https://doi.org/10.25512/DIR.2017.11.4.03

ДИНАМИКА УРОВНЯ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА АОРТО-ПОДВЗДОШНОМ СЕГМЕНТЕ

В.А. Лазаренко – д.м.н., профессор, ректор
*__Е.А. Бобровская__ – к.м.н., доцент кафедры
А.В. Мезенцева – аспирант кафедры

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра хирургических болезней факультета последипломного образования
305041 Российская Федерация, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- эндотелиальная дисфункция
- аорто-подвздошный сегмент
- аорто-бедренное шунтирование
- стентирование подвздошных артерий

РЕЗЮМЕ:

Цель: оценить динамику маркеров эндотелиальной дисфункции после открытых реконструктивных и эндоваскулярных операций на аорто-подвздошном сегменте.

Материал и методы: в исследование включены 36 больных, которые были разделены на две группы в зависимости от метода выполненных операций. Больным первой группы (n=20) выполняли открытое оперативное вмешательство в объеме аорто-бедренного шунтирования, второй группе (n=16) проведена эндоваскулярная ангиопластика и стентирование подвздошных артерий. Изучено содержание маркеров эндотелиальной дисфункции: гомоцистеина, окисленных липопротеинов низкой плотности, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1), Аннексина V, ингибитора (PAI-1) и тканевого активатора плазминогена (t-PA) в системном кровотоке и оперированной конечности до операции и в раннем послеоперационном периоде.

Результаты: установлена выраженная дисфункция эндотелия после реконструктивных вмешательств на аорто-подвздошном сегменте как в системном, так и в местном кровотоке. Проведение рентгенэндоваскулярных операций сопровождается нарушением функции эндотелия, сопоставимым с открытыми реконструкциями. Выявлено повышение концентрации sVCAM-1 после операции во всех группах с более выраженной динамикой в оперированной конечности. Содержание Аннексина V в местном кровотоке у пациентов второй группы достоверно ниже по сравнению с первой (на 42,66%, $p<0,05$). Наиболее значимые изменения выявлены в фибринолитической активности при выполнении рентгенэндоваскулярного вмешательств. Установлено значимое повышение системной и местной концентрации PAI-1 во второй группе. Уровень PAI-1 в оперированной конечности после стентирования в 1,93 раза был выше, чем при проведении открытого вмешательства. Напротив, послеоперационные изменения t-PA у пациентов, перенесших эндоваскулярную операцию, характеризовались повышением t-PA по сравнению с группой открытых вмешательств.

Заключение: в комплексном обследовании больных облитерирующим атеросклерозом до и после реконструктивных вмешательств необходимо выполнять мониторинг маркеров эндотелиальной дисфункции с целью персонифицированной коррекции.

Для цитирования: *Лазаренко В.А., Бобровская В.А., Мезенцева А.В. «Динамика уровня маркеров эндотелиальной дисфункции после хирургических вмешательств на аорто-подвздошном сегменте». Журнал «Диагностическая и интервенционная радиология». 2017; 11(4);25–33.*

DYNAMICS OF MARKERS LEVEL OF ENDOTHELIAL DYSFUNTION AFTER SURGERY ON THE AORTOILIAC SEGMENT

Lazarenko V.A. – MD, PhD, professor
*__Bobrovskaya E.A.__ – MD, PhD
Mezentseva A.V. – MD, post-graduate

Kursk State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation;
Chair of Surgical diseases of Faculty of Postgraduate Education
3, K. Marks str., Kursk, Russian Federation, 305041

KEY-WORDS:

- endothelial dysfunction
- aortoiliac segment
- aortofemoral bypass
- stenting of iliac arteries

ABSTRACT:

Aim: was to assess dynamics of markers of endothelial dysfunction after open reconstructive and endovascular operations on the aortoiliac segment.

Material and methods: the study included 36 patients, who were divided into two groups depending on the method of performed operations. Patients of the first group (n = 20) underwent open surgery - aortofemoral bypass, the second group (n = 16) underwent endovascular stenting and angioplasty of iliac arteries. We examined the level of the endothelial dysfunction markers:

Адрес для корреспонденции (Correspondence to): *Бобровская Елена Анатольевна (Bobrovskaya E.A.), e-mail: ea-bobrovskaya@yandex.ru*

Статья поступила в редакцию в октябре 2016 года

homocysteine, oxidized low density lipoprotein, adhesion molecules of vascular endothelium type 1 (sVCAM-1) Annexin V, the inhibitor (PAI-1) and tissue plasminogen activator (t-PA) in the systemic circulation and in operated limb before the operation and in the early postoperative period.
Results: an expression of endothelial dysfunction after reconstructive surgery on the aortoiliac segment was established in both, systemic and local blood flow. Carrying of X-ray-endovascular operations was accompanied by endothelial dysfunction, which was comparable with open repair. Increased concentration of sVCAM-1 after surgery was revealed in all groups with greater dynamics in the operated limb. Annexin V content in the local blood flow in patients of the second group is significantly lower than of the first (at 42,66%, $p < 0.05$).The most significant changes were found in the fibrinolytic activity in the performance of X-ray-endovascular interventions. A significant increase in systemic and local concentrations of PAI-1 was marked in the second group. The level of PAI-1 in the operated limb after stenting was 1,93 times higher than that in an open procedure. In contrast, post-operative changes in t-PA in patients undergoing endovascular surgery, showed an increase in t-PA compared to open surgery group.
Conclusion: in the complex examination of patients with atherosclerosis obliterans before and after reconstructive surgery is necessary to monitor markers of endothelial dysfunction with the aim of personalized correction.

Введение

Количество артериальных реконструктивных операций при окклюзионно-стенотических поражениях артерий аорто-подвздошного сегмента остается высоким из года в год [1]. Вместе с тем, отмечается снижение открытых сосудистых операций на этом артериальном сегменте: число аорто-бифеморальных шунтирований по данным ежегодных отчетов в Российской Федерации в 2014 г. уменьшилось на 13,82% по сравнению с предыдущим годом [2]. Помимо стандартных аорто-бедренных реконструкций широко используется методика полузакрытой эндартерэктомии из подвздошных артерий, на долю которой в общем числе операций приходится 12,3% [2, 3]. В настоящее время отдается предпочтение эндоваскулярным технологиям, являющихся альтернативой открытым реконструкциям аорто-подвздошного сегмента [4–8]. Доказаны преимущества эндоваскулярных вмешательств, заключающиеся в миниинвазивности, безопасности, низкой летальности, минимальных сроках стационарного лечения [9–11]. Совершенствование эндоваскулярной техники и материальное обеспечение клиники позволяют проводить эндоваскулярную реканализацию при сложных поражениях подвздошных артерий [12].

Вместе с тем, проблема рестенотических окклюзий продолжает оставаться актуальной в структуре осложнений как эндоваскулярных, так и открытых вмешательств, достигая 30% [13]. В патогенезе развития послеоперационных стенотических реокклюзий ведущая роль принадлежит именно эндотелиальной дисфункции [14]. В связи с этим, представляется интересным анализ изменений функционального состояния эндотелия в послеоперационном периоде при различных методах оперативного вмешательства на аорто-подвздошном сегменте.

Цель исследования: оценить динамику маркеров эндотелиальной дисфункции после открытых реконструктивных и эндоваскулярных операций на аорто-подвздошном сегменте.

Материал и методы

В исследование включено 36 больных облитерирующим атеросклерозом с окклюзионно-стенотическим поражением аорто-подвздошного сегмента. Пациенты (мужчины) были разделены на 2 группы в зависимости от метода выполненных операций. В первую группу вошли 20 пациентов, которым было выполнено открытое аорто-бедренное шунтирование (АБШ), средний возраст 56,8±1,72 лет. Вторую группу составили 16 пациентов в возрасте 55,4±1,97 лет, которым была проведена эндоваскулярная ангиопластика и стентирование подвздошных артерий. Выбор метода лечения больных окклюзионно-стенотическим поражением аорто-подвздошного сегмента с хронической ишемией нижних конечностей определялся согласно «Трансатлантическому междисциплинарному консенсусу» TASC II [15]. Эндоваскулярные операции выполняли пациентам с поражением артерий класса А и В по классификации TASC II. Всем пациентам проводили традиционную двойную дезагрегантуюя терапию.

Обследование включало выполнение общеклинических лабораторных исследований, определение липидного профиля с измерением коэффициента атерогенности (общий холестерин (ХС), липопротеины высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), триглицериды (ТГ)), концентрацию фибриногена в плазме крови. Показатели липидного обмена измеряли ферментативным колориметрическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе Fexor XL (Нидерланды).

Наряду со специальными методами обследования оценивали биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции. Образцы сыворотки крови брали за 5 суток до операции и через 5 суток после хирургического вмешательства. Для диагностики местной концентрации маркеров эндотелиальной дисфункции в пораженной конечности определяли содержание последних в плазме крови, взятой из подкожной вены тыла стопы [16].

Исследование гомоцистеина, молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1), Аннексина V в сыворотке крови пациентов проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов фирмы «eBioscience» (Австрия). Определение уровня окисленных липопротеинов низкой плотности (окисленных ЛПНП) осуществляли твердофазным иммуноферментным методом с помощью иммуноферментного набора Mercodia Oxidized LDD ELISA, Mercodia AB на планшетном фотометре Tecan (Австрия). Активность фибринолити-ческой системы оценивали по количественному определению ингибитора тканевого активатора плазми-ногена I типа (PAI-1) и тканевого активатора плазминогена (t-PA) в образцах крови пациентов методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов фирмы «Technoclone» (Австрия).

Статистический анализ результатов исследования выполняли с помощью компьютерной программы статистической обработки данных путем вычисления средних арифметических (M) и средних ошибок средних (m). Оценку достоверности различия средних значений проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты

У всех пациентов, которым предполагалась реваскуляризирующая операция, отмечалась высокая атерогенность крови, превышающая оптимальные значения липидных параметров [17, 18]. Существенных различий липидного спектра плазмы (общий холестерин, липопротеины низкой плотности, триглицериды) и уровня фибриногена между группами не выявлено **(табл. 1)**. Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции представлена в **таблице 2**.

Динамика гомоцистеина

У всех пациентов отмечено исходно высокое значение показателя гомоцистеина как в системном, так и в местном кровотоке. Значительное увеличение гомоцистеина наблюдалось в пораженной конечности, при этом концентрация гомоцистеина в местном кровотоке превышала системный уровень: в первой группе на 67,74% ($p=0,05$), во второй – на 20,6% ($p>0,05$). В дооперационном периоде содержание гомоцистеина в обеих группах статистически значимо не различалось. Уровень гомоцистеина в послеоперационном периоде составил в системном кровотоке в первой группе 23,2±6,38 мкмоль/л, во второй – 26,21±8,72 мкмоль/л ($p>0,05$ при сравнении значений между группами), в местном кровотоке в первой группе 15,56±0,79

Таблица1. **Показатели липидного профиля и уровня фибриногена**

	ХС,	ТГ, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП,	Индекс атерогенности	Фибриноген, г/л
Целевой	<4,0	<1,7	>1,0	<1,8	<3,0	2,0-4,0
1 группа	5,83±0,21	1,49±0,17	1,48±0,09	4,73±0,34	3,32±0,37	4,66±0,26
2 группа	6,16±0,29	1,89±0,31	1,16±0,08*	4,22±0,36	4,94±0,62*	4,19±0,21

Примечание: ** p<0,05 относительно 1-ой группы.*

Таблица 2. **Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции**

Маркеры	Вид операции	До операции		После операции		Рефере
		Системный	Местный	Системный	Местный кровоток	
Гомоцистеин, мкмоль/л	АБШ	19,95±3,07	33,46±6,2	23,2±6,38	15,56±0,79#	5-12
	Стенты	26,95±6,63	32,5±6,38	26,21±8,72	37,29±8,19**	
Окисленные ЛПНП,	АБШ	96,5±0,48	100,85±0,63	79,65±1,17*	76,4±1,23#	26-117
	Стенты	104,06±1,4**	110,25±1,36**	95,06±0,98* **	85,87±1,29# **	
sVCAM-1, нг/мл	АБШ	155,12±18,68	192,28±29,13	168,2±17,49	319,33±33,35#	131,3-1222,7
	Стенты	175,79±26,86	205,54±31,83	206,26±28,5	299,83±33,57#	
Аннексин нг/мл	АБШ	2,92±1,03	1,64±0,25	2,51±0,38	2,21±0,25	<0,8
	Стенты	0,869±0,11	0,56±0,13**	1,66±0,39	1,267±0,2# **	
PAI-1,нг/мл	АБШ	134,839±8,71	126,559±6,82	121,67±4,45	101,657±6,96#	4-100
	Стенты	122,66±5,95	135,51±6,53	140,22±6,37* **	196,0,8±11,22# **	
t-PA, нг/мл	АБШ	4,15±0,53	4,57±0,78	3,31±0,448	2,659±0,22#	2-8
	Стенты	4,38±0,49	3,66±0,22	5,08±0,739**	4,548±0,47**	

Примечание: *[1] диапазон референсных значений приведен согласно инструкциям к наборам реактивов.*
** p<0,05 относительно системной концентрации до операции.*
 # p<0,05 относительно местной концентрации до операции.
*** p<0,05 относительно группы АБШ.*

мкмоль/л, во второй - 37,29±8,19 мкмоль/л (p<0,05 при сравнении значений между группами).

Динамика окисленных ЛПНП.

При оценке окисленных ЛПНП в дооперационном периоде у пациентов второй группы отмечалось исходное более высокое содержание маркера, в пределах 10% по сравнению с первой группой (на 7,83% в системном кровотоке и на 9,32% в местном кровотоке, p<0,05).

В послеоперационном периоде у пациентов выявлено статистически значимое снижение окисленных ЛПНП относительно исходного уровня: в системном кровотоке в первой группе (после проведения АБШ) системная концентрация окисленных ЛПНП уменьшилась на 17,46%, во второй (после стентирования подвздошных артерий) – на 8,64% (p<0,05); в местном кровотоке в первой группе – на 24,24%, во второй – на 9,66% (p<0,001).

Вместе с тем, при сравнительном анализе значений более высокий уровень окисленных ЛПНП в послеоперационном периоде отмечался во второй группе. Содержание окисленных ЛПНП было выше в системном кровотоке на 19,35%, в местном кровотоке на 12,4% по сравнению с первой группой пациентов (p<0,05).

Динамика молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа

В дооперационном периоде в исследуемых группах не отмечено статистически значимого различия по уровню sVCAM-1.

При анализе содержания молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа у пациентов после проведения реконструктивных операций на аорто-подвздошном сегменте было выявлено повышение концентрации sVCAM-1 как в системном, так и в местном кровотоке во всех группах. При этом, более выраженная динамика отмечалась в оперированной конечности: уровень sVCAM-1 у пациентов после выполнения аорто-бедренного шунтирования увеличился на 66,07% (p<0,05), после проведения ангиопластики со стентированием подвздошного сегмента – на 45,87% (p=0,05) относительно исходных дооперационных значений.

Однако, послеоперационные различия между группами по уровню sVCAM-1 статистически незначимы.

Динамика Аннексина V

Исходное дооперационное значение Аннексина V у пациентов второй группы было в среднем в три раза ниже (в 3,39 раза в системном кровотоке (p>0,05) и в 2,93 раза (p<0,05) в местном кровотоке). После операции системный уровень Аннексина V в первой группе составил 2,51±0,38 нг/мл, во второй – 1,66±0,39 нг/мл (p>0,05 между группами), в оперированной конечности в первой группе – 2,21±0,25 нг/мл, во второй – 1,267±0,2 нг/мл (p<0,05 между группами).

Динамика показателей фибринолитической активности

При оценке фибринолитической активности по содержанию тканевого активатора и ингибитора плазминогена в дооперационном периоде как в системном, так и в местном кровотоке группы статистически не различались.

Результаты исследования ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) в послеоперационном периоде показали, что проведение рентгенэдоваскулярной ангиопластики со стентированием подвздошного сегмента характеризовалось статистически значимым увеличением концентрации PAI-1 по сравнению с группой больных, которым выполнено аорто-бедренное шунтирование. Системный уровень ингибитора активатора плазминогена-1 во второй группе на 15,24% (p<0,05) превышал значения показателя первой группы, составляя 140,22±6,37 нг/мл и 121,67±4,45 нг/мл соответственно. Более выраженная статистически значимая послеоперационная динамика PAI-1 отмечалась в оперированной конечности, после проведения ангиопластики со стентированием подвздошного сегмента концентрация PAI-1 в 1,93 раза была выше, чем в первой группе (p<0,05), составляя 196,0,8±11,22 нг/мл и 101,657±6,96 нг/мл.

Анализ послеоперационной динамики уровня тканевого активатора плазминогена у больных после реконструктивных вмешательств показал, что послеоперационные значения t-PA во второй группе пациентов, перенесших эндоваскулярное вмешательство, были значимо выше по сравнению с группой больных, которым выполнено открытое оперативное вмешательство: в 1,53 раза в системном кровотоке, составляя 5,08±0,74 нг/мл и 3,31±0,45 нг/мл, и в 1,71 раза в оперированной конечности (4,55±0,47 нг/мл и 2,66±0,22 нг/мл во второй и первой группах соответственно) (p<0,05).

Обсуждение

В настоящее время миниинвазивные вмешательства при операциях на аорто-подвздошном сегменте являются альтернативой открытым реконструкциям. Отдаленные результаты проходимости ангиопластики и стентирования стенозов в аорто-подвздошной зоне не отличаются от показателей открытой реконструктивной хирургии [1, 9]. Однако есть данные, что после шунтирования отмечается меньшее количество ампутаций [19–22]. Одним из основных осложнений реконструктивных оперативных вмешательств является рестеноз зоны артериальной реконструкции вследствие гиперплазии неоинтимы, пусковым процессом которой является воспалительная реакция [3]. Многочисленными исследованиями показано, что воспа-лительная реакция, развивающаяся в ответ на хирур-гическое вмешательство при травматическом

повреждении сосудистой стенки, сопровождается изменением продукции сосудистым эндотелием различных биологически активных веществ, уровень которых в крови соответствует его дисфункции [16, 23, 24]. Активности воспалительного ответа способствует также реакция эндотелия на повреждающее действие атерогенных факторов, таких как гомоцистеин, окисленные липопротеины низкой плотности, липопротеин (а), антифосфолипидные антитела, цитокины [25]. Определение в крови факторов повреждения сосудистой стенки является косвенным методом оценки выраженности эндотелиальной дисфункции. Выделяют несколько формы эндотелиальной дисфункции (вазомоторная, гемостатическая, адгезионная, ангиогенная) в зависимости от профиля факторов, влияющих на эндотелий [24].

При исследовании состояния функции эндотелия сосудов у больных облитерирующим атеросклерозом с окклюзионно-стенотическим поражением аорто-подвздошного сегмента регистрировались лабораторные признаки эндотелиальной дисфункции. Проведенное исследование показало наличие изменений функционального состояния эндотелия не только в системном кровотоке, но и в пораженной конечности.

К наиболее значимым факторам эндотелиального повреждения относят гомоцистеин. Показано, что увеличение уровня гомоцистеина в плазме крови приводит к повреждению сосудистого эндотелия с развитием тромбофилии и прогрессированию атероскле-ротического процесса [26]. Механизмы точного патологического действия гомоцистеина на эндотелий до конца неизвестны, однако доказано, что оказывая прямое повреждающее действие на эндотелиоциты, гомоцистеин ингибирует активацию антитромбина III, экспрессию тромбомодулина и оксида азота, снижает синтез простациклина, повышает агрегационные и адгезивные свойства тромбоцитов и блокирует связывание тканевого активатора плазминогена эндотелиоцитами [27]. Проведенные исследования выявили значительное увеличение уровня гомоцистеина, выходящие за границу нормативного диапазона в обеих группах. После операции системная концентрация гомоцистеина статистически значимо не менялась относительно дооперационных значений. Уровень гомоцистеина в оперированной конечности также оставался достаточно высоким. Наибольшее содержание гомоцистеина было отмечено во второй группе в местном кровотоке после операции (в 2,39 раза, $p<0,05$), что является прогностически неблагоприятным фактором риска.

При исследовании уровня окисленных липопротеинов низкой плотности у пациентов облитерирующим атеросклерозом интересным оказался тот факт, что в послеоперационном периоде у больных отмечалось снижение послеоперационной концентрации окисленных ЛПНП в оперированной конечности относительно системного кровотока: в первой группе на 4,08% ($p=0,06$), во второй – на 22,1% ($p<0,001$). Вероятно, этот факт можно объяснить вовлечением окисленных ЛПНП в субэндотелиальное пространство сосудов, способствуя тем самым формированию пенистых клеток. В ряде исследований показано, что окислительная модификация липопротеинов низкой плотности способствует их быстрому и нерегулируемому захвату через скэвенджер-рецепторы макрофагов гладкомышечных клеток артериальной стенки, что приводит к массивному внутриклеточному накоплению эфиров холестерина и трансформации в пенистые клетки [28, 29]. Однако, последнее требует дальнейшего изучения.

Наиболее информативным показателем для определения адгезионной дисфункции эндотелия являются молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа [14, 30]. Известно, что в физиологических условиях эндотелиальная клетка не экспрессирует молекулы адгезии, а увеличение концентрации последних возникает при их активации, вследствие воспаления, обусловлен-ном действием различных повреждающих факторов увеличении напряжения линейного сдвига в определенном участке артерии, накоплении в субэндотелиальном пространстве окисленных липидов и липопротеидов. Под влиянием этих молекул происходит усиление процессов иммунной адгезии, гиперагрегация форменных элементов крови с последующим тромбообразованием, нарушением микроциркуляции [30, 31]. В послеоперационном периоде во всех группах имелось статистически значимое увеличение содержания sVCAM-1 в оперированной конечности по сравнению с системным уровнем. Так в первой группе (после АБШ) местная концентрация превосходила системную на 89,84% ($p<0,001$), во второй (после ангиопластики со стентированием) – на 45,36% ($p<0,05$). Вместе с тем вид оперативного вмешательства значимо не влиял на уровень sVCAM-1, послеоперационные значения концентрации молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа значимо не различа-лись между группами. Синтез и экспрессия молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа может свидетельствовать об активации эндотелия в нижних конечностях.

При анализе послеоперационной динамики по уровню Аннексина V у пациентов после проведения ангиопластики со стентированием подвздошных артерий содержание Аннексина V в оперированной конечности было достоверно ниже по сравнению с пациентами, перенесшими открытое оперативное вмешательство в объеме аорто-бедренного шунтирования (на 42,66%, $p<0,05$). Этот факт отчасти можно объяснять исходным дооперационным достоверно низким уровнем показателя в этой группе в местном кровотоке по сравнению с первой группой пациентов.

Исследование фибринолитической активности у боль-

ных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей выявило высокий уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена в дооперационном периоде в обеих группах. Поскольку ингибитор активации плазминогена I типа относится к веществам эндотелиального происхождения и практически не синтезируется в нормальных условиях вместе с молекулами адгезии, эндотелином-1, концентрация его в плазме крови возрастает при активации эндотелия [31]. Более выраженная статистически значимая динамика PAI-1 отмечалась в оперированной конечности, после проведения ангиопластики со стентированием подвздошного сегмента концентрация ингибитора активатора плазминогена-1 почти в 2 раза была выше, чем в первой группе. Полученные данные свидетельствовали о выраженном повреждении эндотелия при выполнении рентгенэндоваскулярной процедуры.

Анализ послеоперационной динамики тканевого активатора плазминогена в группе больных после проведения аорто-бедренного шунтирования выявил снижение концентрации t-PA на 20,34% ($p>0,05$) в системном кровотоке и на 41,92% ($p<0,05$) в оперированной конечности, что может рассматриваться как нарушение атромбогенной функции эндотелия. В группе больных, которым выполнялась ангиопластика со стентированием подвздошных артерий наоборот отмечалось повышение концентрации t-PA относительно дооперационных значений, в системном кровотоке на 15,84 %, в местном на 24,27%, ($p>0,05$). однако менее выраженное и статистически незначимое.

При сравнительном анализе между группами выявлено, что послеоперационные изменения тканевого активатора плазминогена у пациентов, перенесших эндоваскулярное вмешательство, характеризовались повышением показателя по сравнению с первой группой (на 53,72% в системном кровотоке и на 71,05%% в оперированной конечности против группы открытых вмешательств ($p<0,05$)). Несмотря на повышение уровня PAI-1 во второй группе после операции и на незначительное возрастание t-PA в послеоперационном периоде, в некотором отношении способствовало сохранению гемостаза и не привело к развитию острого тромбоза стента в раннем послеоперационном периоде, возможно вследствие приема двойной антиагрегантной терапии.

Рассматривая оперативное вмешательство как сложный процесс, авторы представили объективные критерии инвазивности с учетом ряда потофизиологических механизмов [23, 32]. Так, А.В. Максимовым и соавт. (2011), показано, что реконструкция инфраренального отдела аорты через минилапаротомию характеризуется меньшей инвазивностью в сравнении со стандартной лапаротомией, по уровню ферментемии, активации нейро-вегетативной системы и болевому синдрому [32]. В нашем исследование мы попытались определить инвазивность оперативного вмешательства с позиции функции эндотелия. При сравнении исходных уровней маркеров эндотелиальной дисфункции, таких как гомоцистеин, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, тканевой активатор и ингибитор плазминогена у пациентов облитерирующим атеросклерозом в дооперационном периоде двух групп не выявлено статистически значимых различий, как в системном, так и в местном кровотоке.

В контексте эндотелиальной дисфункции следует отметить, что у больных, оперированных с использованием эндоваскулярных технологий наблюдалось выраженное нарушение функции эндотелия, сопоставимое с открытыми реконструкциями. Миниинвазивность с позиции техники не является миниинвазивным с позиции дисфункции эндотелия, что требует особого подхода у этой категории больных.

Заключение

1. У больных облитерирующим атеросклерозом с окклюзионно-стенотическим поражением аорто-подвздошного сегмента имеются выраженные нарушения функции эндотелия, выраженность которых возрастает после реконструктивных вмешательств как в системном, так и местном кровотоке.
2. Эндоваскулярные интервенции сопровождаются выраженными нарушениями функции эндотелия, сопоставимыми с открытыми реконструкциями аорто-подвздошного сегмента.
3. Наиболее значимые изменения отмечены в фибринолитической активности с повышением уровня PAI-1 и t-PA после рентгенэндоваскулярных вмешательств.
4. Комплексное изучение функционального состояние эндотелия у больных с облитерирующим атеросклерозом до хирургического вмешательства и в послеоперационном периоде необходимо для проведения персонифицированной коррекции, позволяющее улучшить результаты артериальных реконструкций. ■

Список литературы/References

1. Затевахин И.И., Шиповский В.Н., Магомедов Ш.Г., Джуракулов Ш.Р. Результаты эндоваскулярного лечения атеросклеротических поражений подвздошных артерий. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2010; 4:2:29–37.
Zatevahin I.I., Shipovskiy V.N., Magomedov Sh.G., Dzhurakulov Sh.R. Rezultatyi endovaskulyarnogo lecheniya ateroskleroticheskih porazheniy podvzdoshnyih arteriy. [Endovascular treatment for iliac arteries atherosclerotic lesions]. *Diagnosticheskaya i interventsionnaya radiologiya*. 2010; 4: 2: 29–37 [In Russ].

2. Покровский А.В., Гонтаренко В.Н. Состояние сосудистой хирургии в России в 2014 году. М. 2014; 99С.
Pokrovskiy A.V., Gontarenko V.N. Sostoyanie sosudistoy hirurgii v Rossii v 2014 godu. [Status of vascular surgery in Russia in 2014]. Moscow. 2014; 99 [In Russ].

3. Хабазов Р.И., Амиров Н.Ш., Амирова А.В. и др. Отдаленные результаты эндопротезирования и стентирования подвздошных артерий после гибридных вмешательств. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.* 2016; 11:1: 22–26.
Habazov R.I., Amirov N.Sh., Amirova A.V. et al. Otdalennyie rezultatyi endoprotezirovaniya i stentirovaniya podvzdoshnyih arteriy posle gibridnyih vmeshatelstv. [Long-term results of endoprosthesis replacement and stenting of iliac arteries after hybrid procedures]. *Vestnik Natsionalnogo mediko-hirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova.* 2016; 11:1: 22–26 [In Russ].

4. Карпенко А.А., Стародубцев В.Б., Игнатенко П.В. и др. Малоинвазивные вмешательств у пациентов со стено-окклюзионными поражениями аорто-подвздошного сегмента. Материалы XXX международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. Новые направления в лечении сосудистых больных (25-27 июня 2015 г., г. Сочи). *Ангиология и сосудистая хирургия (приложение).* 2015; 21: 2: 283–285.
Karpenko A.A., Starodubtsev V.B., Ignatenko P.V. et al. Maloinvazivnyie vmeshatelstv u patsientov so steno-okklyuzionnyimi porazheniyami aorto-podvzdoshnogo segmenta. [Minimally invasive interventions in patients with steno-occlusive lesions of the aorto-iliac segment]. Materialyi XXX mezhdunarodnoy konferentsii Rossiyskogo obschestva angiologov i sosudistyih hirurgov. Novyie napravleniya v lechenii sosudistyih bolnyih (25-27 iyunya 2015 g., g. Sochi). *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya (prilozhenie).* [Materials of XXX of international conference of Russian society of angiologists and vascular surgeons. New directions in treatment of vascular patients (on June, 25-27 2015, Sochi). *Angiology and vascular surgery (annex)*]. 2015; 21:2:283–285 [In Russ].

5. Троицкий А.В., Бехтев А.Г., Хабазов Р.И. и др. Результаты гибридных операций при этажных поражениях артерий аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегментов. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2013; 19:1:39–43.
Troitskiy A.V., Behtev A.G., Habazov R.I. et al. Rezultatyi gibridnyih operatsiy pri etazhnyih porazheniyah arteriy aorto-podvzdoshnogo i bedrenno-podkolennogo segmentov. [Results of hybrid operations in leveled lesions of arteries of aorta-iliac and femoral-popliteal segments]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*. 2013; 19: 1: 39–43 [In Russ].

6. Шиповский В.Н. Ежегодный конгресс Общества сердечно-сосудистых хирургов и интервенционных радиологов Европы CIRSE-2009 (18-21 сентября 2009 г. Лиссабон, Португалия). *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2010;16:1:57–64.
Shipovskiy V.N. Ezhegodnyiy kongress Obschestva serdechno-sosudistyih hirurgov i interventsionnyih radiologov Evropyi CIRSE-2009 (18-21 sentyabrya 2009 g. Lissabon, Portugaliya). [Annual Congress of the Society of cardiovascular surgeons and interventional radiologists Europe CIRSE-2009 (September 18-21, 2009, Lisbon, Portugal).]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*. 2010; 16: 1: 57–64 [In Russ].

7. Greiner A., Dessl A., Klein-Weigel P. et al. Kissing-stents for treatment of complex aortoiliac disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2003; 26(2):161–165.

8. M. Saha S., Gibson, Torrie E.P.H. et al. Stenting for localized arterial stenosis in the aorto-iliac segment. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2001; 22(1):37–40.

9. Былов К.В., Дроздов С.А., Дундуа Д.П. и др. Место ангиопластики при лечении окклюзированных (длиной более 10 см) бедренных артерий. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии.* 2004; 5: 26–31.
Byilov K.V., Drozdov S.A., Dundua D.P. et al. Mesto angioplastiki pri lechenii okklyuzirovannyih (dlinoy bolee 10 sm) bedrennyih arteriy. [The place of angioplasty in the treatment of occlusion (length 10 cm) femoral arteries]. *Mezhdunarodnyiy zhurnal interventsionnoy kardioangiologii.* 2004; 5:26–31 [In Russ].

10. Игнатович И.Н., Кондратенко Г.Г., Сергеев Г.А. и др. Влияние реваскуляризации на результаты лечения хронической критической ишемии при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2011; 17: 1:71–75.
Ignatovich I.N., Kondratenko G.G., Sergeev G.A. et al. Vliyanie revaskulyarizatsii na rezultatyi lecheniya hronicheskoy kriticheskoy ishemii pri neyroishemicheskoy forme sindroma diabeticheskoy stopyi. [The effect of revascularization on outcomes of treatment of chronic critical ischemia in the neuroischemic form of diabetic foot syndrome]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2011; 17: 1:71–75 [In Russ].

11. Максимов А.В., Плотников М.В. Интраоперационные осложнения и причины конверсий при реконструкциях аортобедренного сегмента через минилапаротомию. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2011; 5:19–24.

Maksimov A.V., Plotnikov M.V. Intraoperatsionnyie oslozhneniya i prichinyi konversiy pri rekonstruktsiyah aortobedrennogo segmenta cherez minilaparotomiyu. [Intraoperative complications and causes of conversion in reconstructions of the aortofemoral segment using minila parotomy]. *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2011; 5: 19–24 [In Russ].

12. Карпенко А.А., Стародубцев В.Б., Игнатенко П.В. и др. Результаты эндоваскулярных вмешательств у больных с окклюзионно-стенотическими поражениями артерий аорто-подвздошного сегмента. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016; 22:2:77–82.
Karpenko A.A., Starodubtsev V.B., Ignatenko P.V. et al. Rezultatyi endovaskulyarnyih vmeshatelstv u bolnyih s okklyuzionno-stenoticheskimi porazheniyami arteriy aorto-podvzdoshnogo segmenta. [Results of endovascular interventions in patients with occlusive-stenotic lesions of arteries in the aorto-iliac segment]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2016; 22:2:77–82 [In Russ].

13. Арзамасцев Д.Д. Чрескожная ангиопластика, провоспалительные факторы и эндотелиальная дисфункция в эффективности реваскуляризации нижних конечностей. Автореферат. Дисс. канд. мед. наук. Новосибирск. 2012; 23.
Arzamastsev D.D. Chreskozhnaya angioplastika, provospalitelnyie faktoryi i endotelialnaya disfunktsiya v effektivnosti revaskulyarizatsii nizhnih konechnostey. Avtoreferat. Diss. kand. med. [Percutaneous angioplasty, pro-inflammatory factors and endothelial dysfunction in efficiency of revascularization of lower limbs. Abstract of thesis of Diss. of candidate of med. sci.]. Novosibirsk. 2012; 23 [In Russ].

14. Козырева В.С., Субботовская А.И., Шилова А.Н., Карпенко А.А. Иммунологические аспекты формирования рестенозов после повреждения эндотелия. Ангиология и сосудистая хирургия. 2014, 20 (1): 21–26.
Kozyireva V.S., Subbotovskaya A.I., Shilova A.N., Karpenko A.A. Immunologicheskie aspektyi formirovaniya restenozov posle povrezhdeniya endoteliya. [Immunological aspects of formation of restenoses after endothelial damage]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2014, 20(1):21–26 *[In Russ].*

15. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.* 2007; 45:5–67.

16. Кузнецов М.Р., Болдин Б.В., Кошкин В.М. и др. Прогнозирование отдаленных результатов оперативного лечения больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2008; 14(1):106–112.
Kuznetsov M.R., Boldin B.V., Koshkin V.M. et al. Prognozirovanie otdalennyih rezultatov operativnogo lecheniya bolnyih s obliteriruyuschim aterosklerozom arteriy nizhnih konechnostey. [Prediction of remote results of surgical treatment of patients with obliterating atherosclerosis of lower limb arteries.]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2008; 14 (1): 106–112 [In Russ].

17. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр. М. 2012; 50.
Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tselyu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza. Rossiyskie rekomendatsii V peresmotr. [Diagnostics and correction of violations of lipid exchange as a prophylaxis and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations of V are a revision]. M. 2012; 50 [In Russ].

18. Reiner Z., Alberico L. Catapano, Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2011; 32 (14). 1769–1818.

19. Аракелян В.С., Демидова О.А., Сергеев С.Ю. Современная стратегия лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: Трансатлантический международный консенсус (Trans-Atlantic inter-Society Consensus) (обзор литературы). *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2009; 15: 3:127-133.
Arakelyan V.S., Demidova O.A., Sergeev S.Yu. Sovremennaya strategiya lecheniya patsientov s hronicheskoy ishemiey nizhnih konechnostey: Transatlanticheskiy mezhdunarodnyiy konsensus (Trans-Atlantic inter-Society Consensus) (obzor literaturyi). [Modern strategy of treatment of patients with the chronic ischemia of lower limbs: the Transatlantic international consensus (Trans - Atlantic inter - Society Consensus) (review of literature)]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2009; 15: 3: 127–133 [In Russ].

20. Казаков Ю.И., Лукин И.Б., Соколова Н.Ю., Нефёдов В.И. Выживаемость без ампутации после открытых и эндоваскулярных вмешательств на инфраингвинальном сегменте у больных с критической ишемией нижних конечностей. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015;1:42–46.
Kazakov Yu.I., Lukin I.B., Sokolova N.Yu., NefYodov V.I. Vyizhivaemost bez amputatsii posle otkryityih i endovaskulyarnyih vmeshatelstv na infraingvinalnom segmente u bolnyih s kriticheskoy ishemiey nizhnih konechnostey. [Survival without amputation after open and endovascular interventions for infrainguinal segment in patients with critical limb ischemia]. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya.* 2015; 1: 42–46 [In Russ].

21.Bradbury A.W., Adam D.J., Bell J. et al. BASIL Trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J. Vasc. Surg.* 2010; 51 (5): 52S–68S.

22. Menard M. The role of endovascular therapy in the treatment of critical limb ischemia. *Angiol. Vasc. Surg.* 2014; 20 (1): 53–59.

23. Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Самсонова Н.Н.

и др. Динамика уровня факторов воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде при различных методиках коронарного шунтирования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015; 8 (1): 4–11.
Buziashvili Yu.I., Koksheneva I.V., Samsonova N.N. et al. Dinamika urovnya faktorov vospalitelnoy reaktsii v rannem posleoperatsionnom periode pri razlichnyih metodikah koronarnogo shuntirovaniya. [Dynamics of level of factors of inflammatory reaction in an early postoperative period at different methodologies of the coronal by-passing]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya.* 2015; 8(1):4–11 [In Russ].

24. Васина Л.В. Механизмы дисфункции эндотелия при остром коронарном синдроме. Автореферат. Дисс. докт. мед. наук. СПб. 2008; 25.
Vasina L.V. Mehanizmyi disfunktsii endoteliya pri ostrom koronarnom sindrome. Avtoreferat. Diss. dokt. med. nauk. [Mechanisms of endothelial dysfunction in acute coronary syndrome. Dr. med. sci. Diss.]. St. Petersburg. 2008; 25 [In Russ].

25. Gotto A.M. Contemporary Diagnosis and Management of Lipid Disorders: Handbooks in Health Care Co. Pennsylvania, 2001; 238.

26. Суханов С.Г., Таубер О.Н. Гипергомоцистеинемия и коронарный атеросклероз. *Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия.* 2007; 2(52):285–293.
Suhanov S.G., Tauber O.N. Gipergomotsisteinemiya i koronarnyiy ateroskleroz. [Hyperhomocysteinemia and coronary atherosclerosis]. *Vestnik SamGU – Estestvennonauchnaya seriya.* 2007; 2(52):285–293 [In Russ].

27. Ridker P.M., Rifai N., Rose L., Cook N.R. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* - Vol. 347 (20): 1557–1565.

28. Ланкин В.З.,Тихазе А.К., Кумскова Е.М. Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета типа 2. *Кардиологический вестник.* 2008; 3(1): 60–68.
Lankin V.Z.,Tihaze A.K., Kumskova E.M. Osobennosti modifikatsii lipoproteinov nizkoy plotnosti v razvitii ateroskleroza i saharnogo diabeta tipa 2. [Modification of low density lipoproteins in atherosclerosis and diabetes mellitus type 2]. *Kardiologicheskiy vestn.* 2008; 3(1): 60– 68 [In Russ].

29. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nature Medicine.* 2002; 8:1211–1218.

30. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Ст-Петербург: Изд-во СПбГМУ, 2003; 184.
Petrischev N.N. Disfunktsiya endoteliya: prichinyi, mehanizmyi, farmakologicheskaya korrektsiya. [Endothelial dysfunction: causes, mechanisms, pharmacological correction]. St-Peterburg: Izd-vo SPbGMU. [St. Petersburg]. 2003; 184 [In Russ].

31. Dansky H.M., Barlow C.B., Lominska C. et al. Adhesion of monocytes to arterial endothelium and initiation of atherosclerosis are critically dependent on vascular cell adhesion molecule-1 gene dosage. Arterioscler. *Thromb. Vasc. Biol.* 2001; 21(10):1662-1667.

32. Максимов А.В., Фейсханов А.К., Плотников М.В. Объективные критерии инвазивности минидоступа при аортобедренных реконструкциях. Проспективное исследование. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2011; 17:1:127–130.
Maksimov A.V., Feyshanov A.K., Plotnikov M.V. Ob'ektivnyie kriterii invazivnosti minidostupa pri aortobedrennyih rekonstruktsiyah. Prospektivnoe issledovanie. [Objective criteria of invasiveness in aortofemoral reconstructions. A prospective study.]. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya.* 2011; 17:1:127–130 [In Russ].