

На правах рукописи

Чобанян Артём Александрович

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ТЕЧЕНИЯ
ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ
НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Рязань – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Сучков Игорь Александрович**

Официальные оппоненты:

Аракелян Валерий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделением хирургии артериальной патологии

Сапелкин Сергей Викторович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отделения сосудистой хирургии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2021 года в ___ на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.078.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
объединенного диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Н.Д. Мжаванадзе

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются наиболее частой причиной смерти и инвалидизации населения в развитых странах (ВОЗ, 2015). Наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний по данным некоторых авторов является предиктором снижения продолжительности жизни на 7,7 лет, в то время как у лиц, перенесших инфаркт миокарда на 9,2 года (Peeters A. et al., 2002).

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) является тяжелейшим многофакторным заболеванием сердечно-сосудистой системы. Проведение реконструктивно-восстановительных операций на артериях нижних конечностей, безусловно, позволяют купировать явления ишемии конечностей, в тех случаях, в которых это возможно, однако, устранить основную причину её возникновения не удастся. Развитие отдаленных осложнений реконструктивных вмешательств из-за прогрессирования атеросклероза приводит к необходимости проведения повторных операций, при которых риск ампутаций становится еще выше (Ю.Э. Восканян, 2000; Н.Б. Исмаилов, 2008).

Для пациентов с ОААНК характерно наличие атеросклеротического поражения и в других сосудистых бассейнах, ввиду генерализованности данного процесса. По данным регистра REACH более чем у 3 из 5 пациентов (61,5%) с заболеваниями периферических артерий (ЗПА) имеется сопутствующая сердечно-сосудистая патология – ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь (ЦВБ). Мультифокальность существенно осложняет задачу специалистов, занимающихся реваскуляризацией; пациенты с гемодинамически значимыми нарушениями сразу в нескольких бассейнах требуют индивидуального подхода и этапности проведения реконструкций (В.С. Аракелян и соавт. 2020 г.).

Большинство пациентов обращаются к сосудистому хирургу на IIБ стадии заболевания по классификации А.В. Покровского-Фонтейна (Dua A.,

2016). Именно на данной стадии возникают боли в нижних конечностях при ходьбе на менее протяженные расстояния (до 200 метров), заставляющие пациентов обратиться к профильному специалисту. Исследование LIFE показало, что только 5% пациентов с ЗПА имеют типичную клиническую картину, 30% пациентов имеют нетипичные проявления, а 65% пациентов переносят данное заболевание асимптомно. По данным Hirsch AT риск смерти у пациентов с асимптомным течением ЗПА в 5 раз выше, чем у лиц без ЗПА, а при наличии тяжелого симптомного течения увеличивается до 11 раз (Hirsch A. et al., 2001).

По данным разных авторов, степень хронической артериальной недостаточности (ХАН) у 10-40% имеет тенденцию к прогрессированию, а в остальных случаях остается неизменной с момента манифестирования заболевания (В.С. Савельев, 2010; Dua A., 2016). При оценке пятилетнего прогноза для конечности – в 4-27% случаев проводится ампутация конечности, 70-80% случаев заболевание носит стабильный характер, а в 10-20% случаев отмечается прогрессирование перемежающейся хромоты (Sigvant B. et al, 2016). Именно эти наблюдения помогают сформировать предположение о том, что у всех пациентов ОААНК протекает по-разному. Однако, на сегодняшний день определений и характеристик «типов течения ОААНК» не существует.

В настоящее время, влияние эндотелиальной дисфункции на развитие ССЗ атеросклеротического генеза не вызывает сомнений (Т.Н. Афонасьева, 2016; Л.В. Васина, 2016; А.А. Попова, 2010; Р.Е. Калинин, 2013; И.И. Кательницкий, 2019; Шевченко Ю.Л., 2008). Основным механизмом, запускающим каскад реакций, приводящим к её развитию, является нарушение биодоступности и снижение синтеза оксида азота (II).

Гипергомоцистеинемия – независимый предиктор развития и прогрессирования атеросклероза. Гомоцистеин обладает выраженным цитотоксическим действием, что приводит к гибели эндотелиоцитов и усилению выраженности эндотелиальной дисфункции (В.А. Лазаренко, 2014 г.).

Важную роль в прогрессировании атеросклеротического процесса играют нарушения углеводного и липидного обменов. Гиперинсулинемия является важным фактором, повреждающим эндотелий, а гиперхолестеринемия - широко изученный маркер атеросклероза.

Исследование генетических маркеров ОААНК позволяет оценить прогноз течения данного заболевания. Полиморфизм -250G>A гена LIPC был изучен в проекции ОААНК, однако, литературных данных о его влиянии на течение заболевания нет. Влияние полиморфного маркера -1607insG гена MMP1 на прогрессирование атеросклеротического процесса ранее не изучалось.

Для пациентов с ОААНК в подавляющем большинстве случаев оперативное лечение предлагается лишь при развитии критической ишемии нижних конечностей (КИНК), обосновывая данный подход высокими рисками реваскуляризирующих операций. Однако, во многих случаях проведение реконструкции остается невозможным ввиду отсутствия русла оттока, в том числе из-за упущенного времени, в связи с ускоренной гибелью периферического русла в условиях отсутствия магистрального кровотока.

Цель исследования

Улучшение результатов диагностики, прогнозирования и лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей путем определения типа течения заболевания.

Задачи исследования

1. Определение и характеристика понятия «тип течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей», а также выявление факторов риска развития неблагоприятного типа течения данного заболевания;

2. Изучение уровня маркеров функционального состояния эндотелия у пациентов с различными типами течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей;

3. Изучение уровня веществ, повреждающих эндотелий при различных типах течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей;

4. Изучение генетических маркеров неблагоприятного типа течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей;

5. Формирование алгоритма персонализированного подхода к ведению пациентов с различными типами течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

Научная новизна

Введены и охарактеризованы понятия «неблагоприятный» и «условно благоприятный тип течения» облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

Проведено изучение уровня маркеров функционального состояния эндотелия у пациентов с различными типами течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (средний уровень стабильных метаболитов оксида азота составил $88,5 \pm 7,3$ мкмоль/л у пациентов с неблагоприятным типом течения; $161,5 \pm 8,6$ мкмоль/л у пациентов с условно благоприятным типом течения; средний уровень эндотелина-1 составил: $2,1 \pm 0,1$ нг/мл у пациентов с неблагоприятным типом течения; $1,6 \pm 0,1$ нг/мл у пациентов с условно благоприятным типом течения).

Изучен уровень биохимических предикторов различных типов течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (средний уровень гомоцистеина составил: $20,7 \pm 0,8$ мкмоль/л у пациентов с неблагоприятным типом течения; $18,1 \pm 0,6$ мкмоль/л у пациентов с условно благоприятным типом течения; средний уровень базального инсулина составил: $24,9 \pm 4,6$ мМЕ/л у пациентов с неблагоприятным типом течения; $8,0 \pm 0,7$ мМЕ/л у пациентов с условно благоприятным типом течения).

Выявлены генетические маркеры неблагоприятного типа течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (носительство патологического аллеля А полиморфного маркера -250G>А гена LIPC ассоциируется с развитием неблагоприятного типа течения ОААНК).

Сформирован алгоритм персонализированного подхода к ведению пациентов с различными типами течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучение функционального состояния эндотелия, маркеров его повреждения и генетических предикторов у пациентов с различными типами течения облитерирующего атеросклероза позволяет расширить теоретические знания об эндотелии, а также определить их место в решении проблемы прогрессирования периферического атеросклероза.

Исследование типов течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей позволило сформировать индивидуальную стратегию в лечении данных пациентов.

Изучение биохимических и генетических маркеров-предикторов различных типов течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей позволит в дальнейшем заблаговременно определять тип течения и более точно определять прогноз данного заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Определение типа течения облитерирующего атеросклероза необходимо проводить у всех пациентов с данным заболеванием с целью определения индивидуальной стратегии лечения.

2. Функциональное состояние эндотелия существенно отличается у пациентов с различными типами течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, а сниженный уровень стабильных метаболитов оксида азота, с одновременным повышением уровня эндотелина-1 является предиктором неблагоприятного течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и свидетельствовать о сниженном эндотелиальном резерве у последних.

3. Определение уровня гомоцистеина, базального инсулина, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и расчет коэффициента

атерогенности имеет прогностическое значение в выявлении неблагоприятного типа течения ОААНК.

4. Наличие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в анамнезе (инфарктов и инсультов) является предиктором неблагоприятного течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

5. Носительство патологического аллеля А в полиморфизме -250 G>A гена LIPC ассоциируется с развитием неблагоприятного типа течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом проведенного исследования с использованием современных лабораторных (иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция) и инструментальных (ультразвуковая доплеросфигмоманометрия, ультразвуковое дуплексное сканирование, ангиография) методов исследования.

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в непосредственном участии и является определяющим на всех этапах исследования: от постановки целей и задач, до обсуждения результатов в научных публикациях. Автор исследования самостоятельно выполнил сбор всех материалов, осуществлял оценку результатов исследования, сформировал базу данных и проводил дальнейший анализ ее результатов. Все собранные данные использованы при проведении статистического анализа и являются достоверными

Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс

Основные положения данной диссертации внедрены в клиническую практику отделений сосудистой хирургии ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», ГБУ РО «Областная клиническая больница», отделений областной консультативно-диспансерной поликлиники ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер», а также в учебный процесс студентов, ординаторов и аспирантов кафедры сердечно-сосудистой,

рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Апробация работы

Результаты данной диссертации были доложены и обсуждены на VI съезде хирургов Юга России (2019 г. Ростов-на-Дону), на XXV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (2019 г. Москва), на V Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (2019 г. Рязань), на XXIX World Congress of the International Union of Angiology (2020).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций, 2 из которых – в журналах, входящих в цитатно-аналитическую базу данных Scopus. Получен патент РФ на изобретение № 2722159 «Способ прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей». Получен приоритет на изобретение «Способ прогнозирования неблагоприятного течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах и включает в себя следующие разделы: оглавление, список сокращений, введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждений, выводы, практические рекомендации, список используемой литературы. Материал иллюстрирован 20 рисунками, 21 таблицей и 4 клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена на клинических базах кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России – в отделениях сосудистой хирургии ГБУ РО ОККД и ГБУ РО ГКБСМП, а также в отделении областной консультативно-диспансерной поликлиники ГБУ РО ОККД в период с 2018 по 2020 г. Лабораторная часть исследования была выполнена в центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. По дизайну исследование организовано как проспективное с ретроспективным анализом. В исследовании приняли участие 112 человек, которые были разделены на 3 группы.

I группу (n=48) составили пациенты с неблагоприятным течением ОААНК. В нее включались пациенты, у которых развивалась КИНК в течение 5 лет от начала заболевания, пациенты с острой тромботической ишемией (первичные и вторичные тромбозы артерий нижних конечностей). Также включались пациенты, перенесшие ампутацию конечности по причине ОААНК.

II группу (n=48) составили пациенты с условно благоприятным течением ОААНК. В данную группу были включены пациенты, у которых в течение 5 лет от начала заболевания не развивалась КИНК и не прогрессировала степень хронической ишемии нижних конечностей. Также включались пациенты с длительно функционирующими сосудистыми реконструкциями (более 5 лет), выполненные на ПБ стадии заболевания (до наступления КИНК).

Критериями не включения в обе группы являлись: наличие сахарного диабета, дистальный тип поражения артерий нижних конечностей, острая ишемия нижних конечностей, вызванная эмболией или хроническая ишемия, обусловленная постэмболической окклюзией, беременность, наличие злокачественных новообразований и декомпенсации функций внутренних органов.

Контрольная группа (n=16) была сформирована с целью определения референсных значений. Её составили здоровые добровольцы, сопоставимые по возрасту с исследуемыми пациентами. Основными критериями включения

являлось отсутствие атеросклероза во всех сосудистых бассейнах и сахарного диабета.

Всем участниками исследования были проведены: ультразвуковая доплерография с определением лодыжечно-плечевого индекса, ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей, ультразвуковое дуплексное сканирование артерий дуги аорты, ангиография (по показаниям). Пациенты получали лечение согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей 2019 г.

Пациентам исследуемых групп была произведена оценка сопутствующей патологии. Наиболее высокий интерес представляло наличие в анамнезе крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт), а также наличие известных гемодинамически значимых стенозов или окклюзий в брахиоцефальных или коронарных артериях.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили забор крови из подкожных вен с целью определения уровня ряда биохимических показателей. В качестве маркеров функционального состояния эндотелия исследовался уровень стабильных метаболитов NO и уровень эндотелина-1. В качестве маркеров повреждения эндотелия исследовались уровни гомоцистеина и базального инсулина.

Всем пациентам, включенным в исследование было проведено исследование уровня базальной инсулинемии и гомоцистеина, определение уровня общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицеридов, а также рассчитывался индекс атерогенности.

В качестве генетических маркеров различного течения ОААНК были избраны полиморфизмы -1607insG гена MMP-1 и 250G>A гена LIPC. В данной части исследования участвовали 76 человек из всех пациентов, включенных в исследование (n=112). Критерии включения в исследование и сами группы оставались такими же, как и в основной части исследования: группа I (n=34), группа II (n=34), контрольная группа (n=8).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние факторов риска и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии на течение облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей

Статистически достоверно ($p=0,0046$) пациенты I группы (неблагоприятного течения) были младше пациентов II группы (условно благоприятного течения). Средний возраст пациентов I группы составил $61,08\pm 9,56$ лет, а пациентов II группы $66,08\pm 7,15$ лет (таблица 1). Данные результаты говорят о том, что ОААНК у более молодых пациентов протекает агрессивнее. Пациенты с условно благоприятным течением (II группы) в нашем исследовании имели достоверно ($p<0,0001$) более длительный анамнез заболевания ($8,61\pm 3,30$ лет) чем пациенты с неблагоприятным течением ОААНК (II группа) ($2,39\pm 0,73$ лет), что говорит о более скоротечном приходе к стадии КИНК пациентов с неблагоприятным течением ОААНК (таблица 1).

У пациентов I группы достоверно ($p=0,004$) чаще встречалось многоэтажное поражение ($43,8\%$) сосудов нижних конечностей, чем у пациентов II группы ($16,6\%$), что позволяет говорить о более неблагоприятном течении ОААНК у пациентов с поражением сразу нескольких сегментов артерий нижних конечностей, вероятно связанным с более слабым развитием коллатералей в таких клинических ситуациях (таблица 1).

Согласно полученным данным, статистически значимо ($p<0,0001$) ЛПИ был ниже у пациентов с неблагоприятным течением ОААНК (I группы). Среднее значение составило $0,40\pm 0,19$ в то время, как у пациентов с условно благоприятным течением ОААНК - $0,61\pm 0,13$ (таблица 1). Достоверно интенсивнее ($p<0,0001$) курили пациенты с неблагоприятным течением ОААНК. Это выразилось в более высоком индексе пачка-лет ($21,00\pm 9,40$ в I группе; $9,62\pm 4,20$ во II группе), однако, частота встречаемости курильщиков в I группе ($52,1\%$), достоверно не отличалась ($p=0,414$) чем во II ($43,8\%$) (таблица 1). Данный факт подтверждает, что интенсивность курения, объективно выражающаяся в индексе пачка-лет, значительно влияет на течение ОААНК. Часто курящие пациенты склонны к более неблагоприятному течению ОААНК.

Таблица 1 - Результаты исследования факторов риска неблагоприятного течения ОААНК

	1 группа (неблагоприятное течение) n=48	2 группа (условно благоприятное течение) n=48	p
Характеристика пациентов			
Средний возраст, лет	61,08±9,56	66,08±7,15	p=0,0046
Длительность заболевания, лет	2,39±0,73	8,61±3,30	p<0,0001
Средний ЛПИ	0,40±0,19	0,61±0,13	p<0,0001
Курение, n, (%), пачка-лет	25 (52,1%) 21,00±9,40	21 (43,8%) 9,62±4,20	p=0,414 p<0,0001
Сопутствующая сердечно-сосудистая патология			
Гемодинамически значимые стенозы БЦА n, (%)	6 (12,5%)	1 (2,1%)	*
МАСЕ в анамнезе, n (%)	24 (50%)	6 (12,5%)	p<0,001
Гипертоническая болезнь, n (%)	37 (77,1%)	28 (58,3%)	p>0,05
Стенокардия напряжения	23 (47,9%)	15 (31,3%)	p>0,05
Уровень поражения артериального русла нижних конечностей			
Аорто-подвздошный сегмент, n (%)	3 (6,3%)	4 (8,3%)	*
Подвздошно- бедренный сегмент, n (%)	18 (37,5%)	19 (39,6%)	p=0,834
Бедренно- подколенный сегмент, n (%)	27 (56,3%)	25 (52,1%)	p=0,683
Многоуровневое поражение, n (%)	21 (43,8%)	8 (16,6%)	p=0,004

Примечание: * - сравнение невозможно

В данной работе оценивался анамнез МАСЕ у пациентов исследуемых групп. В I группе пациентов 33,3% пациентов имели в анамнезе инфаркт миокарда, в то время как во II группе ПИКС наблюдался у 8,3% пациентов. Инсульт в анамнезе имели 16,6% пациентов I группы и 4,1% II группы. Статистически значимо (p<0,001) неблагоприятные сердечно-сосудистые события чаще возникали в группе пациентов с неблагоприятным течением

ОААНК (связь по критерию V Крамера относительно сильная (0,405)) (таблица 1).

Функциональное состояние эндотелия у пациентов с различными типами течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей

Важность влияния эндотелиальной дисфункции на патогенез сердечно-сосудистых заболеваний на сегодняшний день не вызывает сомнений и признается большим количеством научных школ.

В данной работе оценка функционального состояния эндотелия проводилась на основании определения уровней основных маркеров – стабильных метаболитов оксида азота и эндотелина-1.

При сравнении уровня стабильных метаболитов оксида азота (таблица 2), было получено статистически достоверное ($p < 0,001$ при сравнении I группы; $p < 0,045$ при сравнении II группы) снижение показателей у групп пациентов с ОААНК ($88,5 \pm 7,3$ мкмоль/л в I группе; $161,5 \pm 8,6$ мкмоль/л во II группе) по сравнению со здоровыми добровольцами ($226,0 \pm 28,6$ мкмоль/л). Полученные результаты говорят об уже развившейся дисфункции эндотелия у пациентов с ОААНК в отличие от здоровых добровольцев, участвующих в исследовании.

В свою очередь, уровень оксида азота статистически значимо ($p < 0,001$) был ниже у пациентов группы неблагоприятного течения ($88,5 \pm 7,3$ мкмоль/л), по сравнению с группой условно благоприятного течения заболевания ($161,5 \pm 8,6$ мкмоль/л) (таблица 2).

Уровень эндотелина-1 (таблица 2) статистически достоверно ($p < 0,001$) оказался выше в группе неблагоприятного течения ($2,1 \pm 0,1$ нг/мл) по сравнению с группой условно благоприятного течения ($1,6 \pm 0,1$ нг/мл). При сравнении группы неблагоприятного течения ОААНК со здоровыми добровольцами ($1,4 \pm 0,1$ нг/мл) уровень эндотелина-1 также оказался значимо выше ($p < 0,001$). Уровень эндотелина-1 статистически значимо не отличался ($p = 0,270$) при сравнении группы условно благоприятного течения ($1,6 \pm 0,1$ нг/мл) и здоровых добровольцев ($1,4 \pm 0,1$ нг/мл).

Таблица 2 - Средние значения исследуемых показателей

Группа	1 (n=48)	2 (n=48)	Здоровые добровольцы (n=16)	p
NO (мкмоль/л)	88,5±7,3	161,5±8,6	226,0±28,6	p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,045
Эндотелин-1 (нг/мл)	2,1±0,1	1,6±0,1	1,4±0,1	p ₄ <0,001 p ₅ <0,001 p ₆ =0,270

p₁ – сравнение 1 и 2 группы по уровню NO;

p₂ - сравнение 1 группы и здоровых добровольцев по уровню NO;

p₃ - сравнение 2 группы и здоровых добровольцев по уровню NO;

p₄ – сравнение 1 и 2 группы по уровню эндотелина -1

p₅ – 1 сравнение 1 группы и здоровых добровольцев по уровню эндотелина -1;

p₆ – сравнение 2 группы и здоровых добровольцев по уровню эндотелина -1.

Статистически значимая разница, полученная при сравнении уровня эндотелина-1 у пациентов I и II группы, говорит о преобладании вазоконстрикторных свойств эндотелия, что в свою очередь свидетельствует о более выраженном угнетении функциональной активности эндотелия у пациентов с неблагоприятным течением ОААНК. Данный факт подтверждает гипотезу о различной выраженности эндотелиальной дисфункции у пациентов с различными типами течения ОААНК.

Уровень эндотелина-1 значимо не отличался при сравнении пациентов II группы и здоровых добровольцев, что свидетельствует об отсутствии существенных различий в выработке вазоконстрикторов у пациентов с условно благоприятным течением ОААНК и здоровыми лицами. В низких концентрациях эндотелин-1 способствует высвобождению эндотелий-релаксирующих факторов, при этом повышенный уровень эндотелина-1 вызывает активацию рецепторов ГМК и стойкий сосудистый спазм.

Таким образом, степень выраженности дисфункции эндотелия у пациентов с различными типами течения ОААНК существенно отличается. Оценка выраженности дисфункции эндотелия или исследование его функционального состояния путем определения уровня основных медиаторов – оксида азота и эндотелина-1 является оправданной для возможного определения прогноза течения данного заболевания.

**Влияние факторов, повреждающих эндотелий на течение
облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей
(гипергомоцистеинемии, гиперинсулинемии, гиперхолестеринемии)**

Учитывая, что дисфункция эндотелия является длительным стадийным процессом, возникающим в ответ на повреждение эндотелия, важными предикторами её развития могут являться сами маркеры повреждения.

При сравнении уровня гомоцистеина пациентов с ОААНК (20,7±0,8 мкмоль/л в I группе; 18,1±0,6 мкмоль/л во II группе) со здоровыми добровольцами (13,0±0,4 мкмоль/л) было отмечено статистически значимое повышение показателей ($p < 0,001$ при сравнении обеих групп). Достоверно ($p < 0,001$) выше оказался уровень гомоцистеина у пациентов I группы (20,7±0,8 мкмоль/л) ОААНК по сравнению со II группой (18,1±0,6 мкмоль/л) (рис. 1).

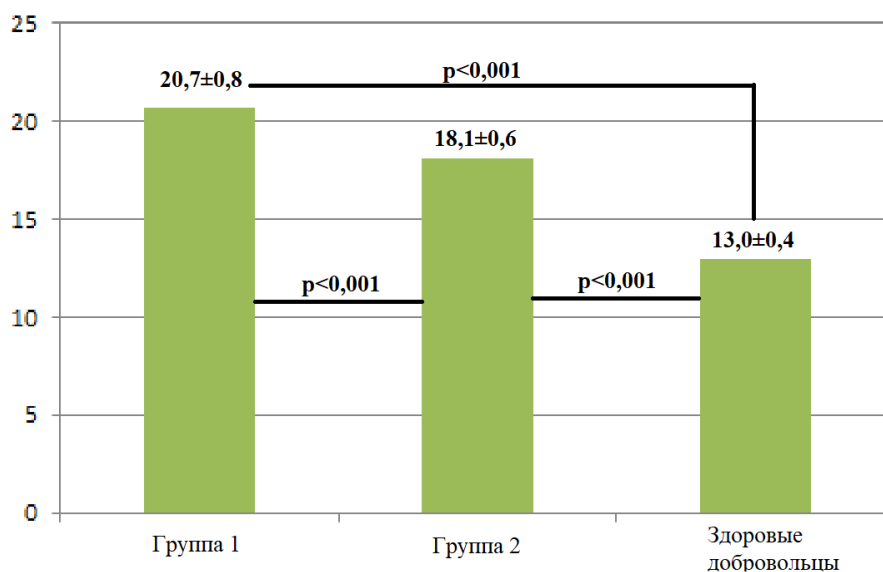


Рис. 1 - Уровень гомоцистеина в исследуемых группах (мкмоль/л)

Полученные результаты сравнения средних значений уровня гомоцистеина в исследуемых группах, говорят о наличии гипергомоцистеинемии у пациентов с ОААНК по сравнению со здоровыми добровольцами, где уровень гомоцистеина соответствовал условным нормальным значениям (<15,0 мкмоль/л).

Однако, уровень гомоцистеина был достоверно ($p < 0,001$) выше в группе пациентов с неблагоприятным течением ОААНК (20,7±0,8 мкмоль/л).

Проведенный корреляционный анализ уровня эндотелина-1 и гомоцистеина (рис.2) подтверждают его негативное влияние на функциональное состояние эндотелия. При анализе корреляционной зависимости была выявлена статистически достоверная ($p < 0,01$) положительная связь ($r = 0,426663$) между исследуемыми показателями.

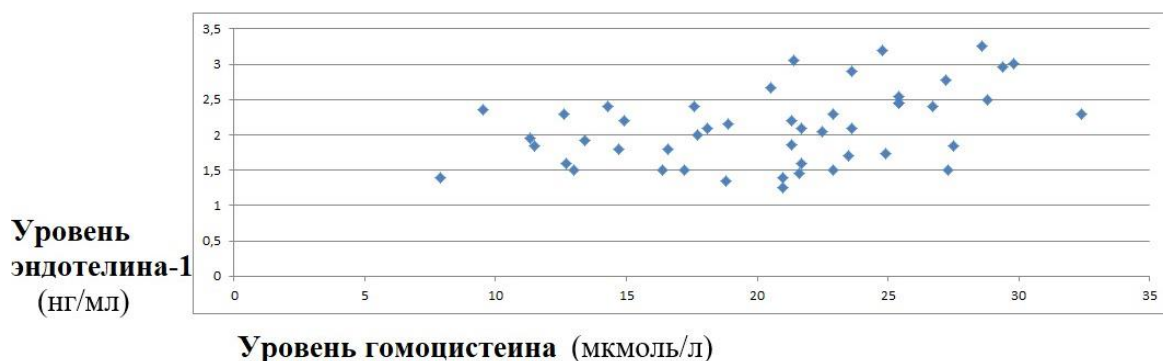


Рис. 2 - График корреляционной зависимости уровня эндотелина-1 и уровня гомоцистеина в группе неблагоприятного течения ОААНК ($r = 0,426663$)

Таким образом, опираясь на проведенный анализ данных, полученных при исследовании уровня гомоцистеина у пациентов с различными типами течения ОААНК, его можно отнести к предикторам именно неблагоприятного течения данного заболевания.

Уровень базального инсулина достоверно ($p < 0,001$ при сравнении I группы; $p < 0,003$ при сравнении II группы) оказался выше в исследуемых группах пациентов с ОААНК, чем у здоровых добровольцев (рис.3). Статистически значимая ($p < 0,001$) гиперинсулинемия была отмечена в группе неблагоприятного течения ОААНК, по сравнению с группой условно благоприятного течения заболевания.

В результате анализа полученных данных, было определено наличие гиперинсулинемии у пациентов группы неблагоприятного течения ОААНК ($24,9 \pm 4,6$ мМЕ/л). Уровень базального инсулина в группе условно благоприятного течения ($8,0 \pm 0,7$ мМЕ/л) достоверно был выше, чем у здоровых добровольцев ($5,1 \pm 0,5$ мМЕ/л), однако, данный результат нельзя считать гиперинсулинемией ввиду попадания данных значений в нормальные (< 20 мМЕ/л).

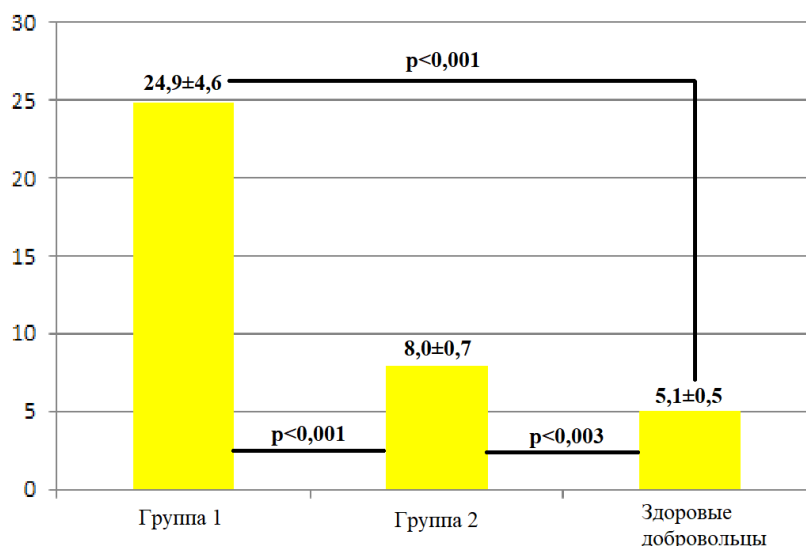


Рис. 3 - Уровень базального инсулина в группах исследования (мМЕ/л)

Таким образом, учитывая результаты данного исследования, сопутствующая гиперинсулинемия значительно утяжеляет течение ОААНК. Своевременное выявление данной проблемы, поиски ее решения и коррекция факторов риска могут улучшить как прогноз со стороны конечности, так и общий прогноз жизни пациента.

Статистически достоверно ($p < 0,0001$) уровень общего холестерина оказался выше в I группе, по сравнению со II группой и по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,0001$), однако, при сравнении по данному параметру II группы и здоровых добровольцев статистически значимой разницы получено не было ($p = 0,70940$). Безусловно, объективно проводить оценку липидограммы сложно – все пациенты с атеросклерозом в нашем исследовании принимали статины, отменить их было невозможно по этическим соображениям.

Основной атерогенной фракцией являются ЛПНП. В нашем исследовании их уровень статистически достоверно был выше у пациентов I группы как по сравнению со II группой ($p < 0,0001$), так и по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,0001$) (таблица 3). Данный факт говорит нам о более высоком уровне ЛПНП у пациентов с неблагоприятным течением ОААНК и данный маркер может использоваться как предиктор прогрессирующего типа течения данного заболевания.

Таблица 3 - Результаты анализа липидного спектра у исследуемых пациентов

Группа	Общий холестерин Ме (Q1-Q3) ммоль/л	ЛПВП Ме (Q1-Q3) ммоль/л	ТГ Ме (Q1-Q3) ммоль/л	ЛПНП Ме (Q1-Q3) ммоль/л	ЛПОНП Ме (Q1-Q3) ммоль/л	Коэффициент атерогенности Ме (Q1-Q3) ммоль/л
I	5,865 (5,745-6,66)	1,395 (0,905-1,58)	2,05 (1,365-3,06)	3,7665 (3,589-4,576)	0,41 (0,273-0,612)	4,025 (2,7-5,792)
II	4,41 (4,255-4,89)	1,12 (0,925-1,58)	1,735 (1,32-2,215)	2,2915 (1,8325-3,0145)	0,347 (0,264-0,443)	3,407 (1,815-3,825)
ЗД	4,67 (4,005-4,845)	0,9985 (0,9495-1,315)	1,25 (0,8-1,685)	2,96 (1,9755-3,1825)	0,25 (0,16-0,337)	3,2025 (2,335-3,845)
p I-II	<0,0001	0,7692	0,1424	<0,0001	0,1424	0,0005
p I-ЗД	<0,0001	0,1718	0,0006	<0,0001	0,0006	0,0346
p II-ЗД	0,7094	0,3204	0,0063	0,1718	0,063	0,5345

Коэффициент атерогенности является важной частью липидограммы, которой часто пренебрегают. Данный индекс рассчитывается по следующей формуле: КА= (общий холестерин-ЛПВП)/ЛПВП. Некоторые авторы считают повышение данного коэффициента одним из важнейших предикторов развития и прогрессирования атеросклероза. В нашем исследовании коэффициент атерогенности статистически достоверно ($p=0,0005$) был выше в I группе по сравнению со II группой, что позволяет нам говорить о нем, как о маркере неблагоприятного течения ОААНК, ввиду достоверно более низкого результата у пациентов с условно благоприятным течением ОААНК (таблица 3). Значимая разница ($p=0,0346$) была также получена при сравнении I группы и здоровых добровольцев по данному признаку, однако, при сравнении пациентов с условно благоприятным течением ОААНК и здоровых добровольцев статистических отличий получить не удалось ($p=0,5345$) (таблица 3).

Генетические предикторы различных типов течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей

В данной работе проводилось исследование полиморфизмов -1607insG гена MMP-1 и 250G>A гена LIPC. При исследовании полиморфизма -250 G>A гена LIPC (таблица 4) выявлены статистически значимые ($p=0,013$) различия наблюдаемых и ожидаемых частот при сравнении групп пациентов с ОААНК и здоровых добровольцев по критерию Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие; связь по критерию Крамера V положительная (+0,335). При оценке I и II группы по критерию Хи-квадрат Пирсона выявлены достоверные ($p=0,004$) различия наблюдаемых и ожидаемых частот; связь по критерию Фи положительная (+0,354). Таким образом, патологический аллель А полиморфного маркера -250G>A гена LIPC встречался достоверно чаще среди пациентов I группы, в связи с чем его носительство можно считать предиктором неблагоприятного течения ОААНК.

Таблица 4 - Частота распределения генотипов LIPC -250 G>A, %

LIPC -250 G>A				
Исследуемая группа	Генотип GG, % (n)	Генотип GA, % (n)	Генотип AA, % (n)	p OR (ДИ)
Группа I	29,4% (10)	70,6% (24)	0	p=0,004 OR=2,133 (ДИ 1,214-3,748)
Группа II	64,7% (22)	35,3% (12)	0	
Здоровые добровольцы	50% (4)	50% (4)	0	p=0,013

При оценке полученных результатов исследования полиморфизма -1607insG гена MMP1 (таблица 5), различия наблюдаемых и ожидаемых частот по критерию Хи-квадрат Пирсона с поправкой на правдоподобие статистически незначимы, как при сравнении I и II групп ($p=0,128$), так и при сравнении групп пациентов с ОААНК со здоровыми добровольцами ($p=0,38$) (таблица 5).

Учитывая полученные результаты нашего исследования, полиморфизм -1607insG гена MMP1 не может использоваться в качестве маркера прогрессирующего течения ОААНК.

Таблица 5 - Частота распределения генотипов MMP1 -1607insG, %

MMP1 -1607insG				
Исследуемая группа	Генотип 1G/1G, % (n)	Генотип 1G/2G, % (n)	Генотип 2G/2G, % (n)	p
Группа I	17,65% (6)	64,7% (22)	17,65% (6)	p=0,128
Группа II	35,3% (12)	41,18% (14)	23,52% (8)	
Контрольная группа	25% (2)	50% (4)	25% (2)	p=0,38

Изучение полиморфных маркеров в настоящее время является достаточно распространенным методом исследования среди ученых, ведущих свою научную деятельность в разделе определения прогноза течения каких либо заболеваний. На наш взгляд, дальнейшее изучение генетических полиморфизмов в проекции различных вариантов течения одного и того же заболевания может внести значительный вклад в определение прогноза для пациента.

ВЫВОДЫ

1. Неблагоприятный тип течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей характеризуется стремительным развитием критической ишемии нижних конечностей, острой тромботической ишемии, а также развитием тромбозов зон предшествующих реконструкций. Условно благоприятный тип течения характеризуется отсутствием прогрессирования хронической ишемии нижних конечностей и развития критической ишемии, а также длительным функционированием сосудистых реконструкций. Наличие у пациента больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфарктов и инсультов) в анамнезе, низкого лодыжечно-плечевого индекса ($0,40 \pm 0,19$) и многоэтажного поражения артерий нижних конечностей являются факторами риска развития неблагоприятного течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей ($p < 0,05$).

2. У пациентов с неблагоприятным типом течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей отмечается выраженная дисфункция эндотелия, что проявляется снижением уровня стабильных

метаболитов оксида азота ($88,5 \pm 7,3$ мкмоль/л) и повышением уровня эндотелина-1 ($2,1 \pm 0,1$ нг/мл) ($p < 0,05$).

3. Уровень стабильных метаболитов оксида азота $>88,5 \pm 7,3$ мкмоль/л и уровень эндотелина-1 $<2,1 \pm 0,1$ нг/мл является предиктором условно благоприятного течения заболевания ($p < 0,05$).

4. Повышения уровня гомоцистеина ($20,7 \pm 0,8$ мкмоль/л), базального инсулина ($24,9 \pm 4,6$ мМЕ/л), общего холестерина $>5,865$ ммоль/л [$5,745$; $6,66$], липопротеидов низкой плотности $>3,7665$ ммоль/л; [$3,589$; $4,576$] и коэффициента атерогенности $>4,025$; [$2,7$; $5,792$] являются предикторами развития неблагоприятного течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей ($p < 0,05$).

5. Уровень гомоцистеина $<20,7 \pm 0,8$ мкмоль/л, базального инсулина $<24,9 \pm 4,6$ мМЕ/л, общего холестерина $<5,865$ ммоль/л [$5,745$; $6,66$], липопротеидов низкой плотности $<3,7665$ ммоль/л [$3,589$; $4,576$] и коэффициента атерогенности $<4,025$ [$2,7$; $5,792$] является маркером условно благоприятного течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей ($p < 0,05$).

6. Носительство патологического аллеля А полиморфного маркера 250G>А гена LIPC является предиктором неблагоприятного течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (отношение рисков=2,133; ДИ 1,214-3,748).

7. Сформулированный алгоритм ведения пациентов с различными типами течения облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей позволяет определять персонализированный подход к определению стратегии лечения пациента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с впервые выявленным облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей необходимо определять тип течения на основании результатов исследования факторов риска, анамнеза сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, биохимических маркеров

функционального состояния и повреждения эндотелия, а также результатов исследования полиморфных генетических маркеров.

2. Пациенты с неблагоприятным типом течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей должны чаще (1 раз в 3 месяца) наблюдаться у сосудистого хирурга и кардиолога с целью раннего выявления прогрессирования заболевания и коррекции лечения.

3. Для пациентов с неблагоприятным течением облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей должна быть рассмотрена возможность проведения реваскуляризации уже на ПБ стадии заболевания ввиду снижения эндотелиального резерва при развитии критической ишемии нижних конечностей и прогрессивной «гибели» периферического русла в условиях отсутствия магистрального кровотока.

4. Для пациентов с условно благоприятным типом течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей достаточным периодом наблюдения будет являться 1 раз в 6 месяцев.

5. Для пациентов с условно благоприятным типом течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей рекомендовано проведение оперативного лечения только в случае развития критической ишемии нижних конечностей или значимом снижении качества жизни при резко уменьшенной дистанции безболевого ходьбы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Персонафицированный подход к диагностике прогрессирующего типа течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / **А.А. Чобанян**, Т.А. Марукова, А.И. Митина [и др.]. – Текст : непосредственный // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста. Материалы IV Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов с Международным участием. - 2018. - С. 62-64.

2. Варианты течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / **А.А. Чобанян**. – Текст : непосредственный // Материалы V Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов. - 2019. - С. 61-62.

3. Перспективы прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **А.А.**

Чобанян. – Текст : непосредственный // **Наука молодых (Eruditio Juvenium).** - 2019. - Т. 7, №2. - С. 274-282. doi:10.23888/HMJ201972274-282

4. Уровень гомоцистеина у пациентов с различным типом течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **А.А. Чобанян** [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник Юга России. - 2019. - Т. 10, № S3. - С. 330-331.

5. Гиперинсулинемия как предиктор неблагоприятного течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **А.А. Чобанян** [и др.]. – Текст : непосредственный // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. - 2019. - Т. 20, № S11. - С. 89.

6. Nitric oxide metabolites level is associated with intensity of disease progression in patients with peripheral atherosclerosis / I.A. Suchkov, R.E. Kalinin, N.D. Mzhavanadze, A.S. Pshennikov, **A.A. Chobanian.** – Text // International Angiology. - 2020. - Vol. 39, №3 (Suppl. 1). - P.155.

7. Функциональное состояние эндотелия при различных типах течения атеросклероза артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **А.А. Чобанян** [и др.]. – Текст : непосредственный // **Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.** - 2021. - Т. 14, №2. – С. 189-194.

8. Маркеры течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **А.А. Чобанян** [и др.]. – Текст : непосредственный // **Ангиология и сосудистая хирургия.** - 2021. - Т. 27, №2. - С.17-23.

9. Генетические предикторы неблагоприятного течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **А.А. Чобанян** [и др.]. – Текст : непосредственный // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.** - 2021. - Т. 29, № 2. - С. 251-256.

10. Патент № 2722159 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01). **Способ прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей:** № 2019132121: заявл. 11.10.2019. : опубл. 27.05.2020 / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, **А.А. Чобанян.** – Текст : непосредственный. – 5 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЗПА – заболевания периферических артерий

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КИНК – критическая ишемия нижних конечностей

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

ЛППП – липопротеиды промежуточной плотности

ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей

ЦВБ – цереброваскулярная болезнь

МАСЕ – Major Adverse Cardiac Events