

УДК 616.137.002.2-004.6-039.35-007.271-089-035

К.В. Мясоєдов

Харьковский национальный медицинский университет

ВЫБОР МЕТОДА ДЕЗОБЛИТЕРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ С УЧЕТОМ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ РЕСТЕНОЗА

Обследовано 80 больных с критической ишемией нижних конечностей, которые были прооперированы и разделены на две группы в зависимости от применения предложенной методики. Определен оптимальный вид дезоблитерации артериального русла у обследованных больных с учетом прогноза прогрессирования рестеноза дезоблитерированной зоны. Уровни TGF- β 1 имели тенденцию к незначительному нарастанию или оставались на одном уровне в обеих группах. Уровни эндоглина снижались в первые послеоперационные сутки в обеих группах в среднем на 23 %. Тем не менее низкие уровни TGF- β 1 (< 150 нг/мл) и CD105 (< 8 нг/л) в отдаленном периоде коррелировали с более высокими степенями рестеноза. В группе сравнения темпы и степень рестенозирования были выше, чем в основной группе, на 1-м и 3-м годах наблюдения. В основной группе через год после выписки степень стеноза в общей бедренной артерии составила ($6,2 \pm 4,3$) % у 52 пациентов, в группе сравнения – ($7,5 \pm 3,2$) % (у 50) и 59 % (у 1). Проходимость реконструкций, выполненных на инфраингвинальном сегменте была значительно хуже, чем данный показатель после коррекции аорто-подвздошного сегмента, в обеих группах, но в среднем за год уровни проходимости в основной группе были на 5 % выше, чем в группе сравнения. У больных с критической ишемией изначально низкие уровни CD105 и TGF- β 1 свидетельствуют о значимом нарушении функции эндотелия и «цитокинового равновесия» в процессах атерогенеза. По данным показателям прогноз лечения считают неблагоприятным ввиду высокого риска рестенозирования дезоблитерированной зоны, чему препятствует предложенный нами метод гидравлической дезоблитерации.

Ключевые слова: *эндоглин, критическая ишемия, гидравлическая дезоблитерация.*

Критическая ишемия – крайнее проявление естественного течения хронического облитерирующего заболевания артерий нижних конечностей. Длительность периода формы легкой ишемии и его переход в более тяжелые формы сугубо индивидуальны и определяются комплексом экзо- и эндогенных факторов. Рассмотрим некоторые эндогенные факторы, которые могут быть репрезентативными в течение критической ишемии, в том числе после её коррекции в контексте рестенозирования. Рассматриваемый нами TGF- β 1 является одним из наиболее изученных факторов, принимающим участие в атерогенезе. Тем не менее данные о значении этого факто-

ра довольно спорные и свидетельствуют в пользу как его проатерогенной роли, так и его роли как защитного фактора [1]. Недостаточность данного цитокина повышает вероятность липидного повреждения стенки сосудов, дестабилизации атеросклеротической бляшки [2], значительного воспаления в месте повреждения сосудистой стенки; увеличения зоны повреждения сосудистой стенки при отсутствии достаточного влияния на Т-клетки [3], а также ответственна за рестенозирования после проводимого лечения [4], в том числе за счет неоинтимальной гиперплазии [5].

Корецептором семейства TGF- β является эндоглин (CD105) – гомодимерный транс-

© К.В. Мясоєдов, 2016

мембранный гликопротеин, взаимодействующий с TGF- β 1 и TGF- β 3. Эндоглин ингибирует фосфорилирование молекулы TGF- β 1, что нарушает передачу сигнала рецептором данного типа. При этом уровни эндоглина были повышены в атеросклеротически измененных сосудах и коррелировали с повышенным уровнем общего холестерина. Эндоглин принимает участие в ангио- и неоангиогенезе, в том числе в пораженных атеросклерозом сосудах [6]. Уровни данного цитокина снижены у больных с критической ишемией нижних конечностей [7]. Кроме того, существуют данные о его роли в рестенозе коронарных артерий после имплантации стентов [8].

Одними из рассматриваемых факторов являются активные формы кислорода, участие которых в патобиохимических процессах при критической ишемии играют немаловажную роль. Предложенный в работе метод гидравлической дезоблитерации перспективен в контексте профилактики неоинтимальной гиперплазии [9] и, как следствие, профилактики рестеноза дезоблитерированной области.

Цель настоящего исследования – определить оптимальный вид дезоблитерации артериального русла у больных с критической ишемией с учетом прогноза прогрессирования рестеноза дезоблитерированной зоны.

Материал и методы. Обследовано 80 больных с критической ишемией нижних конеч-

ностей (III, IV степени по Фонтейну – А.В. Покровскому, или 4–6-я категории по Резерфорду) в возрасте от 52 до 83 лет, средний возраст – (69 \pm 6) лет. Из них женщин было 26 (32,5%), мужчин – 54 (67,5%). Все больные были прооперированы по поводу данной патологии и разделены на две равные группы в зависимости от применения предложенной методики. Основную группу составили 40 больных, у которых во время оперативного вмешательства применялась предложенная методика гидравлической дезоблитерации. Суть предложенной методики заключается в субадвентициальном введении изотонической жидкости в артериальную стенку в целях отделения окклюзирующего / стенозирующего субстрата (рисунок).

В группе сравнения (n=40) больные были прооперированы с применением традиционной открытой эндартерэктомии. Группы были сходными по возрасту, полу, анатомии поражения, сопутствующим заболеваниям и характеру оперативных вмешательств. Больным проводили реконструктивные операции в инфраингвинальном сегменте. В обеих группах больным выполнены бедренно-подколенные и бедренно-берцовые шунтирования, изолированные эндартерэктомии из общей бедренной артерии и её бифуркации, в том числе и глубокой артерии бедра. В качестве шунтирующего материала использовали аутоветны, синтетические протезы, а также комбини-

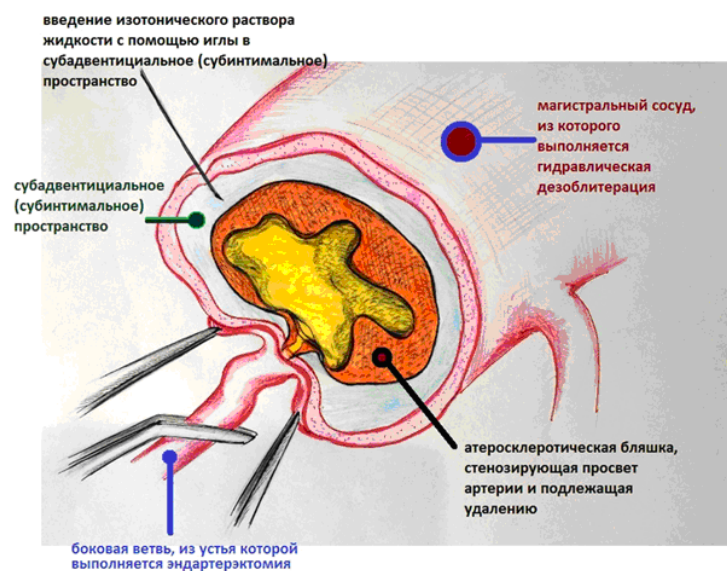


Схема методики гидравлической дезоблитерации

ванные шунты. При этом мы не разделяли больных на подгруппы в зависимости от шунтирующего материала в виду короткого срока наблюдения. В обеих группах больные получили необходимый объем хирургического вмешательства, и применение предложенной методики никак не сказалось на тактике оперативного лечения. Дезоблитерацию выполняли как этап реконструктивной операции в бассейне общей бедренной артерии, после чего на дезоблитерированную область накладывали сосудистый анастомоз. Таким образом, интраоперационного контроля качества выполненной дезоблитерации достигали полным визуальным контролем. В послеоперационном периоде больные обеих групп получали стандартную антиагрегантную терапию (100 мг АСК или 75 мг клопидогреля) и гиполипидемические средства, в зависимости от исходных уровней общего холестерина (ОХ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) – соответствующие дозировки аторвастатина или розувастатина.

Степень ишемии нижних конечностей определяли на основании клинических данных, ЛПИ. В сыворотке больных определяли уровни ОХ, ЛПНП, эндоглина (CD105), TGF- β 1. Для определения уровня TGF- β 1 в сыворотке крови использовали eBioscience human TGF-beta 1 Platinum ELISA, для определения метаболитов оксида азота – R&D Systems Total Nitric Oxide and Nitrate/Nitrite, уровень эндоглина (CD105) определяли в крови набором R&D Quantikine® ELISA Human Endoglin / CD105. Забор крови проводили в день госпитализации, за день до операции, в ближайшем послеоперационном периоде (на 1-е–3-и сутки и при выписке).

В отдаленном послеоперационном периоде через 1, 3 и 5 лет наблюдения в обеих группах оценивали первичную проходимость оперированного сегмента, степень рестеноза общей бедренной артерии в её дезоблитерированной зоне. Первичную проходимость оперированного сегмента оценивали для определения и учета отдаленных осложнений (тромботических, а также потери конечности), которые могли быть опосредованы применением предложенного метода дезоблитерации. Также в отдаленном послеоперационном периоде изучали изменения липидного профиля с целью оценить динамику течения

атеросклеротического процесса и его влияние на регистрируемые в указанном периоде показатели, а именно: для исключения злокачественного течения атеросклеротического процесса на процесс рестеноза.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Количественные изменения указаны в виде средней арифметической и ошибки средней, а также и минимальной и максимальной величин; нормальность их распределения была проверена с помощью критерия Шапиро–Вилка, t-критерия Стьюдента, статистическую значимость рассчитывали с помощью U-критерия Манна–Уитни (при уровне значимости 0,05).

Результаты и их обсуждение. Были обследованы здоровые доноры в целях определения референтных значений уровней исследуемых нами агентов и цитокинов. Мы получили следующие средние значения интересующих нас показателей: TGF- β 1 – (37,01±2,48) нг/мл, эндоглин (CD105) – (14,00±1,82) нг/л.

У больных обеих групп эти показатели исходно имели однотипные изменения, а именно: уровень TGF- β 1 имел тенденцию к повышению, а уровень эндоглина был снижен относительно показателей здоровых лиц.

Уровни TGF- β 1 в день госпитализации составляли в среднем у пациентов основной группы и группы сравнения (621±287) и (591,05±203,13) нг/мл соответственно, уровни эндоглина – (12,31±1,87) и (11,17±1,52) нг/л (табл. 1).

На протяжении лечения, включая оперативную коррекцию, вне зависимости от метода хирургического вмешательства уровни TGF- β 1 имели тенденцию к незначительному увеличению или оставались на одном уровне у больных обеих групп, что свидетельствует о формировании привычного к повреждению фенотипа по данному цитокину у больных с атеросклерозом. В свою очередь, данный факт может свидетельствовать о формировании стабильного хронического атеросклеротического фенотипа, «защищающего» организм от острых сосудистых событий (инфаркта миокарда, инсульта).

Уровни эндоглина снижались в первые послеоперационные сутки у пациентов обеих групп в среднем на 23 % от исходного значения и в случае положительного исхода лече-

Таблиця 1. Динаміка рівней TGF-β1 і CD105 у больних обстежуваних груп в процесі лічення

Показатели	Група	
	основная	сравнения
TGF-β1, нг/мл		
день госпитализации	591,1±203,1*	621±287*
1-й день д/о	599,03±229,60	623,0±134,3
1-е–3-и сутки п/о	706,94±142,44*	695,00±98,17*
день выписки	745,75±226,95	747,30±43,54
Эндоглин (CD105), нг/л		
день госпитализации	11,17±1,52	12,31±1,87
1-й день д/о	10,20±1,64	11,06±1,54
1-е–3-и сутки п/о	8,08±0,21	9,0100±0,7168
день выписки	8,99±1,34*	10,120±0,916*

* $p < 0,05$; различия между группами статистически значимы. Здесь и в табл. 2 и 3.

ния (достигнута магістралізація артеріального кровотока, зажили некрозы, исчезли боли в покое) возвращались к исходным значениям или даже превышали первоначальные цифры.

При обследовании и отборе больных отмечены 4 случая с отсутствием анатомических условий для реконструктивной операции или эндоваскулярного вмешательства, т. е. отсутствием дистального русла. Изменения в крови таких больных были однотипными, о чем свидетельствовали следующие показатели: TGF-β1 < 150 нг/мл, эндоглин < 7,0 нг/л. Эти больные не были включены в данное исследование.

В ходе лечения у больных зарегистрированы 3 случая тромбоза в послеоперационном периоде: 1 случай в основной группе – тромбоз бедренно-подколенного шунта и 2 случая в группе сравнения – тромбоз артерий голени после транслюминальной баллонной ангиопластики. Эти случаи объединяют исходно низкие уровни TGF-β1 < 150 нг/мл и эндоглина < 7,0 нг/л, что отмечалось и в случае больных с отсутствием условий для рекон-

струкции. Также из нежелательных явлений в группе сравнения зарегистрирован 1 случай инфаркта миокарда и 1 случай острого нарушения мозгового кровообращения на дооперационном этапе.

На фоне приема гиполипидемических средств у больных обеих групп уровни ОХ и ЛПНП в отдаленном послеоперационном периоде снижались и приближались к нормальным значениям (табл. 2).

При УЗДГ-исследовании зон общей бедренной артерии, в которых была выполнена дезоблитерация, в отдаленном послеоперационном периоде степень стеноза прогрессировала в течение 5-летнего наблюдения. При этом большие показатели рестеноза отмечались у пациентов группы сравнения, что также подтверждается случаем максимального рестеноза уже на 1-м году наблюдения у больного со степенью стеноза 59 %. В долгосрочном периоде наблюдения стенозирование оперированного сегмента в обеих группах характеризовалось одинаковыми темпами прогрессирования и к 5-му году наблюдения не имелось достоверных различий. Тем не

Таблиця 2. Уровни общего холестерина и ЛПНП

Показатель	Срок наблюдения	Група	
		основная	сравнения
ОХ, ммоль/л	Исходно	7,8±1,4*	6,3±1,7*
	1 год	5,9±0,7	5,4±1,2
	3 года	6,1±1,2	5,8±0,9
	5 лет	5,6±0,9	5,7±0,4
	ЛПНП, ммоль/л	Исходно	3,7±0,9*
1 год		2,2±0,5	2,1±0,6
3 года		2,8±0,5*	2,4±0,3*
5 лет		2,7±0,6	2,7±0,7

менее стоит отметить, что за весь период наблюдения количество больших рестенозов (67–83 % у 8 больных) отмечалось в группе сравнения (табл. 3).

В группе сравнения темпы и степень рестенозирования были выше, чем в основной

за год уровни проходимости у больных основной группы были на 5 % выше, чем у лиц группы сравнения.

Показатели первичной проходимости достоверно не отличались при межгрупповом анализе.

Таблица 3. Степень рестеноза общей бедренной артерии в зависимости от вида примененной эндартерэктомии (ЭАЭ)

Срок наблюдения, год	Рестеноз, %					
	до 50		50–70		80–100	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Стандартная ЭАЭ</i>						
1-й	9,5±3,2	36	59	1*	–	–
3-й	41,7±4,8	26*	67	1	83	1
5-й	45,0±3,5	12*	69±6	5	–	–
<i>Гидравлическая ЭАЭ</i>						
1-й	8,2±3,8	32	–	–	–	–
3-й	34,4±4,2	27*	56	1	–	–
5-й	41,7±3,2	17*	67±2	2	–	–

группе, на 1-м и 3-м годах наблюдения. Так, в основной группе через год после выписки степень стеноза в общей бедренной артерии составила (6,2±4,3) % у 52 пациентов, в группе сравнения – (7,5±3,2) % (у 50) и 59 % (у 1). На 3-м году разница между группами была наиболее выраженной. У больных основной группы степень рестенозов была (36,4±9,2) % (у 47), 56 % (у 1), в группе сравнения рестенозы были более выражены и составили (43,7±2,8) % (у 38), 67 % (у 1) и 83 % (у 1).

Тем не менее в процессе 5-летнего наблюдения степень рестеноза в области общих бедренных артерий достоверно не различалась и составляла в обеих группах 41,7–69,2 %.

При оценивании проходимости оперированного сегмента выявлено, что основная группа была сопоставима с группой сравнения. У пациентов обеих групп проходимость реконструкций, выполненных на инфраингвинальном сегменте, была значительно хуже – 85; 75 и 57 % в основной группе и 80; 69 и 49 % в группе сравнения, чем данный показатель после коррекции аорто-подвздошного сегмента (100; 95; 90 % и 95; 90; 90 % соответственно), в основном из-за прогрессирования атеросклеротического процесса и ухудшения путей оттока. Следует отметить, что в среднем

При индивидуальном и межгрупповом анализе мы можем судить, что цитокин TGF-β1, по упомянутым ранее данным, играет роль некоего «стабилизирующего» фактора в хронизации процессов, возникающих в организме с атеросклеротическими изменениями. Такое предположение подтверждается низким содержанием TGF-β1 (<150 нг/мл) у больных с инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения, послеоперационными осложнениями (тромбозами), в то время как у больных с высоким содержанием данного цитокина имело место обычное течение до- и послеоперационных периодов. Уровни CD105 были низкими (< 8 нг/л) в случае нежелательных явлений, неблагоприятного течения послеоперационного периода, отсутствия анатомических условий для хирургического вмешательства. Оценив эндоглин как фактор, экспрессирующийся в подавляющем большинстве на эндотелиальных клетках, мы можем судить о состоянии эндотелия и его функциональной активности, а значит, и о состоянии сосудистого русла и его ответе на проводимое лечение. Также исходно низкие уровни TGF-β1 и CD105 в отдаленном периоде коррелировали с более высокими степенями рестеноза. Так, например, в группе сравнения на 1-м году максимальный уровень

рестеноза 59 % соответствовал исходному уровню TGF- β 1 168 нг/мл и уровню эндоглина 6,5 нг/л. Тем не менее средние показатели цитокинов по группам в сроки госпитализаций изменялись однотипно, при этом показатели рестеноза были достоверно ниже в группе гидравлической дезоблитерации, что характеризует метод как более эффективный для профилактики рестеноза.

Выводы

У больных с критической ишемией нижних конечностей (III, IV степени по Фонтейну – А.В. Покровскому) изначально низкие уровни CD105 (< 8 нг/л; $p < 0,05$) и TGF- β 1 (< 150 нг/мл; $p < 0,05$) свидетельствуют о значимом нарушении функции эндотелия и «ци-

токинового равновесия» в процессах атерогенеза. По данным показателям прогноз лечения считают неблагоприятным ввиду высокого риска рестенозирования дезоблитерированной зоны. При этом стабильное повышение уровней TGF- β 1 у больных с критической ишемией нижних конечностей свидетельствует в пользу устойчивости хронического процесса и, вероятно, стабильной структуры атеросклеротических бляшек, своеобразной защищенности от острых сосудистых событий. При этом применение у больных, находящихся в зоне риска по исходному уровню цитокинов, гидравлической дезоблитерации препятствует прогрессивному рестенозированию дезоблитерированной зоны.

Список литературы

1. Singh N. N. The role of transforming growth factor-beta in atherosclerosis / N. N. Singh, D. P. Ramji // Cytokine Growth Factor Rev. – 2006. – V. 17. – P. 487–499.
2. Increased expression of transforming growth factor-beta1 as a stabilizing factor in human atherosclerotic plaques / F. Cipollone, M. Fazia, G. Mincione [et al.] // Stroke. – 2004. – V. 35. – P. 2253–2257.
3. A comparative study of neovascularisation in atherosclerotic plaques using CD31, CD105 and TGF beta 1 / C. Li, P. Mollahan, M. S. Baguneid // Pathobiology. – 2006. – V. 73. – P. 192–197.
4. The relationships between polymorphisms in genes encoding the growth factors TGF- β 1, PDGFB, EGF, bFGF and VEGF-A and the restenosis process in patients with stable coronary artery disease treated with bare metal stent / [T. Osadnik, J. K. Strzelczyk, R. Regu et. al.]. – PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0150500 March 1, 2016
5. Effect of TGF- β 1 on the migration and recruitment of mesenchymal stem cells after vascular balloon injury: involvement of matrix metalloproteinase-14 / Wei Zhao, Chengyan Wang, Ruixue Liu [et al.] // Scientific Reports. – 2016. – V. 6, Article number: 21176 (2016) doi:10.1038/srep21176.
6. The role of TGF- β and TGF- β receptors in atherosclerosis, atherogenesis / P. Nachtigal, J. Rathouska, L. Vecerova, Zb. Strasky ; ed. by Sampath Parthasarathy. – InTech, Available from : <http://www.intechopen.com/books/atherogenesis/the-role-of-tgf-beta-and-tgf-beta-receptors-in-atherosclerosis>.
7. Особенности диагностики, течения и коррекции эндотелиальной дисфункции у больных с критической ишемией нижних конечностей / В. В. Бойко, В. А. Прасол, О. А. Зарудный, К. В. Мясоєдов // Хірургія України. – 2013. – № 2. – С. 74–78.
8. Comparison of reendothelialization and neointimal formation with stents coated with antibodies against endoglin and CD34 in a porcine model / Song Cui, Xian-Tao Song, Chao Ding [et al.] // Drug Des. Devel. Ther. – 2015. – V. 9. – P. 2249–2256.
9. Применение способа гидравлической дезоблитерации в лечении пациентов с критической ишемией нижних конечностей / В. В. Бойко, В. А. Прасол, К. В. Мясоєдов // Новости хирургии. – 2016. – Т. 24, № 5. – С. 451–456.

К.В. Мясоєдов

ВИБІР МЕТОДУ ДЕЗОБЛІТЕРАЦІЇ У ХВОРИХ З КРИТИЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК З УРАХУВАННЯМ ПРОГРЕСУВАННЯ РЕСТЕНОЗУ

Обстежено 80 хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок, яких було прооперовано та розподілено на дві групи залежно від застосування запропонованої методики. Визначено оптимальний вид дезоблітерації артеріального русла у хворих з критичною ішемією з урахуванням прогнозу прогресування рестенозу дезоблітерованої зони. Рівні TGF- β 1 мали тенденцію до

незначного зростання або залишалися на одному рівні в обох групах. Рівні ендогліну знижувалися на першу післяопераційну добу в обох групах в середньому на 23 %. Проте низькі рівні TGF- β 1 (< 150 нг/мл) і CD105 (< 8 нг/л) у віддаленому періоді корелювали з більш високими ступенями рестенозу. У групі порівняння темпи і ступінь рестенозування були вище, ніж в основній групі, на 1-му і 3-му роках спостереження. В основній групі через рік після виписки ступінь стенозу в загальній стегновій артерії становив (6,2 \pm 4,3) % у 52 пацієнтів, у групі порівняння – (7,5 \pm 3,2) % (50) і 59 % (1). Прохідність реконструкцій, виконаних на інфраінгвінальному сегменті, була значно гірше, ніж даний показник після корекції аорто-клубового сегмента в обох групах, але в середньому за рік рівні прохідності в основній групі були на 5 % вище, ніж у групі порівняння. У хворих з критичною ішемією від початку низькі рівні CD105 і TGF- β 1 свідчать про значне порушення функції ендотелію і «цитокінової рівноваги» в процесах атерогенезу. За даними показниками прогноз лікування вважають несприятливим через високий ризик рестенозування дезоблітерованої зони, чому запобігає запропонований нами метод гідралічної дезоблітерації.

Ключові слова: ендоглін, критична ішемія, гідралічна дезоблітерація.

К. V. Miasoiedov

THE CHOICE OF THE METHOD OF DISOBLITERATION IN PATIENTS WITH CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER EXTREMITIES DEPENDS ON THE PROGRESSION OF RESTENOSIS

The optimal type of arterial disobliteration in patients with critical ischemia, taking into account the prognosis of the progression of restenosis of the disobliterated zone have been determined. 80 patients with critical ischemia of the lower extremities were examined. All patients were operated and divided into two equal groups, depending on the application of the proposed technique. TGF- β 1 levels tended to slightly increase, or remained at the same level in both groups. The levels of endoglin decreased in the first postoperative day in both groups by an average of 23 %. Nevertheless, low levels of TGF- β 1 (< 150 ng/ml) and CD105 (< 8 ng/l) in the long-term period correlated with higher degrees of restenosis. In the comparison group, rates and degree of restenosis were higher than in the main group at the 1-st and 3-rd years of follow-up. In the main group in a year after discharge, the degree of stenosis in the CFA was (6.2 \pm 4.3) % in 52 patients, in the comparison group – (7.5 \pm 3.2) % (in 50) and 59 % (in 1). The permeability of reconstructions performed on the infrainguinal segment was significantly worse than the given index after correction of the aorto-iliac segment in both groups, but on average for the year the levels of patency in the main group were 5 % higher than in the comparison group. In patients with critical ischemia, initially low levels of CD105 and TGF- β 1 indicate a significant disturbance of endothelial function and «cytokine balance» in atherogenesis processes. It is making the prognosis of treatment unfavorable on these data because of the high risk of restenosis of the disobliterated zone, which in our study is suppressed by the proposed method of hydraulic disobliteration.

Keywords: endoglin, critical ischemia, hydraulic disobliteration.

Поступила 22.12.16