

СИСТЕМНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ, С ПОЗИЦИИ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ИНТИМЫ

П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин, А.А. Никифоров

Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова

В настоящее время системная воспалительная реакция (СВР) признана в качестве маркера неблагоприятного течения послеоперационного периода, в сосудистой хирургии с позиции развития сердечно-сосудистых осложнений. Появляются данные, свидетельствующие о роли СВР в развитии послеоперационной гиперплазии интимы в зоне реконструкции. В данной работе анализируется выраженность системной воспалительной реакции у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) в зависимости от метода оперативного лечения.

В понятие «системная воспалительная реакция» (СВР) в настоящее время большинством исследователей включается количество лейкоцитов крови, количественный уровень С-реактивного белка (СРБ), уровень интерлейкинов крови. Актуальность оценки СВР в сосудистой хирургии диктуется обязательной воспалительной составляющей в ответе артериальной стенки и организма в целом на операционное повреждение, что может быть причиной различных послеоперационных осложнений. При выполнении эндоваскулярного вмешательства в сосудистой стенке вокруг имплантированного стента уже через сутки после установки обнаруживается выраженная воспалительная лимфолейкоцитарная инфильтрация, в области стента выявлялись признаки воспаления по типу диффузного панартериита [4]. В работе Davies MG [5] приводятся данные об инфильтрации лейкоцитами, повреждении эндотелия и пролиферации гладкомышечных клеток после ангиопластики или аллопротезирования, что ведёт к гиперплазии интимы и рестенозу в зоне реконструкции. Гиперплазия интимы развивается в 40-50% случаев после реконструктивных и эндоваскулярных сосудистых операций, осложняя течение послеоперационного периода путём стенотических осложнений или развития рестеноза [1,2]. Таким образом, воспалительная реакция представляется обязательной составляющей общего ответа организма на операцию. Представляет интерес оценка влияния отдельных компонентов СВР на гиперплазию интимы. Во многих случаях определение наличия СВР сводится лишь к взятию общего анализа крови и интерпретации общего количества лейкоцитов и изменений в лейкоцитарной формуле в до и послеоперационном периоде. Наши исследования показывают, что в большинстве случаев это не отражает истинной картины СВР. Несомненно, при развитии гнойно-септических осложнений присутствуют значительные изменения в лейкоцитарной формуле, однако, при гладком

послеоперационном периоде достоверные изменения в общем количестве лейкоцитов и в лейкоцитарной формуле не обнаруживаются.

Наиболее аргументировано, определено влияние СРБ на развитие сосудистых осложнений. В последние годы появляются убедительные доказательства того, что СРБ, как один из основных маркеров системной воспалительной реакции, в физиологических концентрациях способен оказывать непосредственное проатерогенное действие у человека. Продemonстрировано, что СРБ вызывает экспрессию молекул адгезии и белка-хемоаттрактанта моноцитов, и индуцирует поглощение нативных липопротеидов низкой плотности макрофагами, что является важнейшими этапами формирования пенстых клеток и образования первичных жировых полосок на стенках артерий. Кроме того, СРБ способен непосредственно ускорять активацию моноцитов путём стимуляции высвобождения цитокинов (интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли) и мощного вазоконстриктора эндотелина-1, повышение концентрации которого отмечено у пациентов с атеросклеротическим поражением артерий и коррелирует со степенью ишемии. Обнаружены участки повышенной концентрации СРБ в интима артерий в области формирующихся АТБ, причём аккумуляция СРБ в стенке сосудов на самых ранних этапах опережает даже появление моноцитарной инфильтрации субэндотелиального слоя. В целом, с позиции влияния на артериальную стенку, СРБ может быть оценён как один из индукторов эндотелиальной дисфункции, состояния являющегося предиктором и одновременно и промоутером местных сосудистых осложнений. Влияние цитокинов также должно быть оценено с позиции развития гиперплазии интимы в зоне артериальной реконструкции. Так ИЛ-1, согласно литературным данным, является индуктором гиперплазии, ИЛ-6 – ингибитором [3]. Оценка общего уровня лейкоцитов, очевидно, является маркером общего воспалительного ответа на операционное воздействие, однако, интерпретация лейкоцитоза не всегда однозначна в ближайшем послеоперационном периоде, и нуждается именно в совместной интерпретации с изучаемыми показателями.

Цель исследования: определение динамики общего количества лейкоцитов, динамики уровня СРБ и провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6 в крови до и после оперативного вмешательства (5 дней) у больных ОААНК.

Материалы и методы

Уровень лейкоцитов крови определялся в традиционном общем анализе крови до и через 5 дней после оперативного лечения. Уровень СРБ количественно определяли с использованием тест-систем на методе иммунометрического анализа сэндвичевого типа с использованием анализатора «NyCokart reader 2». Уровень ИЛ-1 определяли иммуноферментным анализом по методике BMS224/2 «Bender MedSystems». Уровень ИЛ-6 определяли иммуноферментным анализом по методике BMS213/2 «Bender MedSystems». Все исследования проводились до оперативного вмешательства и через 5 дней операции, в контрольной группе уровень СРБ определялся однократно. Результаты обработаны статистически с использованием критериев Стьюдента. В исследование вошли 60 пациентов страдающих ОААНК IIa-IV стадии заболевания по классификации Фонтена-Покровского. Исследования проводили в следующих группах больных:

- 1. контрольная – консервативное лечение IIa стадия заболевания (первая группа) – 15 пациентов;

- 2. реконструктивные операции на артериях нижних конечностей (вторая группа) – 15 пациентов со IIб-IV стадиями заболевания;
- 3. эндоваскулярные вмешательства (третья группа) – 15 пациентов со IIб-IV стадиями заболевания;
- 4. операции непрямой реваскуляризации (четвертая группа) – 15 пациентов со IIб-IV стадиями заболевания.

Между группами пациентов не было значимых различий, критерием включению в ту или иную группу являлся выбранный метод лечения, что устанавливалось согласно общепринятым в сосудистой хирургии критериям [2].

Результаты и их обсуждение

уровень лейкоцитов крови находился в пределах нормальных значений независимо от метода оперативного пособия, колебания данного показателя находились в пределах статистической погрешности. Нормальный уровень СРБ в популяции составляет до 10 мг/л. Установлены следующие изменения уровня СРБ в анализируемых группах (см. табл. №1). Все изменения достоверны $p=0,95$.

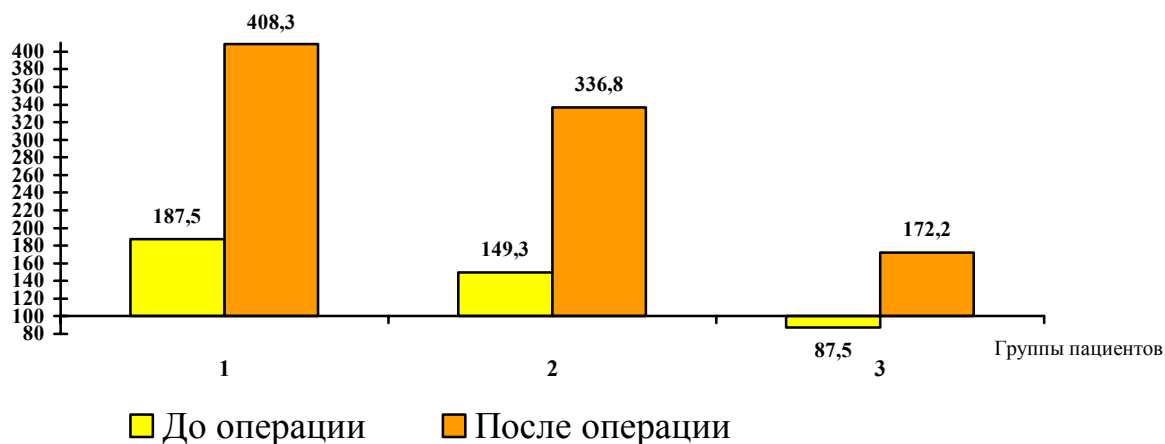
Табл. №1

№ группы	Уровень СРБ до операции (мг/л)	Уровень СРБ после операции (мг/л)
I	6,1±0,6*	
II	8,7±0,8	27,2±2,6
III	7,6±0,5	26,8±1,5
IV	8,8±0,5	11,9±2,2

* в первой группе (контроль) уровень СРБ определялся однократно.

Продукция цитокинов в нормальных условиях практически не определяется. В наших исследованиях мы не определили присутствия ИЛ-1 у больных ОААНК ни в контрольной группе, ни в опытных группах. Динамика ИЛ-6 представлена на диаграмме (Рис №1).

Рис.1 Интерлейкин-6 до и через 5 дней после операции (сравнение с контрольной группой – 100% уровень).



Обозначения: по оси абсцисс – группы пациентов; по оси ординат – показатели ИЛ-6 по сравнению с контрольной группой (в %).

1 – непрямая реваскуляризация

2 – реваскуляризирующая операция на артериях

3 – эндоваскулярное вмешательство

В данном исследовании продемонстрировано значительное увеличение уровня СРБ в плазме крови больных ОААНК после оперативного лечения. Дооперационный уровень изучаемого показателя находился во всех анализируемых группах в пределах нормы, тем не менее имело место повышение уровня СРБ в группах пациентов имевших более высокие стадии заболевания. Отсутствие выраженного повышения уровня СРБ после несосудистой операции в IV группе отражает слабый общевоспалительный ответ организма на операционную травму. Обращает внимание значительное повышение уровня СРБ при прямых и эндоваскулярных вмешательствах (группы № II, III), что свидетельствует о роли эндотелиальной функции в формировании общей и местной воспалительной реакции на операционную травму и может являться маркером местных сосудистых осложнений. Повышение уровня ИЛ-6 после сосудистых операций представляется позитивным моментом, так как данный цитокин обладает ингибирующим действием на послеоперационную гиперплазию интимы.

Выводы

1. Выявлена динамика изучаемых показателей (СРБ, ИЛ-6) в зависимости от метода оперативного лечения.
2. Не обнаружено динамики изменений общего количества лейкоцитов крови в зависимости от метода оперативного пособия.
3. Операции не прямой реваскуляризации не оказывают существенного влияния на уровень СРБ в крови больных, что свидетельствует о слабом общевоспалительном ответе на операционное воздействие.
4. Значительное повышение уровня СРБ при прямых и эндоваскулярных вмешательствах (группы № II, III), свидетельствует о роли эндотелиальной функции в формировании общей и местной воспалительной реакции на

операционную травму и может являться маркером местных сосудистых осложнений, в частности послеоперационной гиперплазии интимы.

5.

ЛИТЕРАТУРА

1. Затевахин И.И., Говорунов Г.В., Сухарев И.И. Реконструктивная хирургия поздней реокклюзии аорты и периферических артерий. М.: Медицина, 1993. – 157 с.: ил.
2. Клиническая ангиология: Руководство / Под ред. А.В. Покровского. В двух томах. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. – 1400 с.: ил.
3. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2003. – 288 с.: ил.
4. Протопопов А.В., Кочкина Т.А. Динамика морфологических изменений в сосудистой стенке и этапы формирования неointимы после имплантации стента. // Сосудистое и внутриорганный стентирование: Руководство / Под ред. Л.С. Кокова. – Москва: «Издательский дом «Грааль», 2003. – с. 24-32.
5. Davies MG et al. The integrity of experimental vein graft endothelium-implications on the etiology of early graft failure. Eur J Vasc Surg 1993 Mar; 7(2):156-65.

SYSTEM INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF LOWER EXTREMITIES ARTERIES FROM THE POINT OF INTIMAL HYPERPLASIA DEVELOPMENT

P.G. Shvalb, R.E. Kalinin, A.A. Nikiforov

Now system inflammatory response (SIR) is recognised like marker of postoperation complications, in vascular surgery from the point of development cardiac complications. Appears data indicative about SIR role in postoperation intimal hyperplasia development in place of reconstruction. In the given article the authors analyses expression of SIR in patients with obliterating atherosclerosis of lower extremities arteries (OALEA) depending on method of surgical treatment.