

ВОСПАЛЕНИЕ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И РЕСТЕНОЗ ПОСЛЕ АНГИОПЛАСТИКИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

[Д.Д. Арзамасцев¹, А.А. Карпенко², Г.И. Костюченко¹](#)

¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул)

²ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития РФ (г. Новосибирск)

В статье приводятся результаты обследования 128-ми больных атеросклерозом нижних конечностей, которым проводилась баллонная ангиопластика по поводу стенозов подвздошных, бедренных и подколенных артерий. Контрольная группа составила 48 человек. В обеих группах определяли уровень маркёров воспаления вчСРБ, ИЛ-6, маркёров повреждения эндотелия ЭТ-1, ФВ в сыворотке крови в дооперационном периоде, в первые трое суток после операции, а также спустя 3, 6 и 12 месяцев после ангиопластики. Сделаны выводы о наличии у больных атеросклерозом нижних конечностей сосудистой воспалительной реакции, её зависимости от степени ишемии нижних конечностей, а также зависимости частоты возникновения рестенозов от выраженности сосудистого воспаления и исходной ишемии нижних конечностей. На основе выполненных исследований разработана схема раннего выявления риска формирования рестеноза после проведения ангиопластики артерий нижних конечностей.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, рестеноз.

Арзамасцев Денис Дмитриевич — заведующий отделением эндоваскулярной хирургии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул), контактный телефон: 8 (3852) 689-560, e-mail: floyd-76@mail.ru

Костюченко Геннадий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по лабораторной службе КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (г. Барнаул), контактный телефон: 8 (3852) 689-554, 689-545, e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

Карпенко Андрей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра сосудистой и гибридной хирургии, заведующий кардиохирургическим отделением сосудистой патологии и гибридных технологий ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития Российской Федерации, контактный телефон: 8 (383) 332-26-41, e-mail: andreikarpenko@rambler.ru

Важная роль хронического сосудистого воспаления в патогенезе атеротромботических поражений сосудов подчёркивается рядом авторов [1]. Воспалительные изменения в комплексе интима-медиа приводят к изъязвлению атеросклеротических бляшек с последующей тромбозомболией артерий [2]. Однако механизмы формирования сосудистой воспалительной реакции остаются до конца неясными. Важная роль в этом процессе отводится повреждению эндотелия [3]. Деструкция эндотелия связана с активацией форменных элементов, системы свертывания крови и повышенным уровнем провоспалительных медиаторов [4].

Ангиопластика в настоящее время является методом выбора в лечении многих сосудистых поражений [5]. Однако остаётся не решённой проблема рестенозирования. Ряд авторов считают воспаление, возникающее в стенке артерий в результате травматизации эндотелия при проведении ангиопластики, важнейшим фактором, способствующим повторной закупорке артерий [6].

Цель исследования. Исходя из вышеизложенного, основной целью данного исследования явилось определение влияния сосудистого воспаления на возникновение рестеноза у больных атеросклерозом нижних конечностей (АНК) после баллонной ангиопластики путем оценки динамики формирования рестеноза и разработка схемы раннего выявления высокого риска развития рестеноза.

Материал и методы исследования. Для решения поставленных задач было обследовано 176 человек, из них 128 больных АНК, которым была выполнена ангиопластика и 48 практически здоровых людей (контроль).

Из инструментальных методов исследования всем больным были проведены: ангиография аорты и артерий нижних конечностей (н/к), дуплексное сканирование аорты и ее ветвей, ультразвуковая доплерография артерий н/к. Лабораторными методами исследования всем больным определялась активность фактора Виллебранда (ФВ) в сыворотке крови, концентрация интерлейкина-6 (ИЛ-6), эндотелина-1 (ЭТ-1) и высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ).

Концентрации маркеров воспаления (вчСРБ и ИЛ-6) и повреждения эндотелия (ФВ и ЭТ-1) в сыворотке крови больных АНК с учётом локализации стеноза и степени ишемии нижних конечностей исследовались до операции, в первые трое суток, а также спустя 3, 6 и 12 месяцев после операции.

Статистическую обработку материала производили по стандартной программе с вычислением достоверности различий по t-критерию Стьюдента. Связь между исследуемыми параметрами оценивали с помощью коэффициентов корреляции[®]. Статистически значимыми считали различия более 0,05.

Результаты и обсуждение. В результате исследования у больных с облитерирующим АНК наблюдалось исходное существенное повышение концентрации в сыворотке крови провоспалительных факторов: вчСРБ в 3,3 раза ($p < 0,01$), ИЛ-6 в 4,2 раза ($p < 0,01$), ЭТ-1 в 4,7 раза ($p < 0,01$) выше, чем в контрольной группе (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация провоспалительных факторов (вчСРБ, ИЛ-6, ЭТ-1, ФВ) в сыворотке крови больных атеросклерозом нижних конечностей ($M \pm m$)

Группы обследованных пациентов	Количество пациентов (n)	Исследуемые показатели			
		вчСРБ (мг/л)	ИЛ-6 (пг/мл)	ЭТ-1 (нг/мл)	ФВ (%)
Больные АНК	128	$11,7 \pm 3,52a$	$7,92 \pm 1,06a$	$1,24 \pm 0,31a$	$115,7 \pm 18,64$
Контрольная группа	48	$3,5 \pm 0,37$	$1,85 \pm 0,19$	$0,26 \pm 0,03$	$84,8 \pm 21,43$

Примечание: а — $p < 0,01$ по сравнению с контролем

В раннем послеоперационном периоде (первые трое суток после операции) у всех пациентов наблюдалось существенное повышение концентрации в сыворотке крови маркеров воспаления в сравнении с исходными данными (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация провоспалительных факторов (вчСРБ, ИЛ-6, ЭТ-1, ФВ) в сыворотке крови больных АНК до операции и в раннем послеоперационном периоде ($M \pm m$)

Периоды обследования	Количество пациентов (n)	Исследуемые показатели			
		вчСРБ (мг/л)	ИЛ-6 (пг/мл)	ЭТ-1 (нг/мл)	ФВ (%)
Данные послеоперационного периода	128	$21,2 \pm 1,72a$	$13,1 \pm 1,65a$	$1,24 \pm 0,31$	$115,7 \pm 18,64$
Исходные данные	128	$11,7 \pm 3,52$	$7,92 \pm 1,06$	$2,4 \pm 0,37a$	$146,2 \pm 15,23$

Примечание: а — $p < 0,02$ по сравнению с исходными данными

Динамика показателей через 3, 6 и 12 месяцев после ангиопластики свидетельствует о постепенном снижении их концентрации, но статистически значимое снижение наблюдалось только в группах пациентов без гемодинамически значимых рестенозов (табл. 3).

Таблица 3

Концентрация провоспалительных факторов (вчСРБ, ИЛ-6, ЭТ-1, ФВ) в сыворотке крови больных АНК в первые 3 суток, а также спустя 3, 6 и 12 месяцев после операции ($M \pm m$)

Группы обследованных пациентов	Кол-во обследованных n, (%)	Период исследования	Исследуемые показатели			
			вчСРБ (мг/л)	ИЛ-6 (пг/мл)	ЭТ-1 (нг/мл)	ФВ (%)
Пациенты после ангиопластики подвздошных артерий без рестеноза	49 (38)	3 месяца после операции	16,5 ± 1,55	10,1 ± 0,35	2,1 ± 0,21	132,1 ± 15,32
		6 месяцев после операции	16,1 ± 2,52	9,9 ± 0,47	1,8 ± 0,15	129,2 ± 16,21
		12 месяцев после операции	15,2 ± 2,35a	9,6 ± 0,58a	1,5 ± 0,25a	123,4 ± 17,52
Пациенты после ангиопластики подвздошных артерий с наличием рестеноза	25 (19,5)	3 месяца после операции	19,1 ± 1,27	11,9 ± 1,14	2,3 ± 0,31	141,5 ± 16,25
		6 месяцев после операции	18,9 ± 1,73	11,1 ± 1,32	2,1 ± 0,27	138,1 ± 14,11
		12 месяцев после операции	18,3 ± 1,95	10,7 ± 1,24	1,9 ± 0,43	132,7 ± 15,21
Пациенты после ангиопластики бедренных и подколенных артерий без рестеноза	29 (23)	3 месяца после операции	17,9 ± 1,25	9,9 ± 0,59	2,0 ± 0,17	131,2 ± 16,71
		6 месяцев после операции	17,2 ± 2,17	9,5 ± 0,72	1,8 ± 0,12	129,5 ± 17,23
		12 месяцев после операции	16,1 ± 1,88a	9,1 ± 0,93a	1,6 ± 0,15a	125,6 ± 15,31
Пациенты после ангиопластики бедренных и подколенных артерий с наличием рестеноза	25 (19,5)	3 месяца после операции	20,9 ± 1,44	12,8 ± 0,52	2,3 ± 0,21	142,3 ± 15,31
		6 месяцев после операции	20,2 ± 1,32	12,1 ± 0,64	2,2 ± 0,25	138,1 ± 16,72
		12 месяцев после операции	19,1 ± 1,23	11,2 ± 0,79	2,1 ± 0,23	132,7 ± 15,21
Данные раннего послеоперационного периода (контроль)	128 (100)	Первые трое суток после операции	21,2 ± 1,72	13,1 ± 1,65	2,4 ± 0,37	146,2 ± 15,23

Примечание: а — $p < 0,01$ по сравнению с контролем

При сравнении исследуемых показателей в зависимости от степени ишемии нижних конечностей было выявлено достоверное повышение вчСРБ и ЭТ-1 в группе пациентов с IV степенью ишемии ($p < 0,05$) (табл. 4).

Таблица 4

Концентрация провоспалительных факторов (вчСРБ, ИЛ-6, ЭТ-1, ФВ) в сыворотке крови больных АНК в зависимости от степени ишемии ($M \pm m$)

Степени ишемии	Количество пациентов n (%)	Исследуемые показатели			
		вчСРБ (мг/л)	ИЛ-6 (пг/мл)	ЭТ-1 (нг/мл)	ФВ (%)
II степень	70 (55)	6,4 ± 1,68a	5,9 ± 1,33a	0,82 ± 0,19a	105, ± 16,82
III степень	18 (14)	7,9 ± 2,03a	6,7 ± 0,59a	0,96 ± 0,24a	111,3 ± 29,27
IV степень	40 (31)	14,9 ± 2,17aб	8,8 ± 1,25a	1,43 ± 0,28aб	124,7 ± 31,15
Контрольная группа	48	3,5 ± 0,37	1,85 ± 0,19	0,26 ± 0,03	84,8 ± 21,43

Примечание: а — $p < 0,01$ по сравнению с контролем. б — $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим значением

Динамика показателей через 3, 6 и 12 месяцев после ангиопластики показывает, что достоверная разница показателей наблюдается лишь в группах пациентов, у которых дооперационная степень ишемии н/к находилась в пределах II–III степень (табл. 5).

Таблица 5

Концентрация маркеров воспаления (вЧСРБ, ИЛ-6) и маркёров повреждения эндотелия (ЭТ-1, ФВ) в сыворотке крови больных АНК в первые 3 суток, а также спустя 3, 6 и 12 месяцев после операции в зависимости от степени ишемии ($M \pm m$)

Степень ишемии	Кол-во обследованных n (%)	Период исследования	Исследуемые показатели			
			вЧСРБ (мг/л)	ИЛ-6 (пг/мл)	ЭТ-1 (нг/мл)	ФВ (%)
II степень ишемии	70 (55)	3 месяца после операции	16,5 ± 1,55	10,1 ± 0,35	2,1 ± 0,21	132,1 ± 15,32
		6 месяцев после операции	16,1 ± 2,52	9,9 ± 0,47	1,8 ± 0,15	129,2 ± 16,21
		12 месяцев после операции	14,8 ± 2,12a	8,3 ± 1,1a	1,2 ± 0,45a	112,5 ± 11,23
III степень ишемии	18 (14)	3 месяца после операции	19,1 ± 1,27	11,9 ± 1,14	2,3 ± 0,31	141,5 ± 16,25
		6 месяцев после операции	18,9 ± 1,73	11,1 ± 1,32	2,1 ± 0,27	138,1 ± 14,11
		12 месяцев после операции	16,7 ± 1,42a	8,8 ± 1,37a	1,4 ± 0,32a	124,2 ± 10,05
IV степень ишемии	40 (31)	3 месяца после операции	17,9 ± 1,25	9,9 ± 0,59	2,0 ± 0,17	139,2 ± 16,71
		6 месяцев после операции	17,2 ± 2,17	9,5 ± 0,72	1,9 ± 0,12	135,5 ± 17,23
		12 месяцев после операции	19,2 ± 1,72	11,2 ± 1,45	1,8 ± 0,75	131,4 ± 12,72
Данные раннего послеоперационного периода	128 (100)	первые трое суток после операции	21,2 ± 1,72	13,1 ± 1,65	2,4 ± 0,37	146,2 ± 15,23

Примечание: а — $p < 0,01$ по сравнению с контролем, б — $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим значением

Суммируя вышеизложенное, можно сказать, что у больных АНК имелись признаки хронического сосудистого воспаления, что подтверждалось повышенным содержанием в крови маркеров воспаления и повреждения эндотелия. Интенсивность сосудистого воспаления зависит от выраженности ишемии нижних конечностей и подтверждается соответствующей динамикой показателей. В отдалённом периоде после ангиопластики происходило затихание воспаления сосудистой стенки, что подтверждалось снижением

содержания в крови маркеров воспаления и повреждения эндотелия. При этом у пациентов с исходной IV степенью ишемии нижних конечностей значения вчСРБ, ИЛ-6 и ЭТ-1 были выше, чем у пациентов со II и III степенью ишемии (см. табл. 5).

Выводы

1. Имеется прямо пропорциональная связь между уровнем показателей провоспалительных факторов (вчСРБ, ИЛ-6, ЭТ-1) и степенью ишемии нижних конечностей.

2. Показатели выраженности сосудистой воспалительной реакции (уровень вчСРБ выше 10,1 мг/л, ИЛ-6 выше 6,1 пг/мл и ЭТ-1 выше 0,8 нг/мл) свидетельствуют о высоком риске формирования рестеноза артерий после выполнения баллонной ангиопластики.

3. Критериями риска возникновения рестеноза после ангиопластики являются ишемия нижних конечностей III степени и выше, высокий уровень провоспалительных факторов в сыворотке крови. На основе этих критериев разработана схема раннего выявления высокого риска развития рестеноза в которую входит: а) оценка на предоперационном этапе у пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нижних конечностей степени ишемии клинически, а также неинвазивными методами (дуплексное сканирование и доплерография); б) определение в сыворотке крови уровня маркеров сосудистой воспалительной реакции (вчСРБ, ИЛ-6, ЭТ-1).

Список литературы

1. Rizvi A. A. Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and atherosclerosis in the metabolic syndrome: emerging concepts / A. A. Rizvi // Amer. J. Med. Sci. — 2009. — Vol. 338 (4). — P. 310–318.
2. Рагино Ю. И. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза / Ю. И. Рагино, А. М. Чернявский, А. М. Волков [и др.]. — Новосибирск : Наука, 2011. — 168 с.
3. Himburg H. A. Grzybowski DM, Hazel AL, LaMack JA, Li XM, Friedman MH. Spatial comparison between wall shear stress measures and porcine arterial endothelial permeability / H. A. Himburg [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 200. Vol. 286 (5). — P. H1916—22.
4. Hodgkinson C. P. Advanced glucation end-product of low density lipoprotein activates the Toll-like 4 receptor pathway implications for diabetic atherosclerosis / C. P. Hodgkinson [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol. — 2008. — Vol. 28, N 12. — P. 2275–2281. — Англ.— ISSN 1079-5642.— US.
5. Markose G. Developments in subintimal angioplasty in the infrainguinal segment / G. Markose [et al.] // J. Cardiovasc. Surg. — 2010. — Vol. 51, N 2. — P. 213–221. — Англ. — ISSN 0021-9509.— IT.
6. Свиридова А. В. Сравнительная оценка эффективности применения малоинвазивных хирургических методов в лечении ишемической болезни сердца / А. В Свиридова [и др.] // Система анализа и управления в биомедицинских системах [ЭИ]. — 2010. — Т. 9, № 4. — С. 911–913. — Рус. — ISSN 1682-6523.— RU.

INFLAMMATION OF VASCULAR WALL AND RESTENOSIS AFTER ANGIOPLASTY OF BOTTOM EXTREMITIES ARTERIES

D.D. Arzamastsev¹, A.A. Karpenko², G.I. Kostyuchenko¹

¹DSBHE «Regional clinical hospital» (Barnaul c.)

²FSBE «Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician E. N. Meshalkin» Minhealthsocdevelopment (Novosibirsk c.)

The results of examination of 128 patients with atherosclerosis of bottom extremities are shown in the article. Patients had the balloon angioplasty concerning stenosis of ileal, femoral and popliteal arteries. In both groups it was defined the level of inflammation markers of HSCRП, IL-6, markers of endothelium damage ET-1, FB in blood serum in presurgical period, in first three days after operation, and also 3, 6 and 12 months later after angioplasty. Conclusions on presence of vascular inflammatory reaction among patients with bottom extremities atherosclerosis are drawn, its dependence on ischemia grade of bottom extremities is concluded, and the dependence of restenosis occurrence frequency from vascular inflammation expression and initial ischemia of bottom extremities is concluded too. On the basis of executed researches the scheme of early revealing of restenosis risk formation after carrying out the arterial angioplasty of bottom extremities is developed.

Keywords: atherosclerosis, an inflammation, restenosis.

About authors:

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

Kostyuchenko Gennady Ivanovich — doctor of medical sciences, professor, deputy head physician on laboratory service DSBHE «Regional clinical hospital» (Barnaul), contact phone: 8(3852) 689-554, 689-545, e-mail: gkostyuchenko@mail.ru

Karpenko Andrey Anatolevich — doctor of medical sciences, professor, principal of center of vascular and hybrid surgery, head of cardiac surgery of vascular pathology and hybrid technologies department at FSBE «Novosibirsk scientific research institute of circulation pathology n.a. academician E. N. Meshalkin» Minhealthsocdevelopment, contact phone: 8(383) 332-26-41, e-mail: andreikarpenko@rambler.ru

List of the Literature:

1. Rizvi A. A. Cytokine biomarkers, endothelial inflammation, and atherosclerosis in the metabolic syndrome: emerging concepts / A. A. Rizvi // Amer. J. Med. Sci. — 2009. — Vol. 338 (4). — P. 310–318.

2. Ragino Y. I. Factors and mechanisms of coronary atherosclerosis development / Y. I. Ragino, A. M. Chernyavsky, A. M. Volkov [etc.]. — Novosibirsk: Science, 2011. — 168 P.
3. Himburg H. A. Grzybowski DM, Hazel AL, LaMack JA, Li XM, Friedman MH. Spatial comparison between wall shear stress measures and porcine arterial endothelial permeability / H. A. Himburg [et al.] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 200. Vol. 286 (5). — P. H1916—22.
4. Hodgkinson C. P. Advanced glucation end-product of low density lipoprotein activates the Toll-like 4 receptor pathway implications for diabetic atherosclerosis / C. P. Hodgkinson [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol. — 2008. — Vol. 28, N 12. — P. 2275–2281. — Англ.— ISSN 1079-5642.— US.
5. Markose G. Developments in subintimal angioplasty in the infrainguinal segment / G. Markose [et al.] // J. Cardiovasc. Surg. — 2010. — Vol. 51, N 2. — P. 213–221. — Англ. — ISSN 0021-9509.— IT.
6. Sviridova A. V. Comparative estimation of application efficiency of minimally invasive surgical methods in ischemic heart trouble treatment / A. V. Sviridova [etc.] // System of analysis and management in biomedical systems [EI]. — 2010. — V. 9, № 4. — P. 911–913. — Rus. — ISSN 1682-6523. RU.