

УДК 617.58:616.137.83/. 92-004.6-089.17

ДИАГНОСТИКА ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННО-БЕРЦОВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Казанцев А.В., Корымасов Е.А.

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава»,
Самара, e-mail: dockazantsev@mail.ru

Проведено комплексное исследование системы гемостаза и иммунологических показателей у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с поражением бедренно-подколенно-берцового сегмента. Прогрессирующее течение облитерирующего атеросклероза характеризуется явлением гиперкоагуляции (укорочение АЧТВ, ПВ, ТВ, увеличение содержания фибриногена, РФМК, D-димера), а также повышенным содержанием цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α).

Ключевые слова: атеросклероз артерий нижних конечностей, система гемостаза, цитокины

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) является одним из частых проявлений генерализованного атеросклероза, встречается у 2-3% населения и составляет 20% от всех больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [6].

Фундаментальные исследования последних лет свидетельствуют об эссенциальной роли иммунного воспаления в атерогенезе. В экспериментальных исследованиях выявлены множественные регуляторные эффекты провоспалительных цитокинов в очаге атеросклеротического поражения, специфически связанные с патогенезом атеросклероза. Кроме этого, при иммуновоспалительных процессах цитокины индуцируют тканевые и плазменные события, ведущие к перестройке метаболизма липидов в печени и кишечнике, атерогенным изменениям циркулирующих липопротеинов [2].

Изменения в системе гемостаза являются не только следствием атеросклеротического процесса, но и активными участниками его развития и прогрессирования. Определение особенностей системы гемостаза, иммунологических показателей при ОААНК открывает новые возможности для оптимизации диагностики и лечения пациентов, прогнозирования течения патологического процесса и решения вопроса о необходимости оперативного лечения [1].

Цель исследования: изучение изменений системы гемостаза и цитокинов у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с поражением бедренно-подколенно-берцового сегмента.

Материалы и методы исследования

В работу включены 296 больных со IIБ стадией (по классификации Фонтейна,

1954) облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей с поражением бедренно-подколенно-берцового сегмента. Больные разделены на две группы: I группа – 78 больных с прогрессирующим течением заболевания, II группа – 218 больных с непрогрессирующим течением. Разделение на группы проводили исходя из анамнеза (длительность заболевания, уменьшение дистанции безболевого ходьбы в течение года, длительность сохранения эффекта от консервативного лечения).

Всем больным выполняли общеклинические лабораторные исследования, а также исследование системы гемостаза: АЧТВ (активированное частичное тромбoplastиновое время), ПВ (протромбиновое время), ТВ (тромбиновое время), МНО (международное нормализованное отношение), фибриноген, РФМК (растворимые фибрин-мономерные комплексы), D-димер, плазминоген, антитромбин III, протеин С на автоматическом коагулометре «STA Compact» фирмы «Roche» (Франция) с использованием реагентов фирмы «Stago»; эулобулиновый лизис определяли с помощью реагентов «Технология-стандарт» (Россия).

Содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 (интерлейкин 1 β , 6, 8), ФНО α (фактор некроза опухоли α) определяли в сыворотке крови больных методом твердофазного иммуноферментного анализа, с использованием наборов: альфа-ФНО-ИФА-Бест, ИЛ-1бета-

ИФА-Бест, ИЛ-6-ИФА-Бест, ИЛ-8-ИФА-Бест (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Контрольную группу составили 45 здоровых, без признаков облитерирующего атеросклероза нижних конечностей, добровольцев.

Для обработки полученных данных применяли параметрические и непараметрические статистические методы. Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками были значимыми при вероятности безошибочного прогноза $P=95\%$ и более ($p<0,05$). Для объективизации сравнительной оценки результатов лечения больных были применены принципы доказательной медицины [3].

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование коагуляционного звена гемостаза у больных с прогрессирующим и непрогрессирующим течением показало наличие изменений, характерных для активации системы гемостаза с развитием гиперкоагуляции и снижением антикоагулянтного и фибринолитического потенциала (табл. 1).

Из представленных данных видно, что имеется статистически значимое укорочение АЧТВ, ТВ между исследуемыми группами. Выявлено увеличение концентрации фибриногена, РФМК, D-димера во всех группах больных по сравнению со здоровыми донорами. Снижение антикоагулянтного потенциала характеризовалось статистически значимым снижением активности анти-

тромбина III и протеина C. Статистически значимое укорочение АЧТВ, ПВ, ТВ, увеличение значимое торможение эуглобулинового лизиса и уменьшение активности плазминогена говорят о снижении фибринолитической активности. Причем более выраженные изменения системы гемостаза отмечены у больных с прогрессирующим течением заболевания: так, имеется статистически значимое укорочение АЧТВ, ПВ, ТВ, увеличение концентрации фибриногена, РФМК, D-димера, снижение активности антитромбина III и протеина C, торможение эуглобулинового лизиса и уменьшение активности плазминогена по сравнению с другими группами, и в частности с больными с прогрессирующим течением.

Таблица 1

Показатели коагуляционного гемостаза (M±σ)

Показатель	Здоровые добровольцы (n=45)	I группа (n=78)	II группа (n=218)	Больные в целом (n=296)
АЧТВ, сек	38,6±2,31	33,4±2,96 ^{*,**,*}	36,7±3,17 ^{*,**}	34,9±3,26 [*]
ПВ, сек	13,6±1,46	13,2±1,57	13,5±1,41	13,4±1,38
МНО	0,98±0,163	0,97±0,165	1,00±0,154	0,99±0,141
ТВ, сек	15,3±1,34	13,5±2,11 ^{*,**,*}	14,8±2,15 ^{**}	14,2±1,97 [*]
Фибриноген, г/л	2,8±0,67	4,7±1,96 ^{*,**,*}	3,8±1,78 ^{*,**}	4,2±1,84 [*]
РФМК, мг%	3,6±2,44	10,1±6,42 ^{*,**,*}	7,4±4,61 ^{*,**}	8,6±5,34 [*]
D-димер, мкг/мл	0,36±0,173	0,69±0,242 ^{*,**,*}	0,42±0,234 ^{**}	0,56±0,218 [*]
Эуглобулиновый лизис, мин	21,2±14,73	60,2±22,62 ^{*,**,*}	47,2±21,14 ^{*,**}	53,7±23,45 [*]
Антитромбин III, %	101,5±17,12	69,7±14,28 ^{*,**,*}	99,8±14,43 ^{**}	84,9±15,34 [*]
Протеин C, %	96,8±5,26	91,5±9,67 ^{*,**,*}	97,5±8,11 ^{**}	94,5±8,79
Плазминоген, %	112±16,18	76,7±20,31 ^{*,**,*}	95,3±16,31 ^{*,**}	86,5±14,26 [*]

Примечание: * – достоверность отличия показателей у больных по сравнению со здоровыми добровольцами, ** – достоверность отличия показателей у больных I и II группы по сравнению с группой больных в целом, *** – достоверность отличия показателей у больных I и II группы (p<0,05)

Проведенное иммунологическое исследование в группах больных выявило изменения в цитокиновом статусе, сопровождающиеся увеличением концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (табл. 2).

Таблица 2

Иммунологические показатели, пг/мл (M±σ)

Показатель	Контрольная группа (n=45)	I группа (n=78)	II группа (n=218)	Больные в целом (n=296)
ИЛ-1β	34,3±11,12	53,5±13,21 ^{*,**,*}	41,7±10,74 ^{*,**}	47,8±12,13 [*]
ИЛ-6	15,7±8,72	35,7±17,08 ^{*,**,*}	21,4±14,13 ^{*,**}	28,4±15,51 [*]
ИЛ-8	8,5±4,46	20,1±10,35 ^{*,**,*}	14,7±9,26 ^{*,**}	17,3±9,11 [*]
ФНОα	31,4±16,54	63,1±22,13 ^{*,**,*}	46,2±18,13 ^{*,**}	54,6±19,13 [*]

Примечание: * – достоверность отличия показателей у больных по сравнению со здоровыми добровольцами, ** – достоверность отличия показателей у больных I и II группы по сравнению с группой больных в целом, *** – достоверность отличия показателей у больных I и II группы (p<0,05)

Результаты исследования показали, что имеется статистически значимое увеличение как провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα), так и противовоспалительного цитокина (ИЛ-8) во всех группах по сравнению со здоровыми добровольцами. Отмечены более высокие показатели концентрации цитокинов в контрольной группе в целом и группе с прогрессирующим течением по сравнению с группой не прогрессирующего течения (различия статистически значимые).

В настоящее время не вызывает сомнения взаимосвязь процессов развития атеросклероза и нарушения свертываемости крови. Гиперкоагуляция является не только следствием атеросклеротического процесса, но и активным участником его развития и прогрессирования. Современные представления, базирующиеся на клинических и лабораторных исследованиях, рассматривают тромбозы, а не стенозы, как главную причину инфарктов миокарда и инсультов,

считая их главным фактором, ответственным за смертность при атеросклерозе [5, 7].

Для данной патологии характерна активация свертывающей системы крови при часто бездействующей противосвертывающей системе. У 10-30% пациентов наблюдается гиперкоагуляционный синдром, граничащий с I стадией ДВС-синдрома. Наиболее выраженные изменения отмечены у больных с дистальным поражением сосудистого русла нижних конечностей [4].

Наше исследование состояния системы гемостаза у больных облитерирующим атеросклерозом артерий при бедренно-подколенно-берцовом выявило укорочение АЧТВ, ТВ. Средние значения ПВ, МНО, характеризующие вторую фазу коагуляции, не выходили за пределы нормальных колебаний. Достоверных различий в этой фазе свертывания крови между группами не выявлено. Наибольший интерес представляет отмеченное нами почти двукратное повышение концентрации фибриногена у паци-

ентов с прогрессирующим течением. Также достоверно повышенной по сравнению со здоровыми добровольцами, группой больных с атеросклерозом в целом и группой непрогрессирующего течения была концентрация РФМК и D-димера, считающихся маркерами тромбинемии.

Таким образом, анализ исходного состояния системы гемостаза у пациентов с атеросклерозом позволяет сделать вывод о наличии ее изменений: развитие гиперкоагуляционного состояния, повышение концентрации фибриногена, РФМК, D-димера на фоне снижения фибринолитического и антикоагулянтного потенциалов. Причем наибольшая степень нарушений выявлена в группе с прогрессирующим течением.

Воспалительные процессы имеют существенное значение в процессах как формирования самой атеросклеротической бляшки, так и ее повреждения с последующей тромботической окклюзией и развитием сердечно-сосудистых осложнений. Регуляторами воспаления являются цитокины – группа мощных плейотропных эндогенных пептидов с низкой молекулярной массой, продуцируемых клетками тканей в ответ на разнообразные стимулы. Цитокины – наиболее важный и хорошо изученный класс биологически активных веществ, важнейшей функцией которых является регуляция иммунной и воспалительной реакций. В ряде исследований выявлено повышение в сыворотке крови уровней

провоспалительных цитокинов при ИБС, установлена их связь с выраженностью поражения коронарного русла, дестабилизацией течения заболевания [8, 9].

Результаты нашего исследования показали, что имеется статистически значимое увеличение как про-, так и противовоспалительных цитокинов у больных с атеросклерозом по сравнению со здоровыми добровольцами, причем более высокие показатели отмечены в группе с прогрессирующим течением заболевания.

Таким образом, в патогенезе атеросклероза и его прогрессировании принимают активное участие изменения системы гемостаза и иммунологические нарушения, оценка которых позволяет выявить прогрессирующий характер течения ОААНК с поражением бедренно-подколенно-берцового сегмента. У больных с прогрессирующим типом течения заболевания возможно развитие в ближайшее время хронической критической ишемии нижних конечностей.

Заключение

При облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей происходит активация системы гемостаза с развитием гиперкоагуляции, повышение уровня цитокинов, которые отражают тяжесть заболевания. Оценка системы гемостаза, уровня цитокинов может быть важной для определения стратегии лечения, в частности, для решения вопроса о выполнении оперативного вмешательства до развития осложнений.

Список литературы

1. Баркаган З.С. Эндотелиоз и воспалительная концепция атеротромбоза – критерии диагностики и проблемы терапии / З.С. Баркаган, Г.И. Костюченко, Е.Ф. Котовщикова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2004. – №4. – С. 3-11.
2. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.
3. Котельников Г.П. Доказательная медицина. Научнообоснованная медицинская практика / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – Самара, 2000. – 116 с.
4. Мелкумян А.Л. Факторы риска системы гемостаза при заболеваниях аорты, магистральных и периферических сосудов: метод. пособие / А.Л. Мелкумян, К.М. Морозов, Н.Н. Самсонова, Е.Г. Тутов / НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – М., 2001. – 36 с.
5. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб.: Формат Т, 2006. – 208 с.
6. Покровский А.В. Клиническая ангиология: руководство для врачей. – М.: Медицина, 2004. – 888 с.
7. Савельев В.С. Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / В.С. Савельев, В.М. Кошкин, А.В. Каралкин. – М., 2010. – 216 с.
8. Kanda T. Circulation interleukin-6 and interleukin-6 receptors in patients with acute recent myocardial infarction / T. Kanda, M. Inoue, N. Kotajima // *Cardiology*. – 2000. – Vol. 93 – P. 191-196.
9. Desval A.N. Cytokines and cytokines receptors in advanced heart failure / A.N. Desval, N.G. Petrsen, A.M. Feldman // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2055-2059.
- 10.

Рецензенты:

Кривошеков Евгений Петрович, д.м.н., профессор кафедры хирургии Института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета;

Лебедев Петр Алексеевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии Института последипломного образования Самарского государственного медицинского университета.

DIAGNOSIS PROGRESSIVE COURSE OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF FEMORAL-POPLITEAL-TIBIAL LOCALIZATION

Kazantsev A.V., Korymasov E.A.

Samara State Medical University, Samara, e-mail: dockazantsev@mail.ru

A comprehensive study of hemostatic and immunological parameters was in patients with obliterative atherosclerosis of lower extremities with lesions of femoral-popliteal-tibial segment. The progressive course of obliterative atherosclerosis is characterized by the phenomenon of hypercoagulability (shortening APTT, PT, TV, increased fibrinogen, SFMC, D-dimer), as well as an increased content of cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF-alpha).

Keywords: low limb atherosclerosis, system of a hemostasis, cytokines