

Д.Д. Арзамасцев, А.А. Карпенко\*, Г.И. Костюченко

## Эндоваскулярная пластика и сосудистое воспаление: взаимосвязь и влияние на развитие рестеноза артерий нижних конечностей

КГБУЗ «Краевая клиническая больница», 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

\* ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России, 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15, cpsc@nrcp.ru

УДК 616:13-002.18-052:616.7  
ВАК 14.01.26

Поступила в редакцию  
27 января 2012 г.

© Д.Д. Арзамасцев,  
А.А. Карпенко,  
Г.И. Костюченко, 2012

Рассматривается вопрос об определении влияния сосудистого воспаления на возникновение рестеноза после баллонной ангиопластики у больных атеросклерозом нижних конечностей (АНК). Оценены исходные уровни в сыворотке крови провоспалительных медиаторов (высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина-6) и маркеров повреждения эндотелия (эндотелина-1 и фактора Виллебранда) у 128 больных атеросклерозом нижних конечностей, которым проводилась баллонная ангиопластика. Гемодинамически значимые рестенозы 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  $65,2 \pm 5,14\%$ . Выявлена прямая корреляция между уровнем показателей провоспалительных медиаторов, маркеров повреждения эндотелия и степенью ишемии нижних конечностей. Определены предикторы формирования рестеноза после ангиопластики артерий нижних конечностей: повышение в сыворотке крови больных концентраций вЧСРБ выше 10,1 мг/л, ИЛ-6 выше 6,1 пг/мл и ЭТ-1 выше 0,8 нг/мл.

Ключевые слова: атеросклероз; нижние конечности; воспаление; рестеноз.

Как известно, в патогенезе атеросклероза большое значение имеет комплекс сложных взаимодействий между сосудистой стенкой, форменными элементами крови и биологически активными веществами. Воспалительные изменения в комплексе интима/медиа артерий приводят к изъязвлению атеросклеротических бляшек с последующей тромбоэмболией артерий [2, 7]. Важная роль хронического сосудистого воспаления в развитии атеротромботических поражений сосудов подчеркивается рядом авторов [13, 15].

Несмотря на накопленные знания, механизмы формирования сосудистой воспалительной реакции у больных АНК остаются неясными. Ряд исследователей важную роль в возникновении и поддержании сосудистой воспалительной реакции отводит повреждению эндотелия [6, 8, 9]. Процесс деструкции эндотелия, в свою очередь, связан с активацией форменных элементов системы свертывания крови и повышением уровня провоспалительных медиаторов [10, 12].

Чреспокожная транслюминальная баллонная ангиопластика как способ реваскуляризации в настоящее время является методом выбора в лечении многих сосудистых

поражений и малоинвазивным, относительно безопасным и достаточно эффективным способом хирургического лечения [1, 5, 11]. Однако, несмотря на достигнутые успехи в реваскуляризации артерий при помощи баллонной ангиопластики, остается до конца не решенной проблема их рестенозирования. По мнению ряда авторов, одним из важнейших факторов, способствующих повторной закупорке артерий, является не прогрессирование атеросклероза, а воспаление, возникающее в сосудистой стенке в результате травматизации эндотелия при проведении баллонной ангиопластики [3, 4, 14]. Цель исследования – оценка влияния сосудистого воспаления на возникновение рестеноза у больных АНК после баллонной ангиопластики.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач было обследовано 176 человек, из них 128 больных атеросклерозом аорты и ее ветвей с локальными стенозами и окклюзиями артерий нижних конечностей, которым была выполнена чреспокожная транслюминальная баллонная ангиопластика артерий, и 48 практически здоровых людей (конт-

роль). Из 128 больных у 71 (55%) имелись гемодинамически значимые стенозы подвздошных и у 31 (25%) бедренных и подколенных артерий. Локальные окклюзии подвздошных артерий наблюдались у 3 (2%) пациентов, поверхностной бедренной артерии у 23 (18%) больных. Женщин было 10 (8%), мужчин 118 (92%). В контрольной группе мужчин было 42 (89%), женщин – 6 (11%).

Таким образом, изначально было выделено 2 группы больных. В первую группу вошли 74 пациента, которым была выполнена баллонная ангиопластика по поводу атеросклеротического поражения подвздошных артерий; при этом поражения типа TASC A констатированы у 46 больных (62%), типа TASC B у 28 (38%); средняя степень стеноза подвздошных артерий составила  $82 \pm 5,75\%$ . Вторую группу составили 54 больных, которым проводилась ангиопластика бедренных и подколенных артерий. При этом поражения типа TASC A констатированы у 38 больных (70%), типа TASC B у 16 (30%); средняя степень стеноза бедренных артерий составила  $78 \pm 6,42\%$ , подколенных артерий –  $72 \pm 4,81\%$ .

Критериями включения больных в исследование стали: наличие документированного атеросклеротического, гемодинамически значимого (свыше 60%) стеноза артерий нижних конечностей с артериальной ишемией II Б, III или IV степени по классификации А.В. Покровского (1979), давность заболевания от одного года до 15 лет. Критериями исключения были декомпенсированная сопутствующая патология, онкологические заболевания, возраст старше 85 лет, недавно (менее 3 мес.) перенесенный инфаркт миокарда и церебральный инсульт.

Всем больным проведены: ангиография аорты и артерий нижних конечностей (рентгеноконтрастный препарат Ультравист-370) на ангиографическом комплексе «Multistar» («Siemens», Германия), дуплексное сканирование аорты и ее ветвей на аппарате «Vivid 7 Pro GE» (США), ультразвуковая допплерография артерий нижних конечностей на аппарате «Smartdop 30 EX» («Hadeco», Япония). Определяли активность фактора Виллебранда (ФВ) в сыворотке крови с помощью диагностического набора «Технозин» («Tehnoclone NVH», Австрия), концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6), эндотелина-1 (ЭТ-1) и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) диагностическими наборами фирмы «Peninsula Laboratories Inc.» (США).

Концентрации маркеров воспаления (вчСРБ и ИЛ-6) и повреждения эндотелия (ФВ и ЭТ-1) в сыворотке крови больных АНК с учетом локализации стеноза и степени ишемии нижних конечностей исследовались до операции, в первые трое суток, а также спустя 3, 6 и 12 мес. после операции. Все больные получали постоянную терапию дезагрегантами (кардиомагнил 75 мг в сутки, плавикс 75 мг в сутки). Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с учетом вида распределения выборок и дисперсии. Если выборка

отличалась от нормальной, использовались непараметрические методы. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Вычисление результатов выполнялось при помощи пакета статистических программ Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования у больных АНК наблюдалось исходное существенное повышение концентрации в сыворотке крови вчСРБ, ИЛ-6 и ЭТ-1, ФВ. Так, концентрация вчСРБ составляла  $11,7 \pm 3,52$  мг/л, что в 3,3 раза ( $p < 0,01$ ) выше, чем в контрольной группе. Концентрация ИЛ-6 была  $7,92 \pm 1,06$  пг/мл, что в 4,2 раза ( $p < 0,01$ ) превышало контрольные значения. Концентрация ЭТ-1 составила  $1,24 \pm 0,31$  нг/мл, т. е. в 4,7 раза ( $p < 0,01$ ) выше, чем в контрольной группе. При этом уровень ФВ в плазме крови у обследованных пациентов существенно не отличался от контрольных показателей.

В раннем послеоперационном периоде (первые 3 суток после операции) у всех пациентов существенно повысилась концентрация в сыворотке крови маркеров воспаления: вчСРБ в 1,8 раза ( $p < 0,02$ ), ИЛ-6 в 1,6 раза ( $p < 0,02$ ), а также ЭТ-1 в 1,9 раза ( $p < 0,02$ ) в сравнении с исходными данными (табл. 1). Анализ результатов баллонной ангиопластики через 3, 6 и 12 мес. после операции позволил разделить пациентов на 4 подгруппы.

Первая – пациенты после ангиопластики подвздошных артерий, у которых через год после операции развился гемодинамически значимый рестеноз (25 больных, 34%). Процент рестеноза у 16 пациентов составил  $68 \pm 5,62\%$ , у 6 –  $79 \pm 4,21\%$  и у 3 –  $91 \pm 6,73\%$ . В среднем он составил  $73 \pm 5,42\%$ . Вторая – пациенты после ангиопластики подвздошных артерий, у которых через год после операции гемодинамически значимого рестеноза не выявлено (49 больных, 66%). У 23 больных степень рестеноза составила  $15 \pm 4,82\%$ , у 14 находилась в пределах  $26 \pm 5,68\%$ , у 7 пациентов  $39 \pm 6,71\%$  и у 5 больных  $51 \pm 4,27\%$ . Процент рестеноза в этой подгруппе составил  $31 \pm 4,76\%$ . Третья – пациенты после ангиопластики бедренных и подколенных артерий, у которых через год после операции развился гемодинамически значимый рестеноз (25 больных, 46%). У 11 пациентов средний процент рестеноза составил  $67 \pm 6,23\%$ , у 5 –  $81 \pm 5,31\%$  и у 9 –  $92 \pm 4,72\%$ . В целом, процент ре-стеноза в этой подгруппе составил  $79 \pm 4,38\%$ . Четвертая – пациенты после ангиопластики бедренных и подколенных артерий, у которых через год после операции гемодинамически значимого рестеноза не выявлено (29 больных, 54%). У 8 пациентов степень рестеноза составила  $16 \pm 3,71\%$ , у 11 находилась в пределах  $28 \pm 4,68\%$ , у 6 –  $41 \pm 6,22\%$ , и у 4 больных рестеноз не превышал  $52 \pm 4,34\%$ . В целом процент рестеноза в этой подгруппе составил  $33 \pm 3,59\%$ .

Динамика показателей сосудистой воспалительной реакции через 3, 6 и 12 мес. после проведения ангиопла-

тики свидетельствует о постепенном снижении концентрации маркеров воспаления. При этом статистически значимое снижение сосудистой воспалительной реакции наблюдалось только в группах пациентов, у которых в отдаленном послеоперационном периоде гемодинамически значимых рестенозов не наблюдалось. В этих группах в отдаленном послеоперационном периоде снизилась концентрация в сыворотке крови вчСРБ в 1,4 раза ( $p<0,05$ ), ИЛ-6 в 1,4 раза ( $p<0,05$ ), ЭТ-1 в 1,6 раза ( $p<0,05$ ) по сравнению с ранним послеоперационным периодом. Уровень ФВ в плазме крови у обследованных пациентов имел некоторую тенденцию к снижению, однако эти изменения не носили достоверного характера (табл. 2).

Таким образом, у пациентов с АНК выявлены исходные признаки хронического сосудистого воспаления, что подтверждалось повышенной концентрацией в крови маркеров воспаления и повреждения эндотелия. После проведения баллонной ангиопластики хроническое сосудистое воспаление обострялось, что проявлялось соответствующей динамикой показателей как маркеров воспаления (вчСРБ и ИЛ-6), так и маркера повреждения эндотелия (ЭТ-1). В отдаленном периоде после ангиопластики у пациентов с АНК происходило затихание сосудистой воспалительной реакции, что подтверждалось снижением

концентрации в крови как маркеров воспаления, так и повреждения эндотелия (ЭТ-1). Причем достоверный характер снижения провоспалительных факторов выявлялся только в группах пациентов, у которых не наблюдалось развития гемодинамически значимых рестенозов.

При сравнении показателей в зависимости от степени ишемии нижних конечностей выявлено повышение вчСРБ и ЭТ-1 в группе пациентов с IV степенью ишемии ( $p<0,05$ ) (рис. 1–3). В первые 3 суток после операции в анализируемых подгруппах пациентов с АНК наблюдалось достоверное повышение уровней исследуемых маркеров воспаления (вчСРБ, ИЛ-6) и повреждения эндотелия (ЭТ-1) по сравнению с исходными данными. При сравнении показателей в зависимости от степени ишемии выявлены более высокие значения провоспалительных факторов в группе пациентов, имевших исходно IV степень ишемии нижних конечностей ( $p<0,01$ ) (рис. 1–3).

Динамика показателей сосудистой воспалительной реакции через 3, 6 и 12 мес. после проведения ангиопластики свидетельствует о снижении уровней исследуемых маркеров воспаления (вчСРБ, ИЛ-6) и повреждения эндотелия (ЭТ-1). При этом достоверная разница показателей (снижение вчСРБ в 1,3 раза

**Таблица 1**

Концентрация маркеров воспаления и повреждения эндотелия, \*  $p<0,01$  по сравнению с контролем, \*\*  $p<0,02$  по сравнению с данными до операции

Группы	Показатели			
	вчСРБ, мг/л	ИЛ-6, пг/мл	ЭТ-1, нг/мл	ФВ, %
Больные АНК, n = 128				
до операции	11,7±3,52*	7,92±1,06*	1,24±0,31*	115,7±18,64
3 сут. после операции	21,2±1,72**	13,1±1,65**	2,4±0,37**	146,2±15,23
Контрольная группа, n = 48	3,5±0,37	1,85±0,19	0,26±0,03	84,8±21,43

**Таблица 2**

Концентрация маркеров воспаления и повреждения эндотелия, \*  $p<0,01$  по сравнению с контролем

Пациенты	После операции, мес.	Показатели			
		вчСРБ, мг/л	ИЛ-6, пг/мл	ЭТ-1, нг/мл	ФВ, %
<b>После ангиопластики</b>					
подвздошных артерий без рестеноза, n = 49	3	16,5±1,55	10,1±0,35	2,1±0,21	132,1±15,32
	6	16,1±2,52	9,9±0,47	1,8±0,15	129,2±16,21
	12	15,2±2,35*	9,6±0,58*	1,5±0,25*	123,4±17,52
подвздошных артерий с рестенозом, n = 25	3	19,1±1,27	11,9±1,14	2,3±0,31	141,5±16,25
	6	18,9±1,73	11,1±1,32	2,1±0,27	138,1±14,11
	12	18,3±1,95	10,7±1,24	1,9±0,43	132,7±15,21
бедренных и подколенных артерий без рестеноза, n = 29	3	17,9±1,25	9,9±0,59	2,0±0,17	131,2±16,71
	6	17,2±2,17	9,5±0,72	1,8±0,12	129,5±17,23
	12	16,1±1,88*	9,1±0,93*	1,6±0,15*	125,6±15,31
бедренных и подколенных артерий с рестенозом, n = 25	3	20,9±1,44	12,8±0,52	2,3±0,21	142,3±15,31
	6	20,2±1,32	12,1±0,64	2,2±0,25	138,1±16,72
	12	19,1±1,23	11,2±0,79	2,1±0,23	132,7±15,21
Ранний послеоперационный период (контроль), n = 128 (100%)	3 суток	21,2±1,72	13,1±1,65	2,4±0,37	146,2±15,23

( $p<0,05$ ), ИЛ-6 в 1,5 раза ( $p<0,05$ ), ЭТ-1 в 1,8 раза ( $p<0,05$ ) имела место лишь у пациентов с дооперационной ишемией нижних конечностей II–III степени (рис. 1–3).

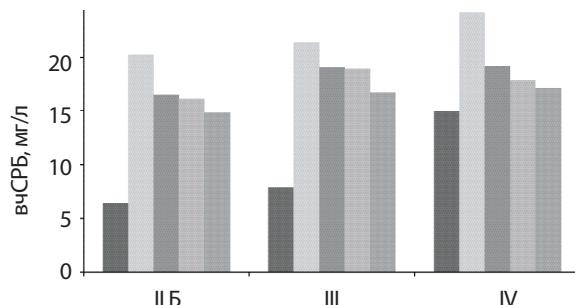
## ОБСУЖДЕНИЕ

Как показывают полученные результаты, на исходы хирургического лечения АНК существенно влияют сосудистая воспалительная реакция и исходная высокая степень ишемии нижних конечностей. По данным литературы, рестеноз подвздошных артерий после операции баллонной ангиопластики в отдаленном периоде составляет не менее 30–40%, рестенозы бедренно-подколенного сегмента в некоторых наблюдениях достигают 55–60%. В связи с этим разработка подходов к раннему прогнозированию риска возникновения рестеноза с целью определения тактики лечения является одним из актуальных

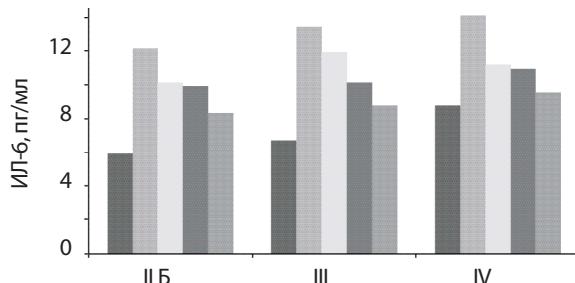
направлений современной ангиохирургии. В настоящее время нет единого подхода относительно тактики ведения и оперативного лечения больных АНК с учетом оценки факторов риска развития рестеноза в отдаленном периоде после ангиопластики. Известна важная роль воспалительной инфильтрации в формировании нестабильной атеросклеротической бляшки. Повышенное содержание маркеров воспаления в крови в конечном итоге повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных [2]. По данным J.O. Balzer и его коллег, на сосудистую стенку во время эндоваскулярного вмешательства оказывается дополнительное раздражающее воздействие, усугубляющее воспалительные изменения и приводящее к возникновению рестенозов [5].

В нашем исследовании исходная степень ишемии нижних конечностей сочеталась с высокими показателями сосу-

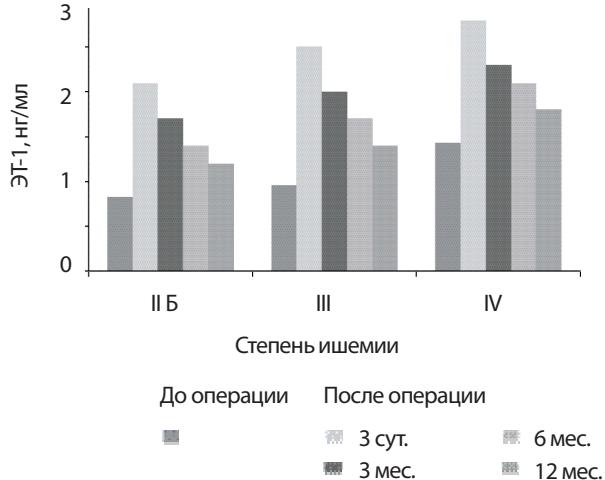
**Рис. 1.**  
Динамика концентрации вчСРБ в зависимости от исходной степени ишемии.



**Рис. 2.**  
Динамика концентрации ИЛ-6 в зависимости от исходной степени ишемии.



**Рис. 3.**  
Динамика концентрации ЭТ-1 зависимости от исходной степени ишемии.



дистой воспалительной реакции, которая усугублялась после проведения баллонной ангиопластики. Так, операция сопровождалась достоверным увеличением в сыворотке крови медиаторов воспаления и маркеров повреждения эндотелия. Причем рост концентрации провоспалительных факторов напрямую зависел от исходной ишемии нижних конечностей и во многом определил частоту возникновения рестенозов в отдаленном послеоперационном периоде.

Гемодинамически значимые рестенозы через 12 мес. 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  $65,2 \pm 5,14\%$ .

Выявлена прямая корреляция между уровнем показателей провоспалительных медиаторов (вЧСРБ, ИЛ-6), маркера повреждения эндотелия (ЭТ-1) и степенью ишемии нижних конечностей. Определены предикторы формирования рестеноза после ангиопластики артерий нижних конечностей: повышение в сыворотке крови больных концентраций вЧСРБ выше 10,1 мг/л, ИЛ-6 выше 6,1 пг/мл и ЭТ-1 выше 0,8 нг/мл.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капутин М.Ю., Овчаренко Д.В., Сорока В.В. и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. 2009. Т. 15, № 1. С. 142–147.
- Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Волков А.М. и др. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза. Новосибирск, 2011.
- Свиридова А.В., Бородулин А.И., Судаков О.В., Фурсова Е.А. // Систем. анализ и управление в биомедицинских системах. 2010. Т. 9, № 4. С. 911–913.
- Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Ухов Ю.И. и др. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2008. № 4. С. 52–55.
- Balzer J.O., Zeller T., Rastan A. et al. // J. Cardiovasc. Surg. 2010. V. 51. № 2. P. 183–191.
- Belgore F., Blann A. et al. // J. Clin. Pathol. 2004. V. 57 (3). P. 266–272.
- Bui Q.T., Prempeh M., Wilensky R.L. // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2009. V. 41 (11). P. 2109–2113.
- Dejana E. // Molecular Cell Biology. 2004. V. 5. P. 261–270.
- Himburg H.A., Grzybowski D.M. et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004. V. 286 (5). P. 1916–1922.
- Hodgkinson C.P., Laxton R.C., Patel K., Ye Shu // Arteriosclerosis, Thrombosis, Vasc. Biol. 2008. V. 28, № 12. P. 2275–2281.
- Markose G., Chun J.-Y., Bolia A. // J. Cardiovasc. Surg. 2010. V. 51, № 2. P. 213–221.
- Nilsson-Berglund L.M., Zetterqvist A.V. et al. // Arteriosclerosis, Thrombosis, Vasc. Biol. 2010. V. 30, № 2. P. 218–224.
- Rizvi A.A. // Amer. J. Med. Sci. 2009. V. 338 (4). P. 310–318.
- Sarembock I. // Arteriosclerosis, Thrombosis, Vasc. Biol. 2008. V. 28, № 11. С. 1879–1881.
- Tan K.T., Lip G.Y. // Int. J. Cardiol. 2008. V. 2. P. 113–118.

**Арзамасцев Денис Дмитриевич** – заведующий отделением эндоваскулярной хирургии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Барнаул).

**Карпенко Андрей Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск).

**Костюченко Геннадий Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по лабораторной службе КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Барнаул).