13$	$r = 0,22$
Аннексин V	$r = -0,57$	$r = -0,012$	$r = 0,14$	$r = -0,35$

* $p < 0,001$, ** $p < 0,05$, *** $p < 0,01$.

лечения, а ее маркеры, ассоциированные с фибринолитической активностью, могут быть использованы в качестве предикторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выявлены прямые корреляционные взаимосвязи между концентрацией провоспалительных маркеров и повышением уровня PAI-1 как в системном, так и местном кровотоке.

2. Проведение реконструктивной операции обуславливает сохраняющуюся корреляционную связь провоспалительных маркеров и повышение протромботического потенциала.

3. Динамический мониторинг маркеров провоспалительной активации и уровня PAI-1 и t-PA в пред- и послеоперационном периоде и их коррекция необходимы для снижения риска развития тромботических осложнений зоны артериальной реконструкции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимцева Е. А., Котовщикова Е. Ф. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов // *Фундаментальные исследования*. — 2012. — № 8—2. — С. 271—273.

2. Васина Л. В. Механизмы дисфункции эндотелия при остром коронарном синдроме: автореферат. дис. ... д. м. н. — СПб., 2008. — 25 с.

3. Визир В. А., Березин А. Е. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска // *Врачу-практику*. — 2010. — № 2 (76). III-IV. — С. 1—11.

4. Кузнецов М. Р., Кошкин В. М., Каралкин А. В. Ранние реокклюзии у больных облитерирующим атеросклерозом / Под ред. академика В. С. Савельева. — Ярославль: Нюанс, 2007. — 176 с.

5. Полянцев А. А., Мозговой П. В., Фролов Д. В. и др. Оценка прогностической значимости морфометрических параметров воспаления сосудистой стенки в отношении отдаленных результатов реконструктивных операций в аортоподвздошной зоне // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2011. — Т. 17, № 1. — С. 42—45.

6. Юнонин И. Е., Бутусова С. В., Шилкина Н. П. Маркеры активации эндотелия при системной красной волчанке // *Цитокины и воспаление*. — 2011. — Т. 10. — № 1. — С. 9—12.

7. Healy A. M., Pickard M. D., Pradhan A. D., et al. Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related protein-14 as a novel determinant of cardiovascular events // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113 (19). — P. 2278—2284.

8. Jackson S. P., Nesbitt W. S., Kulkarni S. Signaling events underlying thrombus formation // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — № 1. — P. 1602—1612.

9. Kawakami A., Aikawa M., Alcaide P., et al. Apolipoprotein CIII induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells and increases adhesion of monocytic cells // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114 (7). — P. 681—687.

10. Miller Y. I., Chang M. K., Binder C. J., et al. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2003. — Vol. 14 (5). — P. 437—445.

11. Morishige K., Shimokawa H., Matsumoto Y., et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-9 promotes intravascular thrombus formation in porcine coronary arteries in vivo // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — Vol. 57(2). — P. 572—585.

Контактная информация

Бобровская Елена Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней ФПО, Курский государственный медицинский университет, e-mail: eabobrovskaya@yandex.ru