

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНГИОПЛАСТИКИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ, КОРРЕКЦИЯ ФАКТОРОВ ФОРМИРОВАНИЯ РЕСТЕНОЗА

[Д.Д. Арзамасцев](#)

КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул)

В статье приводятся результаты обследования 128-ми больных атеросклерозом нижних конечностей, которым проводилась баллонная ангиопластика. Определялся уровень маркёров воспаления: высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6, маркёров повреждения эндотелия: эндотелина-1, фактора Виллебранда и гомоцистеина в сыворотке крови в дооперационном периоде, спустя трое суток и 12 месяцев после ангиопластики. Сделаны выводы о наличии у больных сосудистой воспалительной реакции, её связи с гипергомоцистеинемией и степенью ишемии нижних конечностей, а также зависимости частоты возникновения рестенозов от сосудистого воспаления и исходной ишемии нижних конечностей. На основе выполненных исследований разработана схема профилактики формирования рестеноза после проведения ангиопластики артерий нижних конечностей.

Ключевые слова: атеросклероз, гомоцистеин, воспаление, рестеноз.

Арзамасцев Денис Дмитриевич — заведующий отделением эндоваскулярной хирургии КГБУЗ «Краевая клиническая больница», e-mail: floyd-76@mail.ru

В современной литературе активно обсуждается вопрос участия сосудисто-воспалительной реакции в патогенезе атеросклероза нижних конечностей (АНК) [1]. Однако остаются до конца неясными причины формирования сосудистого воспаления, но наиболее важная роль в этом процессе отводится дисфункции эндотелия [2]. По данным ряда авторов, важным фактором повреждения эндотелия является гипергомоцистеинемия (ГГЦ) [3]. Несмотря на значительные успехи хирургического лечения атеросклероза нижних конечностей с применением методов эндоваскулярной хирургии, остаётся не решённой проблема рестенозирования [4], в которой воспаление и эндотелиальная дисфункция играют одну из важных ролей [5]. Кроме того, в настоящее время активно обсуждается вопрос положительного влияния фолатной терапии на ГГЦ, как фактора риска развития атеротромботических осложнений [6].

Исходя из вышеизложенного, основной целью данного исследования явилось определение эффективности ангиопластики артерий нижних конечностей путем изучения и коррекции факторов, влияющих на формирование рестеноза.

Материал и методы исследования. Было обследовано 128 больных АНК, которым была выполнена ангиопластика. Всем больным в динамике (в первые трое суток и спустя 12 месяцев после операции) проведены: ангиография артерий нижних конечностей (н/к), дуплексное сканирование аорты и ее ветвей, ультразвуковая доплерография артерий н/к. Среди лабораторных методов исследования определяли концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), эндотелина-1 (ЭТ-1), фактора Виллебранда (ФВ) и уровня гомоцистеина (ГЦ) с учётом локализации стеноза и степени ишемии нижних конечностей. Для контроля использовали данные, полученные при обследовании специально отобранной группы доноров (48 человек): концентрация вчСРБ — $3,5 \pm 0,37$ мг/л, ИЛ-6 — $1,85 \pm 0,19$ пг/мл, ЭТ-1 — $0,26 \pm 0,03$ нг/мл, фактора Виллебранда — $84,8 \pm 21,43$ %, уровень ГЦ в крови $9,6 \pm 0,42$ мкмоль/л. Статистическую обработку производили по стандартной программе с вычислением достоверности различий по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали различия $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Исходный фон: у обследованных больных АНК имела эндотелиальная дисфункция, что подтверждалось повышенной концентрацией ЭТ-1 в сыворотке крови больных в 4,7 раза ($p < 0,01$). Кроме того, выявлено хроническое сосудистое воспаление, что подтверждалось повышенной концентрацией в крови маркеров воспаления: вчСРБ в 3,3 раза ($p < 0,05$) и ИЛ-6 — в 4,2 раза ($p < 0,001$). При этом отмечалась исходная гипергомоцистеинемия (ГГЦ), в среднем $16,8 \pm 2,12$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

При изучении роли ГГЦ в формировании сосудистого воспаления с учетом степени ишемии выявлено, что у 70 % больных отмечена ГГЦ. При этом наиболее выраженная реакция наблюдалась у пациентов со значениями ГЦ $> 20,1$ мкмоль/л. У этих больных выявлялись также и более высокие значения вчСРБ, ИЛ-6 и ЭТ-1 ($p < 0,001$). При оценке связи между уровнем ГЦ и степенью ишемии нижних конечностей у больных АНК с IV степенью ишемии выявляются более высокие значения ГЦ в сыворотке ($p < 0,05$).

В раннем послеоперационном периоде (в первые трое суток) отмечено, что у всех 128-ми больных была достигнута существенная коррекция гемодинамически значимых стенозов артерий, однако отмечены признаки обострения хронического сосудистого воспаления в виде повышения концентрации в крови маркеров воспаления (вчСРБ, ИЛ-6) и маркера повреждения эндотелия (ЭТ-1) ($p < 0,02$). В то же время уровень концентрации ГЦ менялся статистически незначимо: $18,2 \pm 1,75$ мкмоль/л по сравнению с контролем ($p > 0,05$). Кроме того, следует отметить, что у пациентов с IV степенью ишемии и уровнем ГГЦ выше $20,1$ мкмоль/л, концентрации вчСРБ, ИЛ-6 и ЭТ-1 оказались выше, чем у больных со II и III степенью ишемии и уровнем ГГЦ от $11,1$ до $20,0$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Таким образом, в первые трое суток после выполнения баллонной ангиопластики отмечались признаки обострения хронического сосудистого воспаления, что подтверждалось повышенным уровнем как провоспалительных медиаторов, так и маркеров повреждения эндотелия; выраженность обострения сосудистой воспалительной реакции напрямую зависела от исходного уровня ГЦ в крови и степени ишемии нижних конечностей.

Спустя 12 месяцев после ангиопластики среди обследованных пациентов было выделено 2 группы, каждая из которых в свою очередь разделялась на 2 подгруппы.

Первая группа — пациенты после ангиопластики подвздошных артерий:

1.1. Пациенты, у которых развился гемодинамически значимый рестеноз (25 больных — 34 %); из них у 16-ти пациентов рестеноз составил $68 \pm 5,62$ %, у шести — $79 \pm 4,21$ % и у трех — $91 \pm 6,73$ %. Суммарная степень рестеноза — $73 \pm 5,42$ %, процент потери просвета артерий — $58,3 \pm 4,29$ %, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) снизился на $0,4 \pm 0,15$.

1.2. Пациенты без гемодинамически значимого рестеноза (49 больных — 66 %); в этой подгруппе: у 23-х пациентов рестеноз составил $15 \pm 4,82$ %, у 14-ти — $26 \pm 5,68$ %, у семи — $39 \pm 6,71$ % и у пяти — $51 \pm 4,27$ %. Суммарная степень рестеноза составила $31 \pm 4,76$ %.

Вторая группа — пациенты после ангиопластики бедренных и подколенных артерий:

2.1. Пациенты, у которых развился гемодинамически значимый рестеноз (25 больных — 46 %); из этой подгруппы: у 11-ти пациентов рестеноз составил $67 \pm 6,23$ %, у пяти — $81 \pm 5,31$ % и у девяти — $92 \pm 4,72$ %. Суммарная степень рестеноза составила $79 \pm 4,38$ %, Средний процент потери просвета артерий — $65,2 \pm 5,14$ %, ЛПИ снизился на $0,3 \pm 0,12$.

2.2. Пациенты без гемодинамически значимого рестеноза (29 больных — 54 %); в этой подгруппе: у восьми пациентов рестеноз составил $16 \pm 3,71$ %, у 11-ти — $28 \pm 4,68$ %, у шести — $41 \pm 6,22$ % и у четырех — $52 \pm 4,34$ %. Суммарная степень рестеноза по данной подгруппе составила $33 \pm 3,59$ %.

В послеоперационном периоде, очевидно, идёт затихание сосудистой воспалительной реакции, что выражалось в снижении показателей (вчСРБ, ИЛ-6, ЭТ-1, ФВ). При этом достоверное снижение отмечено только у больных без гемодинамически значимых рестенозов. В частности, концентрация вчСРБ снизилась в среднем в 1,8 раза ($p < 0,05$), ИЛ-6 в 1,6 раза ($p < 0,05$), ЭТ-1 в 2 раза ($p < 0,05$).

Оценка связи сосудистой воспалительной реакции в отдалённом периоде с исходной степенью ишемии нижних конечностей показала постепенное снижение уровней исследуемых маркеров воспаления и повреждения эндотелия. Однако достоверное снижение показателей наблюдается лишь у пациентов с исходной II и III степенью ишемии. В частности, концентрация вчСРБ в этих подгруппах снизилась в среднем в 1,7 раза ($p < 0,05$), ИЛ-6 в 1,6 раза ($p < 0,05$), ЭТ-1 в 1,8 раза ($p < 0,05$). У больных с IV степенью ишемии снижение указанных показателей было недостоверным ($p > 0,05$).

Таким образом, в отдалённом периоде после ангиопластики имеются признаки затихания сосудистого воспаления, что подтверждается снижением содержания в крови маркеров воспаления и повреждения эндотелия. Однако у пациентов с декомпенсированной исходной ишемией (IV степень) выявляются более высокие уровни вчСРБ, ИЛ-6 и ЭТ-1. Учитывая эти данные, оценка связи исходной ГГЦ с интенсивностью сосудистой воспалительной реакции у больных АНК спустя 12 месяцев после ангиопластики показала, что у больных с высокой ГГЦ ($\geq 15,1$ мкмоль/л) выявлено менее выраженное снижение уровня ЭТ-1, ИЛ-6 и вчСРБ в сыворотке крови по сравнению с данными раннего послеоперационного периода ($p > 0,05$). У больных с исходным уровнем ГГЦ до 11,0 мкмоль/л и от 11,1 до 15,0 мкмоль/л исследуемые показатели снижались более активно ($p < 0,05$).

Для определения эффективности фолатной терапии при сосудистом воспалении, эндотелиальной дисфункции проведены рандомизированные исследования. Для этого среди пациентов с исходно повышенным уровнем ГЦ в сыворотке крови выделены 2 равные группы А и Б (по 31-му пациенту в каждой) со средней исходной

концентрацией ГЦ равной 17,8 мкмоль/л. Пациенты группы А в послеоперационном периоде в составе комплексной терапии принимали витаминный комплекс «Ангиовит» по схеме: 2 таблетки в сутки в течение двух месяцев, затем — 1 таблетка в сутки в течение четырех месяцев. Пациентам группы Б «Ангиовит» не назначался. Существенное снижение концентрации ГЦ выявлено только у пациентов, которым проводилась фолатная терапия. В частности, концентрация ГЦ у пациентов группы А снизилась в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходной (до операции), в отличие от группы Б, которой фолатная терапия не назначалась. У пациентов группы А отмечалось более выраженное снижение уровня ЭТ-1, ИЛ-6 и вчСРБ (в среднем в 1,7 раза) по сравнению с данными раннего послеоперационного периода ($p < 0,05$). У пациентов группы Б исследуемые показатели снижались менее активно ($p > 0,05$).

Следует отметить, что у пациентов, принимавших «Ангиовит», гемодинамически значимых рестенозов оказалось на 22 % меньше по сравнению с группой пациентов, которым «Ангиовит» не назначался.

В заключение следует отметить, что существует прямо пропорциональная связь между концентрацией провоспалительных медиаторов (вчСРБ, ИЛ-6), маркера повреждения эндотелия (ЭТ-1) с уровнем ГЦ в крови и степенью ишемии нижних конечностей. Критериями риска возникновения рестеноза после ангиопластики у больных АНК являются концентрация в сыворотке крови вчСРБ выше 10,1 мг/л, ИЛ-6 выше 6,1 пг/мл и ЭТ-1 выше 0,8 нг/мл, ишемия нижних конечностей III–IV степени; для профилактики рестеноза после ангиопластики при АНК приём «Ангиовита» в составе комплексного лечения обеспечивает необходимую потребность в гомоцистеинкорректирующей терапии.

Следовательно, при планировании ангиопластики у больных АНК с III–IV степенью ишемии целесообразно определение в сыворотке крови концентрации указанных выше показателей.

Всем пациентам с высоким риском развития рестеноза состав комплексного лечения целесообразно включать витаминный комплекс «Ангиовит» по схеме: две таблетки в сутки (2 месяца) с последующим приёмом одной таблетки в сутки (4 месяца) для обеспечения необходимой потребности в гомоцистеинкорректирующей терапии.

Выводы

1. Рестенозы в отдаленные сроки наблюдения после баллонной ангиопластики артерий нижних конечностей среди пациентов с поражением подвздошных артерий наблюдались у 34 % больных, с послеоперационной потерей просвета $58,3 \pm 4,29$ %, а в группе больных со стенозами бедренных и подколенных артерий у 46 %, с потерей просвета $65,2 \pm 5,14$ %.
2. В раннем послеоперационном периоде у больных происходит обострение хронического сосудистого воспаления в виде увеличения концентрации провоспалительных факторов крови в 1,8 раза с последующим затиханием воспаления в отдалённые сроки, со снижением концентрации маркёров воспаления и повреждения эндотелия.
3. Определена прямо пропорциональная связь между количеством провоспалительных медиаторов (вчСРБ, ИЛ-6), маркера повреждения эндотелия (ЭТ-1) и концентрацией ГЦ в крови со степенью послеоперационной потери просвета пораженной артерии в отдаленные сроки наблюдения.
4. Выявлено влияние ишемии нижних конечностей на концентрацию провоспалительных медиаторов (вчСРБ, ИЛ-6), маркера повреждения эндотелия

- (ЭТ-1) и уровня ГЦ на частоту формирования гемодинамически значимого рестеноза оперированной артерии в отдаленном периоде.
5. Установлено, что критериями риска возникновения рестеноза после баллонной ангиопластики являются ГЦ выше 11,1 мкмоль/л, повышение уровня провоспалительных факторов в сыворотке крови: вЧСРБ выше 10,1 мг/л, ИЛ-6 выше 6,1 пг/мл и ЭТ-1 выше 0,8 нг/мл и ишемия нижних конечностей IV степени.
 6. Гомоцистеинкорректирующая терапия в составе комплексного лечения позволяет снизить количество гемодинамически значимых рестенозов после ангиопластики артерий нижних конечностей на 22 %.

Список литературы

1. Tan K. T. Imaging of the unstable plaque / K. T. Tan, G. Y. Lip // Int. J. Cardiol. — 2008. — Vol. 2. — P. 113–118.
2. Belgore F. Localisation of members of the vascular endothelial growth factor (VEGF) family and their receptors in human atherosclerotic arteries / F. Belgore [et al.] // J. Clin. Pathol. — 2004. — Vol. 57 (3). — P. 266–72.
3. Смирнова О. А. Гипергомоцистеинемия и аллельный полиморфизм генов, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, у пациентов с ишемической болезнью сердца / О. А. Смирнова, В. М. Шмелева, С. И. Капустин [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2008. — № 2. — С. 48–52. — Рус. ; рез. англ. — RU.
4. Капутин М. Ю. Транслуминальная баллонная ангиопластика в лечении критической ишемии нижних конечностей / М. Ю. Капутин, Д. В. Овчаренко, В. В. Сорока [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2009. — Т. 15, № 1. — С. 142–147.
5. Швальб П. Г. Рестеноз в реконструктивной хирургии магистральных артерий (клинико-морфологическое исследование) / П. Г. Швальб, Р. Е. Калинин, Ю. И. Ухов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия". — 2008. — № 4. — С. 52–55.
6. Кленкова Н. А. Особенности аллельного полиморфизма генов метаболизма гомоцистеина и фолатов у больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей / Н. А. Кленкова, С. И. Капустин, Н. Б. Салтыкова [и др.] // Вестн. хирургии. — 2009. — 168, № 6. — С. 41–44. — Рус. ; рез. англ. — ISSN 0042-4625. — RU.

EFFICIENCY OF ARTERIAL ANGIOPLASTY OF LOWER EXTREMITIES, CORRECTION OF FACTORS OF RESTENOSIS FORMATION

D.D. Arzamastsev

DSBHE «Regional clinical hospital» (Barnaul c.)

The results of examination of 128 patients with atherosclerosis of lower extremities after the balloon angioplasty are presented in the article. The level of inflammatory markers was defined:

high-strung C-reactive protide, interleukin-6, markers of endothelium affection: endothelin-1, Willebrand factor and homocysteine in blood serum in preoperative period, after three days and 12 months after angioplasty. The conclusions about presence at patients the vascular inflammatory reaction, its connection with hyperhomocysteinemia and with degree of ischemia of the lower extremities, and the dependence of frequency of restenosis occurrence from vascular inflammation and from intact ischemia of lower extremities are drawn. The scheme of restenosis formation preventive care after arterial angioplasty of lower extremities is developed on the basis of accomplished researches.

Keywords: atherosclerosis; homocysteine; inflammation; restenosis.

About authors:

Arzamastsev Denis Dmitrievich — head of endovascular surgery unit at DSBHE «Regional clinical hospital» (Barnaul), contact phone: 8(3852) 689-560, e-mail: floyd-76@mail.ru

List of the Literature:

1. Tan K. T. Imaging of the unstable plaque / K. T. Tan, G. Y. Lip // *Int. J. Cardiol.* — 2008. — Vol. 2. — P. 113–118.
2. Belgore F. Localisation of members of the vascular endothelial growth factor (VEGF) family and their receptors in human atherosclerotic arteries / F. Belgore [et al.] // *J. Clin. Pathol.* — 2004. — Vol. 57 (3). — P. 266–72.
3. Smirnova O. A. Hyperhomocysteinemia and allele polymorphism of genes, associated with endothelial dysfunction, at patients with coronary disease / O. A. Smirnova, V. M. Shmelev, S. I. Kapustin [etc.] // *Clottage, hemostasis and rheology.* — 2008. — № 2. — P. 48–52. — Rus.; English — RU.
4. Kaputin M. Y. Transluminal balloon angioplasty in treatment of critical ischemia of bottom extremities / M. Y. Kaputin, D. V. Ovcharenko, V. V. Soroka [etc.] // *Angiologia and vascular surgery.* — 2009. — V. 15, № 1. — P. 142–147.
5. Shvalb P. G. Restenosis in reconstructive surgery of main arteries (cliniko-morphological research) / P. G. Shvalb, R. E. Kalinin, Y. I Ukhov // *Cardiology and cardiovascular surgery.* — 2008. — № 4. — P. 52–55.
6. Klenkova N. A. Features of allele polymorphism of genes of a metabolism homocysteine and folates at patients with atherosclerosis of bottom extremities arteries / N. A. Klenkova, S. I. Kapustin, N. B. Saltykova [etc.] // *Bull. of surgeries.* — 2009. — 168, № 6. — P. 41–44. — Rus.; English — ISSN 0042-4625. — RU.