

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Поршенева Екатерина Витальевна

**ВЛИЯНИЕ ЦИЛОСТАЗОЛА
НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ
РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
НА АРТЕРИЯХ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Сучков Игорь Александрович

Рязань – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Заболевания артерий нижних конечностей.	12
Эпидемиология, медико-социальная значимость проблемы.....	12
1.2. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии заболеваний артерий нижних конечностей	16
1.3. Современные подходы к лечению заболеваний артерий нижних конечностей	20
1.4. Состояние проблемы рестеноза после рентгенэндоваскулярных вмешательств	25
1.5. Способы предотвращения развития рестеноза стента.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Общая характеристика клинического исследования	35
2.2. Общая характеристика пациентов.....	36
2.3. Лабораторные методы исследования.....	41
2.4. Инструментальные методы исследования.....	44
2.5. Методы статистического анализа.....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	46
3.1. Результаты эффективности различных вариантов антиагрегантной терапии после эндоваскулярных вмешательств (I - II группы)	46
3.1.1. Результаты пациентов I группы	46
3.1.2. Результаты пациентов II группы	54
3.1.3. Межгрупповой анализ полученных результатов оперативных групп и их обсуждение	61
3.2. Значение эффективности антиагрегантной терапии у пациентов с перемежающейся хромотой (III - IV группы)	75
3.2.1. Результаты пациентов III группы.....	75
3.2.2. Результаты пациентов IV группы.....	82
3.2.3. Межгрупповой анализ полученных результатов консервативных групп и их обсуждение	88
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
ВЫВОДЫ	111

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень разработанности темы

Несмотря на интенсивное развитие эндоваскулярных методов лечения, заболевания артерий нижних конечностей в силу высокой распространенности, быстрого прогрессирования и ранней инвалидизации представляют собой важную медицинскую и социально-экономическую проблему. За короткой промежуток времени эндоваскулярная реваскуляризация стала стандартным методом лечения для большинства пациентов с атеросклеротическим поражением периферических артерий [20,102]. Согласно отечественным рекомендациям, при наличии технической возможности с учетом локализации и протяженности поражения на первом этапе необходимо рассматривать возможность проведения эндоваскулярного вмешательства как наименее инвазивного [5].

В настоящее время разработан целый ряд новых технологий для улучшения исходов эндоваскулярных вмешательств, включая применение баллонов с лекарственным покрытием, использование новых конструкций стентов [106,164].

В последнее время все больше внимания уделяется комбинированным методам лечения больных с заболеваниями артерий нижних конечностей, сочетающим в себе хирургическую реваскуляризацию и дальнейшее медикаментозное сопровождение пациентов.

Но, несмотря на все вышесказанное, высокая частота развития рестеноза внутри стента в зоне реконструкции после баллонной ангиопластики или стентирования до сих пор остается одной из наиболее актуальных проблем эндоваскулярной хирургии [90]. Ведущее значение в развитии рестеноза принадлежит механическому повреждению стенки артерии с запуском эндотелиальной дисфункции и сложного каскада воспалительных изменений [52].

С точки зрения изучения патофизиологии большой интерес представляют исследования, в которых показана связь между частотой развития рестеноза и содержанием воспалительных биомаркеров. В ряде исследований установлена прогностическая значимость некоторых биомаркеров эндотелиальной

дисфункции при рестенозе внутри стента [94]. Патологическое значение эндотелиальной дисфункции при рестенозе реализуется за счет нескольких механизмов: индукции окислительного стресса, рекрутмента воспалительных клеток, усиления окисления липопротеинов низкой плотности, активации, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, а также нарушения свертывающих свойств крови с формированием протромбогенного состояния [124,132]. В частности, показано увеличение риска развития рестеноза внутри стента при повышении содержания таких маркеров, как интерлейкин-6 и С-реактивный белок [162].

На актуальность проблемы развития рестеноза внутри стента указывают результаты крупных многоцентровых ретроспективных исследований, в которых проводился анализ частоты проходимости стента в отдаленные сроки после эндоваскулярного вмешательства.

Среди перспективных подходов к лечению рестеноза можно отметить применение цилостазола, эффективность которого была показана в ряде исследований после эндоваскулярных вмешательств на коронарных и периферических артериях. К настоящему времени лучше всего изучена эффективность цилостазола в отношении предотвращения рестеноза после эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. В метаанализе с суммарным включением более 14 000 пациентов и наблюдением в течение до 25 месяцев было продемонстрировано, что добавление цилостазола к двойной антиагрегантной терапии после стентирования коронарных артерий приводит не только к уменьшению частоты тромбоза внутри стента, но и к снижению количества сердечно-сосудистых событий. В частности, было выявлено, что добавление цилостазола к двойной антиагрегантной терапии после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда приводит к снижению агрегации тромбоцитов на 60% [60]. Тем не менее, большинство данных были получены в ретроспективных исследованиях. Дальнейшее изучение эффективности цилостазола может иметь большое значение для улучшения исходов эндоваскулярных вмешательств на нижних конечностях в отдаленном периоде.

Цель исследования

Улучшение результатов эндоваскулярного лечения пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей атеросклеротической этиологии путем оценки и коррекции функционального состояния эндотелия.

Задачи исследования

1. Оценить влияние цилостазола на функциональное состояние эндотелия после эндоваскулярных вмешательств у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей в различные сроки наблюдения.
2. Изучить влияние цилостазола на частоту рестеноза и тромбоза в зоне реконструкции у пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей в различные сроки наблюдения
3. Оценить корреляционную связь между маркерами функционального состояния эндотелия и риском развития рестеноза и тромбоза зоны реконструкции после эндоваскулярных вмешательств.
4. Изучить эффективность цилостазола в коррекции эндотелиальной дисфункции и динамике безболевого проходимого расстояния у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей на фоне консервативного лечения в различные сроки наблюдения.

Научная новизна

У пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей атеросклеротической этиологии после проведения эндоваскулярного вмешательства был изучен уровень маркеров функционального состояния эндотелия – эндотелиальной синтазы оксида азота, простациклина, эндотелина-1 и интерлейкина-6.

Проведено сравнение уровня биохимических маркеров функционального состояния эндотелия у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей после эндоваскулярных вмешательств, получающих в качестве консервативной

терапии препарат цилостазол, и пациентов, получающих базисную терапию согласно рекомендациям.

Выявлены маркеры неблагоприятных исходов после эндоваскулярных вмешательствах на артериях нижних конечностей с позиции развития рестеноза зоны реконструкции – эндотелиальная синтаза оксида азота, интерлейкин-6, показатель лодыжечно-плечевого индекса.

Теоретическая значимость работы

Изучение маркеров функционального состояния эндотелия позволило расширить представления о некоторых патогенетических звеньях развития и прогрессирования рестеноза и тромбоза зоны реконструкции после эндоваскулярных вмешательств.

Практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования позволяют выявить новые маркеры функционального состояния эндотелия в прогнозировании развития рестеноза и тромбоза зоны реконструкции после эндоваскулярных вмешательств у пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей атеросклеротической этиологии.

Изучение динамики маркеров функционального состояния эндотелия при различных видах антиагрегантной терапии позволило улучшить результаты ведения пациентов с заболеванием артерий нижних конечностей после эндоваскулярных вмешательств.

Проведенный корреляционный анализ позволил оценить связь между уровнем биохимических маркеров, факторами риска, уровнем ЛПИ и риском развития рестеноза зоны реконструкции в различные сроки наблюдения после рентгенэндоваскулярными вмешательствами.

Методология и методы исследования

После получения информированного согласия у всех пациентов было проведено взятие образцов венозной крови непосредственно перед лечением,

через 1, 3, 6 и 12 месяцев после. Затем кровь центрифугировали при температуре +4°C в течение 15 минут на скорости 1000 оборотов в минуту до получения сыворотки крови.

Всем пациентам проводилась комплексная оценка биохимического статуса путем определения маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), интерлейкин – 6 (ИЛ–6), простациклин (PGI₂), эндотелин–1 (ЕТ–1)) и липидного спектра (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП)). Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции (eNOS, PGI₂, ЕТ–1, ИЛ–6) определялся в нанограммы миллилитр (нг/мл), уровень биохимических показателей липидного спектра (ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП) в миллимоль на литр (ммоль/л).

Все результаты были получены методом иммуноферментного анализа с использованием аппарата - ИФА–анализатора Stat Fax 3200 («Awareness Technology, Inc.») на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Оценка зоны реконструкции после рентгенэндоваскулярных вмешательств осуществлялась с использованием ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) артерий нижних конечностей, ультразвуковая доплерография с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), а также тредмил-теста с измерением дистанции безболевой ходьбы (ДБХ).

Положения, выносимые на защиту

1. Определение уровня маркеров функционального состояния эндотелия – эндотелиальной синтазы оксида азота, простациклина, эндотелина-1 и интерлейкина-6 – позволяет оценить тяжесть течения заболеваний артерий нижних конечностей после рентгенэндоваскулярных вмешательств и при консервативной терапии.

2. Цилостазол оказывает существенное воздействие на функциональное состояние эндотелия и течение заболевания артерий нижних конечностей,

позволяет снизить частоту рестеноза и тромбоза зоны реконструкции после рентгенэндоваскулярных вмешательств.

3. Повышение уровня интерлейкина-6 и снижение показателя лодыжечно-плечевого индекса коррелируют с развитием рестеноза через 3 месяца после эндоваскулярных вмешательств ($r=0,572$), а повышение уровня интерлейкина-6, снижение уровня эндотелиальной синтазы оксида азота и курение, как фактор риска, коррелируют с риском развития рестеноза через 12 месяцев после эндоваскулярных вмешательств ($r=0,581$).

Степень достоверности работы

Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом проведенного исследования и проработкой литературы по теме диссертации. Анализ и хранение полученных данных осуществлялось с использованием программы Microsoft Excel 2020.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы «Statistica 13.0». Проверка нормальности распределения непрерывных переменных проводится с помощью критерия Шапиро-Уилка (W-критерий). Результаты представляли в формате Me (min; max), где Me – медиана, min – минимальное и max – максимальное значение. Для описания тенденций непрерывных величин с нормальными распределениями используются среднее и стандартное отклонение ($mean \pm std$). Для описания тенденций величин с распределениями, не являющимися нормальными, используются медиана и 1-й-3-й квартили (median (q1,q3)). Сравнение категориальных данных – частотных таблиц проводится с помощью точного критерия Фишера. Сравнение непрерывных величин в парах групп проводится с помощью: t-критерия Стьюдента (для величин с нормальным распределением) и U-критерия Манна-Уитни (для величин с распределением, отличающимся от нормального). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали, равным 0,05.

Апробация работы

Результаты диссертации были доложены и обсуждены на VI съезде хирургов Юга России (Ростов-на-Дону,2019), XXXV Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (Санкт-Петербург,2019), VII Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань,2021), Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвящённой Году науки и технологий в Российской Федерации (Рязань, 2021).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебную работу отделения сосудистой хирургии и отделения рентгенэндоваскулярной хирургии Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областная клиническая больница», в учебный процесс кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе, 3 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций, из них 1 статья – в журнале, входящем в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus. Получен приоритет на 1 патент РФ на изобретение «Способ прогнозирования развития рестеноза у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей после эндоваскулярных вмешательств» (заявка № 2022107988).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах печатного текста и состоит из: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 63 рисунками, 22 таблицами. Список литературы содержит 9 отечественных и 170 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Заболевания артерий нижних конечностей.

Эпидемиология, медико-социальная значимость проблемы

Под термином «заболевания артерий нижних конечностей» (ЗАНК) понимают синдром, связанный с изменением анатомической структуры и функции артерий нижних конечностей. ЗАНК является одним из распространённых вариантов заболеваний периферических артерий. Основной причиной ЗАНК является атеросклероз, хотя развитие данного синдрома возможно и при целом ряде других более редких заболеваний. Несмотря на интенсивное изучение патофизиологии, молекулярных и клеточных механизмов развития атеросклероза, разработку и внедрение целого ряда новых консервативных и хирургических методов лечения, до настоящего времени ЗАНК является одной из наиболее актуальных проблем современной сосудистой хирургии и медицины в целом [5,8,50,88,130]. Это связано с высокой распространённостью ЗАНК, негативным влиянием заболевания на качество жизни пациентов, риском ампутации нижних конечностей, ассоциацией с высоким риском смерти и неблагоприятным прогнозом [32,57,75,78,82,130,138,139,170].

Интенсивное развитие рентгеноэндоваскулярных методов лечения ЗАНК привело к существенному пересмотру тактики ведения этой категории пациентов в последние годы. Одной из актуальных проблем ведения пациентов с ЗАНК после эндоваскулярного лечения является проблема рестеноза [90,130,175]. Большое значение имеет дальнейшее изучение патофизиологических механизмов развития и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов, уточнения механизмов развития рестеноза после эндоваскулярного лечения с целью увеличения эффективности лечения пациентов с ЗАНК.

В настоящее время общепринятой является классификация ЗАНК по стадиям, которые отражают основные клинические проявления заболевания в зависимости от выраженности поражения артерий нижних конечностей.

Выделяют следующие стадии ЗАНК: асимптомное течение, перемежающаяся хромота (ПХ), критическая ишемия конечности. Основным патогенетическим механизмом развития всех стадий ЗАНК является поражение артерий (в подавляющем большинстве случаев атеросклеротическое), которое приводит стенозу различной степени выраженности и снижению объёмной скорости кровотока. При асимптомном течении отсутствуют гемодинамически значимые нарушения кровотока, однако выделение данной категории пациентов крайне важно с учетом риска прогрессирования атеросклеротического поражения, как сосудов нижних конечностей, так и иной локализации. ПХ может быть определена как стадия субкомпенсации: гемодинамически значимые нарушения кровотока и клинические проявления возникают при физической нагрузке [5].

При отсутствии терапии в 20-30% случаях у пациентов с ПХ наблюдается прогрессирование атеросклеротического поражения, при этом в 1-3% случаев отмечается развитие критической ишемии нижних конечностей (КИНК) [20]. По другим данным, развитие КИНК при 5-летнем наблюдении наблюдается у 5-10% пациентов с ПХ и асимптомным течением ЗАНК [128].

Совершенно особой категорией пациентов с ЗАНК являются пациенты с КИНК, которые требуют незамедлительных лечебных мероприятий. Под КИНК понимают конечную стадию ЗАНК, которая характеризуется постоянной болью (более 2 недель) с наличием трофической язвы или гангрены пальцев и стопы вследствие хронической прогрессирующей сосудистой недостаточности. Данное состояние является отражением недостаточной перфузии тканей конечности в состоянии покоя [77,128]. В качестве отдельной категории в настоящее время выделяется острая ишемия конечности, которая чаще всего обусловлена тромбозом и эмболией [118].

Предложен целый ряд классификаций степеней хронической ишемии при ЗАНК. Наибольшее распространение получили классификации Fontaine и Rutherford, в нашей стране – классификация, разработанная А.В. Покровским [5].

Проведенные эпидемиологические исследования демонстрируют крайне высокую распространённость ЗАНК в общей популяции. Данная проблема в

настоящее время сравнивается с пандемией [89]. По оценкам, заболеваниями периферических артерий в мире болеют около 200 млн. человек [50], при этом отмечается, что в последние годы частота данных заболеваний прогрессивно увеличивается. Так, в период с 2000 по 2010 гг. отмечается увеличение распространённости заболеваний периферических артерий на 23,5% [20]. В крупном популяционном исследовании с включением пациентов старше 40 лет показано, что стандартизированный по полу и возрасту показатель распространённости ЗАНК составляет 4,6% [138]. По данным другого анализа с включением более 3 млн. участников в возрасте от 40 до 99 лет, показатель распространённости всех заболеваний периферических артерий составляет 7,51% (95% доверительный интервал (ДИ): 7,50%-7,53%), при этом среди всех вариантов локализации самым частым являются артерии нижних конечностей (3,56%, 95% ДИ: 3,54%-3,58%) [121].

КИНК – самая тяжелая стадия ЗАНК – имеет распространенность от 220 до 3500 случаев на 100 000 населения [34]. По другим данным, КИНК встречается с частотой около 1% в общей популяции, составляя около 10% в структуре всех ЗАНК [73,77].

Большое значение для ведения пациентов с ЗАНК имеет наличие у них в большинстве случаев мультисистемного атеросклеротического процесса, что в большинстве случаев определяет структуру кардиоваскулярных осложнений и летальность. Примерно у двух третей пациентов с ПХ выявляется атеросклеротическое поражение коронарных артерий [53], у трети пациентов – гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение церебральных артерий [51]. По данным исследования, проведенного в клинике Мейо с включением более 30 тыс. пациентов, ЗАНК являются предикторами развития фибрилляции предсердий, инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертности [114]. При отсутствии лечения частота развития инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с ПХ в течение 5 лет составляет около 20%, летальность – 10-15% [128].

Особенно велики показатели сердечно-сосудистой летальности у пациентов с КИНК: 2-летний показатель летальности составляет около 40% [171]. Ежегодный риск развития инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с КИНК составляет 5-7% [77,108]. Следует также отметить плохой прогноз после проведения ампутации, что обусловлено сохранением всех сосудистых факторов риска и мультисистемного атеросклеротического поражения. По данным метаанализа 16 исследований, летальность после проведения ампутации составляет 47,9% в течение первого года, 61,3% – в течение 2 лет, 70,6% – в течение 3 лет [79].

Несмотря на интенсивное развитие методов терапии пациентов с ЗАНК, по-прежнему остается высоким показатель частоты ампутаций конечности у данной категории пациентов. По данным крупного (более 40 000 пациентов) исследования, риск ампутации конечности у пациентов с КИНК в течение 4 лет составляет 35-67% [136]. Необходимо отметить выявленную в ряде работ тенденцию к увеличению частоты ампутаций конечности в последние годы. Так, в исследовании, проведенном в Новокузнецке, показан рост числа ампутаций на 100 тыс. с 24,0 до 35,1, при этом, в отдельные периоды (2010,2011,2013) этот показатель превышал 45 на 100 тыс. Важно отметить, что рост числа ампутаций наблюдается именно за счет ЗАНК, в то время как частота ампутаций у пациентов с сахарным диабетом и травмами имеет тенденцию к уменьшению. Число ампутаций конечностей на уровне бедра или голени вследствие ЗАНК увеличилось за период наблюдения в 1,9 раз и составило в 2011-2015 гг. 30,9 на 100 тыс. [2].

Медико-социальное бремя ЗАНК определяется и высокими прямыми и непрямыми экономическими затратами. Например, в США ежегодные затраты, связанные с критической ишемией конечности, составляют около 4 млрд. долларов [170].

1.2. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии заболеваний артерий нижних конечностей

В последние годы достигнуты большие успехи в области изучения молекулярных и клеточных механизмов развития атеросклероза. В настоящее время не вызывает сомнений, что атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей, как и в целом атеросклероз, является сложным мультифакториальным процессом, в который вовлечены различные клеточные популяции и множество молекулярных механизмов [116,124,125]. В настоящее время атеросклероз рассматривается, прежде всего, как хроническое системное воспалительное заболевание с преимущественным поражением крупных и средних артерий, которое характеризуется иммунной активацией и пролиферацией клеток с накоплением липидов, разрастанием соединительной ткани, появлением очагов фиброза, которые приводят к формированию атероматозных бляшек, суживающих просвет артерии с последующим нарушением кровообращения. Показано, что в процессе атерогенеза ключевое значение имеют такие процессы, как накопление липопротеидов, рекрутмент воспалительных и иммунных клеток, апоптоз и его нарушения, кальцификация, ангиогенез и микрокровоизлияния, ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, разрыв бляшки и тромбообразование [1,83,124]. При ЗАНК особое значение отводят таким механизмам как воспалительные изменения, вазоконстрикция, нарушения свертывающих свойств крови с формированием протромбогенного состояния, жесткость сосудистой стенки, эндотелиальная дисфункция, микроваскулярные нарушения. Непосредственной причиной развития всех этих механизмов являются хорошо известные факторы риска развития ЗАНК – гиперлипидемия, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и другие [115,168].

Одним из ключевых механизмов развития и прогрессирования ЗАНК является эндотелиальная дисфункция (ЭД). Под ЭД понимают дисбаланс между факторами вазорелаксации и вазоконстрикции. Большое значение в развитии ЭД

играет снижение биосинтеза или биодоступности оксида азота (NO) – ключевого фактора, обеспечивающего вазодилатацию. Кроме оксида азота, к важнейшим факторам вазодилатации относятся простациклины. Среди вазоконстрикторных факторов важное значение в патогенезе атеросклероза принадлежит эндотелину-1 и тромбоксану [64,67,81,91].

В настоящее время общепризнанной является роль ЭД в качестве одного из ключевых молекулярных механизмов атеросклероза, роль которого особенно значима на ранних этапах развития патологического процесса [62,80,85,132]. Патологическое значение ЭД при атеросклерозе реализуется за счет нескольких механизмов: активации экспрессии молекул адгезии, увеличения воспалительных изменений, усиления окисления липопротеинов низкой плотности, а также активации миграции и пролиферации гладкомышечных клеток [132]. Подтверждением значимости ЭД при атеросклерозе с поражением артерий нижних конечностей является возможность применения ряда маркеров ЭД (например, поток-зависимой вазодилатации) в качестве маркера тяжести атеросклеротического поражения и сердечно-сосудистого риска. Например, установлено, что нарушение поток-зависимой вазодилатации, которая опосредована, прежде всего, оксидом азота, не только ассоциировано с увеличением риска ампутации конечности при ЗАНК, но и является предиктором развития ишемической болезни сердца и в целом ассоциировано с увеличением кардиоваскулярного риска [63,144]. Нарушения реактивной гиперемии и поток-зависимой вазодилатации являются сильными предикторами сердечно-сосудистых осложнений при ЗАНК [145]. По другим данным, имеется взаимосвязь между выраженностью ЭД (определяемой на основании отношения реактивной гиперемии к базальному кровотоку) с риском цереброваскулярных сосудистых событий [66]. В то же время, необходимо отметить отсутствие прямой корреляции выраженности нарушений поток-зависимой вазодилатации со стадией поражения артерий нижних конечностей [156].

Одним из важнейших патофизиологических последствий ЭД является индукция окислительного стресса. В серии проведенных исследований доказана

связь между снижением продукции оксида азота и развитием окислительного стресса, при этом достаточно убедительно показано, что окислительному стрессу принадлежит важная роль в развитии и промоции атеросклероза [131,132].

Одним из механизмов развития ЭД при окислительном стрессе является быстрая инактивация оксида азота под действием активных форм кислорода с образованием пероксинитрита – сильного проатерогенного фактора [80]. Другим хорошо охарактеризованным механизмом является феномен разобщения NO-синтазы под действием пероксинитрита, который сопровождается увеличением образования супероксида [80]. Данные механизмы позволяют объяснить связь ЭД с окислительным стрессом при атеросклерозе. Например, в одном из исследований у пациентов с ЗАНК выявлено снижение содержания нитритов и нитратов в сыворотке крови и нарушение поток-зависимой вазодилатации, которые были ассоциированы с увеличением содержания одного из маркеров окислительного стресса [133].

Развитие ЭД приводит к увеличению содержания целого ряда провоспалительных цитокинов, такие как интерлейкин (ИЛ)-1 β и ИЛ-6, а также молекул клеточной адгезии (E-селектин, P-селектин, ICAM, VCAM). Это приводит к миграции в интиму моноцитов, которые в последующем за счет секреции целого ряда цитокинов опосредуют поляризацию макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа [168]. Кроме того, ЭД способствует активации и агрегации тромбоцитов с высвобождением из их гранул компонентов с протромбогенной активностью.

Одним из маркеров ЭД при атеросклерозе является эндотелин-1 – ключевой вазоконстриктор [29,56,69,70,140]. Кроме вазоконстрикции, при атеросклерозе большое значение имеют провоспалительные и пролиферативные свойства эндотелина-1 [140]. Эндотелин-1 и его рецепторы экспрессируются большим количеством клеточных популяций, вовлеченных в патогенез атеросклероза, включая моноциты, макрофаги, гладкомышечные клетки и фибробласты [47,71]. Показано увеличение экспрессии эндотелина-1 эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками у пациентов с атеросклерозом [26,47]. Увеличение

экспрессии эндотелина-1 показано при различных состояниях, являющихся факторами риска развития ЗАНК, в том числе, при сахарном диабете, артериальной гипертензии и курении [29]. Увеличение экспрессии эндотелина-1 при атеросклерозе рассматривается как важный фактор снижения биодоступности оксида азота. В экспериментальных работах показано, что увеличение экспрессии эндотелина-1 эндотелиальными клетками ускоряет и утяжеляет формирование атероматозных бляшек [176]. Кроме того, показана возможность замедления развития атеросклеротического поражения при длительном введении селективного антагониста эндотелина-1 [68]. В клиническом исследовании показано улучшение NO-зависимой вазодилатации при введении блокатора рецептора эндотелина-1 [72].

Еще одним перспективным маркером ЭД и атеросклероза является ИЛ-6 – многофункциональный цитокин, основным источником которого являются макрофаги, лимфоциты, эндотелиальные клетки и фибробласты [86,172]. Среди факторов, способствующих высвобождению ИЛ-6, необходимо отметить ожирение, хроническое воспаление, острые инфекции, при этом действие ИЛ-6 в контексте патогенеза атеросклероза является разноплановым и включает активацию эндотелиальных клеток, усиление пролиферации лимфоцитов, поддержание протромбогенного состояния [86]. Показана статистически значимая ассоциация между увеличением концентрации ИЛ-6 и риском развития кардиоваскулярных событий [111,152]. Повышенное содержание ИЛ-6 является предиктором инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти и инсульта. Кроме того, повышение содержания ИЛ-6 коррелирует с наличием бляшек в бедренных и сонных артериях [99]. Важно также отметить, что повышение содержания ИЛ-6 ассоциировано с окклюзией шунта в послеоперационном периоде после проведения аортокоронарного шунтирования [55]. ИЛ-6 играет важную роль в развитии и поддержании ЭД при кардиоваскулярных заболеваниях. В частности, показано, что концентрация ИЛ-6 у пациентов с атеросклерозом статистически значимо отрицательно коррелирует с эндотелий-зависимой вазодилатацией, что может указывать на тесную связь ЭД с воспалительными изменениями [101].

Кроме того, показано, что полиморфизмы гена ИЛ-6, приводящие к увеличению его концентрации в сыворотке крови приводят к статистически значимому увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ЗАНК после оперативного лечения, а также коррелируют с нарушением поток-зависимой вазодилатации [100]. Эти данные позволяют рассматривать ИЛ-6 в качестве перспективного маркера ЭД и воспаления при ЗАНК.

1.3. Современные подходы к лечению заболеваний артерий нижних конечностей

Лечение пациентов с ЗАНК проводится с учетом как наличия специфических симптомов, обусловленных поражением конкретного сосудистого бассейна, так и общего сердечно-сосудистого риска, связанного с наличием у пациента мультифокального атеросклероза и других заболеваний. В настоящее время общепринятым рекомендованным подходом является привлечение для лечения пациентов с ЗАНК мультидисциплинарной бригады, что позволяет максимально полно скорректировать имеющиеся у пациента факторы риска прогрессирования атеросклеротического процесса [5].

Консервативное лечение ЗАНК включает фармакологические и нефармакологические методы. Среди методов нелекарственной терапии в первую очередь необходимо отметить отказ от курения, которое является признанным, хорошо изученным и очень сильным фактором прогрессирования ЗАНК. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств преимущества отказа от курения, которые были бы получены в рандомизированных исследованиях, результаты обсервационных исследований свидетельствуют о важности данного нелекарственного метода лечения. Важно отметить, что отказ от курения позволяет не только снизить риск событий, связанных с поражением артерий нижних конечностей, но и уменьшить вероятность ампутации, развития коронарных и цереброваскулярных ишемических событий, а также сердечно-сосудистой смерти [146]. В настоящее время наиболее эффективный признак – комплексный подход к отказу от курения, включающий консультирование

пациента и прием фармакологических препаратов (варениклин, бупропион и никотинзаместительная терапия) [30,33]. Среди других важнейших направлений немедикаментозной терапии у пациентов с ЗАНК, которые могут быть значимыми в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, необходимо отметить снижение массы тела, физическую нагрузку, модификацию питания [5,33,82,105].

Основными направлениями фармакотерапии у пациентов с ЗАНК являются гиполипидемическая, антитромботическая и гипотензивная терапия [33,102,105]. У пациентов с сахарным диабетом важнейшее значение имеют достижения целевых показателей углеводного обмена. Основным направлением лечения гиполипидемии при ЗАНК, как и других сердечно-сосудистых заболеваниях, является применение статинов – ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, назначение которых позволяет уменьшить частоту как неблагоприятных событий и исходов со стороны нижних конечностей, так и общую частоту сердечно-сосудистых событий [5,33,163,173]. По данным двух крупных международных исследований (HPS и REACH), назначение статинов у пациентов с ЗАНК снижает частоту сердечно-сосудистых событий на 17-22% [87,107]. Необходимо отметить, что терапия статинами высокоэффективно снижает риск неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и смертности даже на поздних стадиях при наличии выраженного поражения периферических артерий. В проведенных крупных рандомизированных исследованиях при применении статинов, в отношении влияния на исходы со стороны конечности, получены следующие основные результаты: 1) увеличение время безболевого ходьбы; 2) увеличение частоты сохранения конечности после проведения реваскуляризации при наблюдении в течение года; 3) снижение частоты новой реваскуляризации, новой КИНК и новой ампутации; 4) снижение сердечно-сосудистой смертности. Целью терапии статинами при ЗАНК является достижение значения концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) менее 1,8 ммоль/л или уменьшения данного показателя на 50% и более [5,33,87].

Вторым важнейшим направлением медикаментозной терапии пациентов с ЗАНК является антитромботическая терапия, показанием для назначения которой является наличие у пациента симптомного ЗАНК. К настоящему времени предложены несколько вариантов антитромботической терапии при ЗАНК: однокомпонентная антиагрегатная терапия (как правило, включающая ацетилсалициловую кислоту (АСК) или клопидогрель), двойная антиагрегантная терапия, комбинированная антиагрегантная и антикоагулянтная терапия [177]. В целом в настоящее время эффективность однокомпонентной антиагрегантной терапии у пациентов с ЗАНК в отношении снижения риска кардиоваскулярных события считается убедительно доказанной [22,23]. Следует особо отметить, что у пациентов с ЗАНК получены доказательства преимущества клопидогреля над АСК при проведении однокомпонентной терапии. Эти данные были получены в крупном многоцентровом исследовании CAPRIE, в которое было включено более 6000 пациентов с ЗАНК. При этом было выявлено, что через 3 года терапия клопидогрелем по сравнению с терапией АСК приводило к статистически значимому снижению риска как сердечно-сосудистых событий, так и смертности [13]. Четких преимуществ двойной антиагрегантной терапии (клопидогрель+АСК по сравнению с монотерапией АСК) выявлено не было. Несмотря на снижение риска сердечно-сосудистых событий, проведение двойной антиагрегантной терапии приводило к значимому увеличению частоты крупных кровотечений и летальных исходов [48]. В подгруппе пациентов с ЗАНК выявлено снижение частоты случаев КИНК при увеличении риска кровотечений [36]. Обсуждая антитромботическую терапию у пациентов с ЗАНК, следует отдельно отметить результаты относительно недавно опубликованного исследования COMPASS, в котором впервые была доказана эффективность комбинированной терапии. В этом исследовании сравнивалась эффективность комбинированной терапии (ривароксабан 5 мг 2 раза в день+АСК) с монотерапией АСК или ривароксабаном у пациентов со стабильной ИБС или ЗАНК. Было показано, что комбинированная терапия приводит к значимому снижению частоты развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности. Кроме того, у пациентов с ЗАНК

комбинированная терапия сопровождается выраженным снижением частоты проведения ампутаций конечности (на 70%) и возникновения острой ишемии конечности (на 44%) [61].

Важным направлением терапии пациентов с ЗАНК в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений является антигипертензивная терапия. В настоящее время у пациентов с ЗАНК рекомендуется достижение АД менее 140/90 мм рт.ст., у пациентов с сахарным диабетом – менее 130/85 мм рт.ст. [5, 74]. Такая активная тактика может применяться даже при критическом атеросклерозе, так как не приводит к значимому снижению перфузии нижних конечностей и нарастанию функционального дефицита [135]. Данное опасение касалось, прежде всего, гипотензивной терапии с использованием высокоселективных бета-блокаторов. С другой стороны, снижение систолического АД менее 110-120 мм рт.ст. не рекомендовано в связи с нарастанием роста сердечно-сосудистых событий [74,129].

Важно учитывать, что рациональная консервативная терапия при ЗАНК приводит не только к уменьшению событий со стороны конечности и сердечно-сосудистых осложнений, но и сопровождается регрессом симптомов, связанных с поражением артерий конечности. В частности, показано увеличение дистанции безболевой ходьбы при отказе от курения, приеме статинов, антигипертензивной терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II, верапамилом, бета-блокаторами [5]. Важным и доказанным в плане эффективности направлением симптоматического лечения пациентов с ПХ является лечебная физическая культура, эффект которой выявлен в ряде рандомизированных исследований и подтвержден в метаанализе [76]. Симптоматическим эффектом при ПХ обладают также некоторые дополнительные лекарственные препараты.

Наибольшая доказательная база получена в отношении цилостазола – ингибитора фосфодиэстеразы III типа. В частности, показан эффект этого препарата в отношении уменьшения симптомов ПХ, однако, без статистического значимого эффекта на сердечно-сосудистые осложнения и смертность [40]. Для симптоматической терапии также широко используется целый ряд других

препаратов – пентоксифиллин, актовегин, нафтидрофурил, сулодексид, ницерголин и другие. Эффективность этих препаратов в отношении уменьшения выраженности симптомов ПХ показана в ряде небольших исследований [5].

Несмотря на значительные достижения в области фармакотерапии ЗАНК, до настоящего время реваскуляризация остается «краеугольным» камнем ведения пациентов с выраженным атеросклеротическим процессом [102]. К основным реконструктивным операциям при ЗАНК относятся шунтирование, протезирование, эндоваскулярная ангиопластика со стентированием. В целом, в настоящее время наиболее активно у пациентов с ЗАНК используются 3 направления хирургического лечения: эндоваскулярные, открытые и гибридные вмешательства [5]. В последние десятилетия особенно интенсивно наблюдалось развитие эндоваскулярных методов лечения ЗАНК. За короткий промежуток времени эндоваскулярная реваскуляризация стала стандартным методом лечения для большинства пациентов с окклюзирующим поражением периферических артерий, особенно при локализации процесса в аорто-подвздошном сегменте [3,4,7,20,102]. Разрабатывается ряд новых технологий для улучшения исходов эндоваскулярных вмешательств, включая применение баллонов с лекарственным покрытием, использованием новых конструкций стентов, а также применение методики атерэктомии [106,164]. Несомненным преимуществ эндоваскулярных вмешательств является снижение риска интраоперационных осложнений и возможность проведения вмешательства у пациентов с коморбидной патологией [102]. Показано, что открытые операции по сравнению с эндоваскулярными на артериях нижних конечностей, хотя и могут приводить к более надежному обеспечению длительной проходимости, сопровождаются увеличением частоты осложнений и продолжительности пребывания пациентов в стационаре. В настоящее время эндоваскулярная реваскуляризация рассматривается как стандарт лечения при большинстве случаев ЗАНК [84]. Согласно отечественным рекомендациям (2019), при наличии технической возможности с учетом локализации и протяженности поражения на первом этапе необходимо

рассматривать возможности проведения эндоваскулярного вмешательства как наименее инвазивного.

Выбор метода реваскуляризации при ЗАНК основан на нескольких факторах: локализации и распространённости поражения артериального русла, степени ишемии, наличии сопутствующих заболеваний и других. По локализации обычно выделяют 3 варианта расположения поражения артерий нижних конечностей: поражение аорто-подвздошного сегмента, поражение бедренно-коленного сегмента и поражение подколенного сегмента. При выборе тактики реваскуляризации необходимо учитывать, что наиболее благоприятные результаты достигаются при ограниченных (менее 5 см) и более проксимальных вариантах поражения. Кроме того, коррекция нарушений притока, связанных с поражением крупного проксимального сосуда (например, аорто-подвздошного сегмента) имеет приоритет перед более дистальными поражениями [102].

При обсуждении вопросов эндоваскулярного лечения пациентов с ЗАНК широко используется классификация TASC, известная в нескольких вариантах [19]. Согласно данной классификации, выделяют 4 варианта поражения (A-D), которые отражают увеличение протяженности и сложности поражения и определяют вероятность технического успеха эндоваскулярного лечения. Поражения типа А отражают наличие короткого по протяженности и одиночного стеноза и являются оптимальным вариантом для хирургического лечения. В то же время при поражениях типа D, которые являются диффузными, предпочтительным является проведение открытого вмешательства [102].

1.4. Состояние проблемы рестеноза после рентгенэндоваскулярных вмешательств

В настоящее время одной из наиболее актуальных проблем эндоваскулярной хирургии является высокая частота развития рестеноза внутри стента [90,97,109]. В проведенных исследованиях убедительно показано, что развитие рестеноза после эндоваскулярных вмешательств, как на коронарных, так и на периферических артериях ассоциировано с неблагоприятными исходами.

Частота развития рестеноза после различных вариантов эндоваскулярных вмешательств зависит от многих факторов, составляя 15-25% после стентирования коронарных артерий и 5-70% – после стентирования периферических артерий [90]. Данный показатель может быть еще выше в группах высокого риска. После стентирования бедренно-подколенного сегмента частота рестеноза внутри стента уже через полгода достигает 18-24% [27,28,151], а через год – 15-32% [126]. L. Razzouk (2013) при анализе литературы приводит данные о частоте развития рестеноза после стентирования поверхностной бедренной артерии, составляющей от 20 до 50% в течение года [97].

На актуальность проблемы развития рестеноза внутри стента указывают результаты крупных многоцентровых ретроспективных исследований, в которых проводился анализ частоты проходимости стента в отдаленные сроки после эндоваскулярного вмешательства. В крупное ретроспективное многоцентровое исследование, проведенное O. Lida et al. (2011), был включен 861 пациент, которым проводилось стентирование бедренно-подколенного сегмента с использованием нитиноловых стентов. У 25% пациентов, включенных в исследование, была выявлена КИНК. Анализ результатов проводился через 1,3 и 6 лет. Было показано, что частота первичной проходимости стента составляет соответственно 77%, 67% и 63%; вторичной проходимости - 91%, 87%, и 87%.

До настоящего времени точные патофизиологические механизмы развития рестеноза после эндоваскулярных вмешательств остаются окончательно не изученными [11,154]. Предполагается, что основные молекулярные механизмы развития рестеноза сходны для коронарных и периферических артерий.

Ведущее значение в развитии рестеноза принадлежит механическому повреждению стенки артерии с запуском эндотелиальной дисфункции и сложного каскада воспалительных изменений, которые в совокупности приводят к активации тромбоцитов, формированию локального протромботического состояния, отложению фибриногена, ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса и гиперпролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) [52,120,178]. По механизмам развития рестеноза внутри стента имеет сходство с заживлением ран.

Предполагается, что с точки зрения патофизиологии рестеноз внутри стента включает 2 основных этапа: 1) воспаление и тромбообразование; 2) неоинтимальная гиперплазия (стадия локальных гиперпролиферативных процессов) [178]. Неоинтимальная гиперплазия является одним из ключевых механизмов развития рестеноза внутри стента. Развитие неоинтимальной гиперплазии обусловлено пролиферацией ГМК, а также усилением их образования из костномозговых прогениторных клеток под действием ряда медиаторов воспаления – ИЛ-6, фактора некроза опухолей альфа и др. ГМК, наряду с фибробластами, являются основным источником компонентов экстрацеллюлярного матрикса, избыточное накопление которого в стенках артерий также является характерным признаком рестеноза внутри стента [117].

К настоящему времени установлен целый ряд факторов риска развития рестеноза внутри стента после проведения эндоваскулярных вмешательств. Среди них в первую очередь необходимо отметить наличие сахарного диабета, которое увеличивает риск развития рестеноза внутри стента в несколько раз [6, 109,143,166]. Другим известным фактором риска является наличие хронической почечной недостаточности. Кроме того, с увеличением риска развития рестеноза также связаны курение и дислипидемия [97]. Также необходимо отметить, что описан ряд предикторов развития рестеноза, связанных с особенностями и характеристиками атеросклеротического поражения [97]. С точки зрения изучения патофизиологии большой интерес представляют исследования, в которых показана связь между частотой развития рестеноза и содержанием воспалительных биомаркеров. В частности, показано увеличение риска развития рестеноза внутри стента при повышении содержания таких маркеров, как ИЛ-6, С-реактивный белок, фактор некроза опухолей альфа и трансформирующий ростовой фактор-бета [98,142,153,169]. В исследовании, проведенном S. Guo et al. (2020), показано, что после проведения стентирования бедренно-подколенного сегмента наблюдается статистически значимое увеличение содержания в плазме ИЛ-6 и СРБ, при этом концентрация ИЛ-6 является независимым и более чувствительным, чем СРБ, предиктором риска развития рестеноза через 6 месяцев

после вмешательства [162]. В то же время, необходимо отметить, что прогностическая значимость ИЛ-6 показана не во всех работах [127,144,148]. Таким образом, прогностическая значимость содержания биомаркеров воспаления в отношении развития рестеноза стента нуждается в дополнительном изучении.

В ряде исследований установлена прогностическая значимость прогностическая значимость некоторых биомаркеров эндотелиальной дисфункции при рестенозе внутри стента [94]. Показано, что увеличение содержания асимметричного диметиларгинина является предиктором развития рестеноза [141], а также ассоциировано с развитием неоатеросклероза и кальцификации коронарных артерий после стентирования [24]. Кроме того, у пациентов с признаками рестеноза внутри стента показано нарушение потокзависимой вазодилатации [93]. При рестенозе коронарных артерий выявлено увеличение содержания эндотелина-1 по сравнению с группой пациентов после эндоваскулярного вмешательства без развития рестеноза [155], а применение блокаторов рецепторов эндотелина-1 может предотвращать развитие рестеноза в экспериментальных условиях [104, 174]. В целом считается, что установка стента может являться непосредственной причиной эндотелиальной дисфункции вследствие неполноценности с функциональной точки зрения образованного эндотелия [52]. Наличие признаков эндотелиальной дисфункции является предиктором рецидива стенокардии после стентирования коронарных артерий [65].

По данным экспериментальных работ, оксид азота оказывает ингибирующий эффект на пролиферацию ГМК и, таким образом, может тормозить развитие неоинтимальной гиперплазии – одного из ключевых звеньев патогенеза рестеноза [31]. Дополнительным подтверждением также является выявление связи между риском развития рестеноза после эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях и некоторыми полиморфизмами генов NO-синтазы [167].

1.5. Способы предотвращения развития рестеноза стента

К настоящему времени предложено несколько подходов к предотвращению развития рестеноза после эндоваскулярных вмешательств. Одним из таких подходов является применение стентов с лекарственным покрытием, которые высвобождают препараты с антипролиферативной активностью. Внедрение в клиническую практику нитиноловых стентов и новых лекарственных покрытий улучшили результаты эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей. Несмотря на это, актуальной проблемой является развитие неоинтимальной гиперплазии и рестеноза в зоне реконструкции и постановки стентов. Современные периферические стенты делятся на две группы: баллон-расширяемые стенты, как правило, из нержавеющей стали или сплава кобальт-хром, и саморасширяющиеся стенты из сплава нитинола. Нитиноловые стенты позволяют менять форму и восстанавливаться после деформации, а также обладают более устойчивой радиальной жесткостью за счет уникальных свойств. С внедрением нитиноловых стентов в клиническую практику улучшились результаты стентирования. Zilver PTX – первый бесполимерный стент с лекарственным покрытием «паклитаксель», одобренный Food and Drug Administration, FDA. В ряде исследований показано, что при использовании стента Zilver-PTX, содержащего паклитаксел (ингибитор формирования микротрубочек), наблюдается увеличение частоты проходимости стента через 5 лет по сравнению с применением стента без покрытия [58,134].

Одним из новых стентов в арсенале рентгенэндоваскулярного хирурга является стент Eluvia (Boston Scientific) с полимерным и лекарственным покрытием, который в отличие от Zilver обеспечивает стабильную подачу лекарственного препарата после установки [51]. В октябре 2018 г. W. Gray в своем рандомизированном исследовании провел сравнение стентов Eluvia и Zilver [13]. В ходе исследования было показано, что через год наблюдения стенты Eluvia не уступали Zilver по проходимости. Однако, в результате ретроспективного анализа при оценке нежелательных событий было продемонстрировано преимущество стента Eluvia над Zilver.

Тем не менее, использование стентов с лекарственным покрытием не позволяет полностью решить проблему развития рестеноза внутри стента.

Следует особо отметить, что стандартные подходы к антитромботической терапии, применяемые у пациентов после эндоваскулярных вмешательств и основанные на применении антиагрегантных препаратов, могут уменьшать только частоту тромботических осложнений, но не рестеноза, которое с точки зрения патофизиологии представляет собой, прежде всего, гиперпролиферативное состояние [157]. Среди подходов к предотвращению развития рестеноза особое внимание в последние годы привлекает применение препарата цилостазол. По основному механизму действия цилостазол представляет собой ингибитор фосфодиэстеразы III типа, приводящий к увеличению внутриклеточной концентрации циклического АМФ (цАМФ). Основными фармакологическими эффектами цилостазола являются антиагрегантный, вазодилатирующий и антипролиферативный [21,46,110]. Дополнительно при проведении клинических исследований была показана способность цилостазола увеличивать содержание липопротеидов высокой плотности и снижать содержание холестерина [38]. В контексте применения цилостазола для предотвращения рестеноза крайне значимыми могут быть следующие дополнительные эффекты цилостазола [157]: 1) усиление реэндотелизации за счет влияния на фактор роста гепатоцитов, а также экспрессию CXCR4 (С-Х-С хемокиновый рецептор 4 типа), при этом показано, что при применении цилостазола наблюдается увеличение активации прекурсоров эндотелиальных клеток и усиление пролиферации эндотелия; 2) противовоспалительный эффект, связанный, в частности, со снижением экспрессии молекул клеточной адгезии и уменьшением активации лейкоцитов; 3) антипролиферативный эффект в отношении ГМК сосудов, который препятствует развитию и прогрессированию неоинтимальной гиперплазии [37,44,96,123].

Кроме основного антиагрегантного эффекта, связанного с увеличением концентрации цАМФ в тромбоцитах [42], цилостазол также способен увеличивать синтез простагландина I₂ [45]. Еще одним важнейшим компонентом эффекта цилостазола является увеличение высвобождения оксида азота, дефицит которого

является основным фактором развития эндотелиальной дисфункции [122]. Антиагрегантный и противовоспалительный эффект цилостазола показан в клинических исследованиях. В частности, выявлено, что добавление цилостазола к двойной антиагрегантной терапии после эндоваскулярной реваскуляризации миокарда приводит к снижению агрегации тромбоцитов на 60% [60]. У пациентов с атеросклерозом и сахарным диабетом через год после назначения цилостазола выявлено статистически значимое снижение концентрации маркеров воспаления (С-реактивный белок, фактор некроза опухолей альфа и хемоаттрактантный белок моноцитов-1), а также молекул клеточной адгезии (Е-селектин, VCAM-1 и ICAM-1) [39]. К настоящему времени лучше всего изучена эффективность цилостазола в отношении предотвращения рестеноза после эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях. В метаанализе с суммарным включением более 5000 пациентов показано, что добавление цилостазола к двойной антиагрегантной терапии после реваскуляризации миокарда приводит к статистически значимому уменьшению частоты развития рестеноза (на 40%) и потребности в проведении повторной реваскуляризации (на 31%) по сравнению с проведением только двойной антиагрегантной терапии при наблюдении за пациентами в течение 1-36 месяцев [165]. В другом метаанализе с суммарным включением более 14 000 пациентов и наблюдением в течение до 25 месяцев были получены сходные данные. Добавление цилостазола к двойной антиагрегантной терапии после стентирования коронарных артерий привело не только к уменьшению частоты тромбоза внутри стента, но и к снижению количества сердечно-сосудистых событий и уменьшению смертности [60]. В крупном исследовании, проведенном Н. Ueda et al. (2016), все пациенты в течение первых 6 месяцев после реваскуляризации коронарных артерий получали терапию АСК и тиенопиридинами, а через 6 месяцев рандомизировались в группы монотерапии АСК и комбинации АСК и цилостазола. Комбинация цилостазола с АСК приводила к статистически значимому уменьшению частоты достижения первичной конечной точки (общая летальность, частота инсульта и инфаркта миокарда, частота реваскуляризации коронарных и сонных артерий) [16].

Данные об эффективности цилостазола в отношении предотвращения развития рестеноза после эндоваскулярных вмешательств были получены также в ряде исследования для сонных артерий. В метаанализе 7 исследований с суммарным включением более 1000 пациентов показано снижение частоты развития рестеноза на 85% при назначении цилостазола, а также снижение частоты развития инфаркта миокарда и инсульта на 28% [119]. Необходимо отметить, что 6 из 7 исследований, включенных в этот метаанализ, являлись наблюдательными, что ограничивает значимость его результатов.

К настоящему времени эффективность применения цилостазола для предотвращения развития рестеноза после эндоваскулярных вмешательствах на артериях нижних конечностей оценивалась в ряде ретроспективных исследований. В небольшом (n=28) ретроспективном исследовании было показано, что цилостазол по сравнению с тиклопидином приводит к статистически значимому уменьшению частоты развития рестеноза после проведения стентирования поверхностной бедренной артерии [10]. Анализ результатов крупного мультицентрового ретроспективного исследования показал, что отсутствие назначения цилостазола является одним из статистически значимых независимых предикторов развития рестеноза после эндоваскулярного стентирования бедренно-подколенного сегмента нитиноловыми стентами (наряду с женским полом, поражением типа C и D, значением лодыжечно-плечевого индекса менее 0,6 и повреждением целостности стента) [112]. Еще в одном мультицентровом исследовании с включением 432 пациентов также было показано, что назначение цилостазола является независимым отрицательным предиктором развития рестеноза после эндоваскулярного стентирования поверхностной бедренной артерии. Цилостазол не использовался после вмешательства в 29% случаев при отсутствии рестеноза и в 41% случаев в группе пациентов, у которых развился рестеноз [113]. Другое крупное ретроспективное мультицентровое исследование было прицельно направлено на оценку эффекта цилостазола на риск развития рестеноза. В исследование были включены данные 861 пациента, которым выполнялось первое стентирование нитиноловыми

стендами поверхностной бедренной артерии, при этом, у 492 пациентов в послеоперационном периоде назначался цилостазол. Средний период наблюдения за пациентами составлял 25 месяцев. Частота развития рестеноза была статистически значимо меньше в группе пациентов, получавших цилостазол (31,2% против 42,9%). Кроме того, в группе пациентов, получавших цилостазол, было отмечено снижение частоты реокклюзии стента (10,8% против 18,2%), хотя различия между группами не достигли статистической значимости. При проведении поправки на другие факторы риска было показано, что назначение цилостазола является независимым статистически значимым негативным предиктором развития рестеноза после проведения эндоваскулярного вмешательства [158]. Следует также отметить результаты крупного ретроспективного исследования, в котором была показана эффективность цилостазола в отношении профилактики развития рестеноза на когорте пациентов, находящихся на гемодиализе [59]. Наконец, в 2021 году были опубликованы результаты крупного проспективного национального исследования с включением более 200 пациентов, в котором также было подтверждена ассоциация между назначением цилостазола и снижением риска развития рестеноза [141]. Снижение частоты развития рестеноза при использовании цилостазола было подтверждено также в нескольких метаанализах клинических исследований [41,43,150].

Отдельного внимания заслуживают результаты рандомизированных исследований, направленных на изучение эффективности цилостазола в отношении уменьшения риска рестеноза после эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей. Результаты одного из таких исследований с включением 200 пациентов были опубликованы в 2013 году. Пациенты были рандомизированы с отношением 1:1 в группы монотерапии АСК и терапии АСК и цилостазолом. Всем пациентам проводилась чрезкожная транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием бедренно-подколенного сегмента нитиноловыми стентами. Первичной конечной точкой в данном исследовании была частота рестеноза через 12 месяцев после проведения эндоваскулярного

вмешательства. В данном исследовании была убедительно показана эффективность цилостазола: частота рестеноза через 12 месяцев составила 20% в группе терапии АСК+цилостазол и 49% в группе монотерапии АСК [92].

Во всех проведенных исследованиях по оценке эффективности цилостазола после эндоваскулярных вмешательств показаны хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности данного препарата [157]. Среди побочных эффектов чаще всего развиваются преходящие и умеренно выраженные головная боль и гастроинтестинальные симптомы. Стандартная дозировка препарата – 100 мг 2 раза в день. Необходимо снижение суточной дозы при одновременном приеме ингибиторов СYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол и эритромицин) или СYP2C19 (омепразол). Чаще всего препарат назначается на следующий день после проведения эндоваскулярного вмешательства на срок до 12-24 месяцев, при заболеваниях периферических артерий продолжительность терапии может быть увеличена до 3 лет. Противопоказания к назначению цилостазола включают тяжелую почечную и печеночную недостаточность, беременность, высокий риск развития кровотечения, декомпенсированную сердечную недостаточность, тяжелые аритмии. Обсуждается безопасность применения цилостазола после коронарных вмешательств при проведении двойной антиагрегантной терапии. Необходимо отметить, что Европейское медицинское агентство в 2013 году в качестве противопоказаний к применению цилостазола добавило еще 3 позиции: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда или чрескожное коронарное вмешательство в предшествующие 6 месяцев [157]. В связи с этим, интерес представляет схема назначения цилостазола через 6 месяцев после проведения эндоваскулярного вмешательства, представленная в работе Н. Ueda et al. (2016) [16].

Отличительной особенностью нашего исследования является изучение динамики и корреляционной связи маркеров функционального состояния эндотелия и риска развития рестеноза в зоне реконструкции после эндоваскулярных вмешательств на фоне приема цилостазола в течение 12 месяцев.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического исследования

Перспективное, рандомизированное клиническое исследование было выполнено в рамках плана научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики в 2019–2022 гг. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (протокол №2 от 08.10.2019).

Все пациенты проходили обследование и лечение в Областной консультативно-диспансерной поликлинике ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер» и сосудистом отделении ГБУ РО "Областная клиническая больница".

Исследование включает 160 пациентов страдающих облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Критерии включения в исследование:

1. возраст пациентов старше 50 лет
2. заболевания периферических артерий атеросклеротической этиологии

Критерии исключения из исследования:

1. возраст пациентов старше 80 лет
2. заболевания периферических артерий, не обусловленные атеросклерозом
3. открытые реконструктивные операции на артериях нижних конечностей
4. зона поражения ниже щели коленного сустава (берцовые артерии); дистальный тип поражения в виде окклюзии и (или) гемодинамически значимого стеноза подколенной и (или) берцовых артерий
5. почечная и печеночная недостаточность
6. хроническая сердечная недостаточность
7. перенесенный инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев

8. инвазивное вмешательство на коронарных артериях в течение последних 6 месяцев
9. желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков в анамнезе
10. предрасположенность к кровотечениям (язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, перенесенный геморрагический инсульт)
11. инфекционное заболевание в анамнезе в течение 3 месяцев до включения в исследование.

2.2. Общая характеристика пациентов

В исследование вошли 160 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей II-III стадии заболевания по А.В. Покровскому–Фонтейну. В зависимости от степени ишемии нижних конечностей и тактики лечения все пациенты были разделены на четыре группы. Пациентам I и II групп на госпитальном этапе выполнялось оперативное лечение в виде рентгенэндоваскулярного вмешательства. Активный период наблюдения за пациентами составил 12 месяцев. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

1. I группу (n=40) составили пациенты со IIб-III стадиями заболевания по классификации Фонтейна-Покровского, которым были выполнены рентгенэндоваскулярные вмешательства в виде баллонной ангиопластики и стентирования с использованием стентов с лекарственным покрытием «паклитаксел» на подвздошно-бедренном и бедренно-подколенном сегментах. В качестве консервативной терапии данной группе пациентов были назначены в первый месяц после рентгенэндоваскулярного вмешательства - клопидогрел (75 мг 1 р/сутки), АСК (75 мг 1 р/сутки) и аторвастатин (10 мг 1 р/сутки под контролем липидного спектра). Через 1 месяц после начала лечения была выполнена замена клопидогреля на цилостазол (100 мг 2 раза/сутки) с продолжением терапии еще на 2 месяца.

2. Во II группу (группу контроля) (n=40) вошли пациенты со IIб-III стадиями заболевания по классификации Фонтейна-Покровского, которым также были проведены рентгенэндоваскулярные вмешательства в виде баллонной

ангиопластики и стентирования с использованием стентов с лекарственным покрытием «паклитаксел» на подвздошно-бедренном и бедренно-подколенном сегментах. В качестве консервативной терапии пациенты в течении первых трех месяцев после вмешательств получали клопидогрел (75 мг 1 р/сутки), АСК (75 мг 1 р/сутки) и аторвастатин (10 мг 1 р/сутки под контролем липидного спектра).

3. III группа (n=40) представлена пациентами с IIa стадией заболевания по классификации Фонтейна-Покровского, получающими в качестве консервативной терапии в течение трех месяцев цилостазол (100 мг 2 раза/сутки) и аторвастатин (10 мг 1 р/сутки под контролем липидного спектра).

4. IV группу (группу контроля) (n=40) представили пациенты с IIa стадией заболевания по классификации Фонтейна-Покровского, которым в качестве консервативной терапии были рекомендованы АСК (75 мг 1 р/сутки) и аторвастатин (10 мг 1 р/сутки под контролем липидного спектра) в течении трех месяцев.

Все пациенты в послеоперационном периоде получали консервативную терапию, согласно «Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей» [176]. Кроме лечения основного заболевания, пациенты получали терапию по поводу сопутствующей патологии в индивидуально подобранном режиме и дозировке.

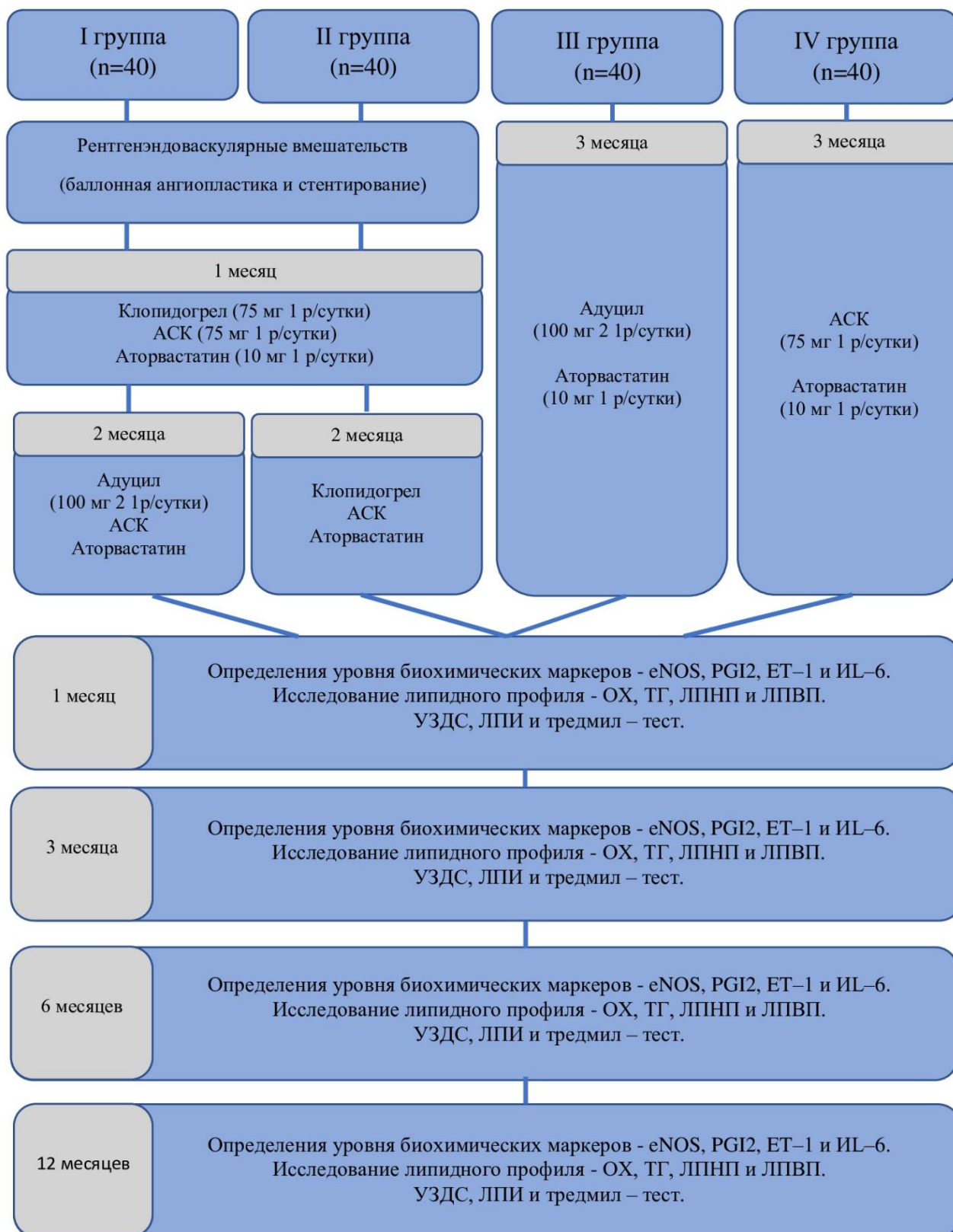


Рисунок 1 – Дизайн клинического исследования

Средний возраст пациентов операционных групп составил 69 [64;71] лет. Возраст больных I группы составил 69 [63;72] лет, II группы – 68,5 [65;70,7] лет. Лица мужского пола преобладали в обеих группах, в I группе – 31 (77,5%), во II группе – 36 (90%) пациентов мужского пола. Группы были сопоставимы по возрастному, гендерному составу.

Средний возраст пациентов групп пациентов, находящихся на консервативном лечении, составил 68 [63;72,7] лет. Возраст больных III группы – 63 [63,2;72] года, IV группы – 67,5 [61,5;73] лет. Также отмечается преобладание мужского пола в обеих группах, в III группе – 24 (61,5%), в IV группе – 22 (55%) пациента мужского пола. Группы сопоставимы по возрастному и гендерному составу.

Внутри каждой группы распределение по гендерному признаку выглядело следующим образом (Рисунок 2):

- в I группе (n=40) – 31 мужчина и 9 женщин;
- во II группе (n=40) – 36 мужчин и 4 женщины;
- в III группе (n=40) – 24 мужчины и 15 женщин;
- в IV группе (n=40) – 22 мужчины и 18 женщин.

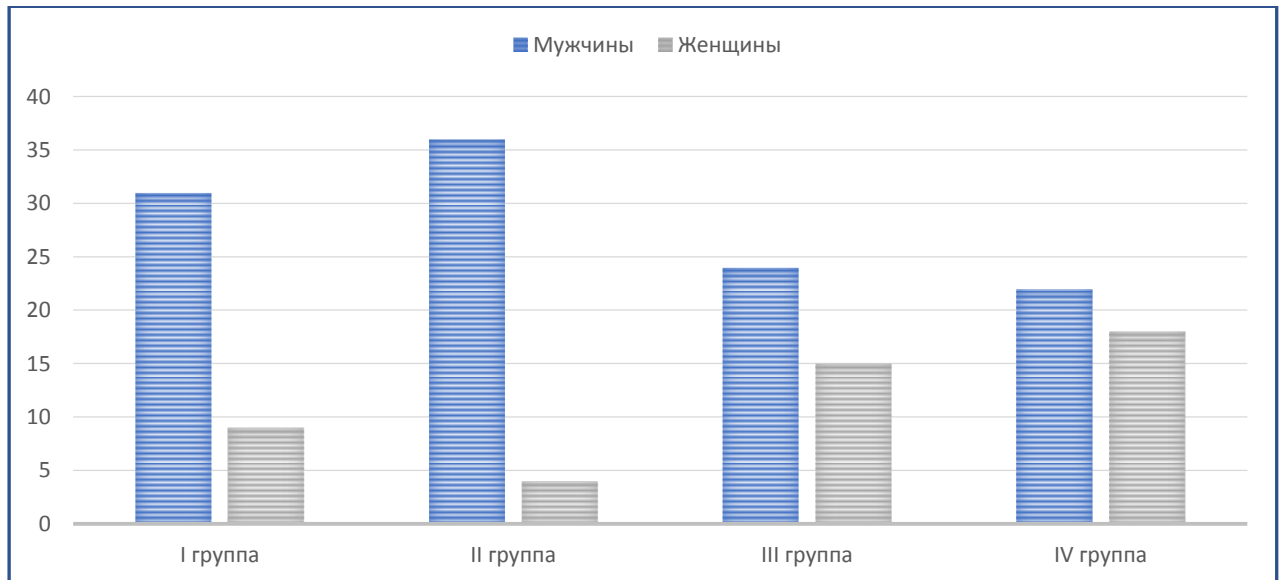


Рисунок 2 – Распределение пациентов по гендерному признаку

Частота сопутствующей патологии в группах не различалась (Рисунок 3).

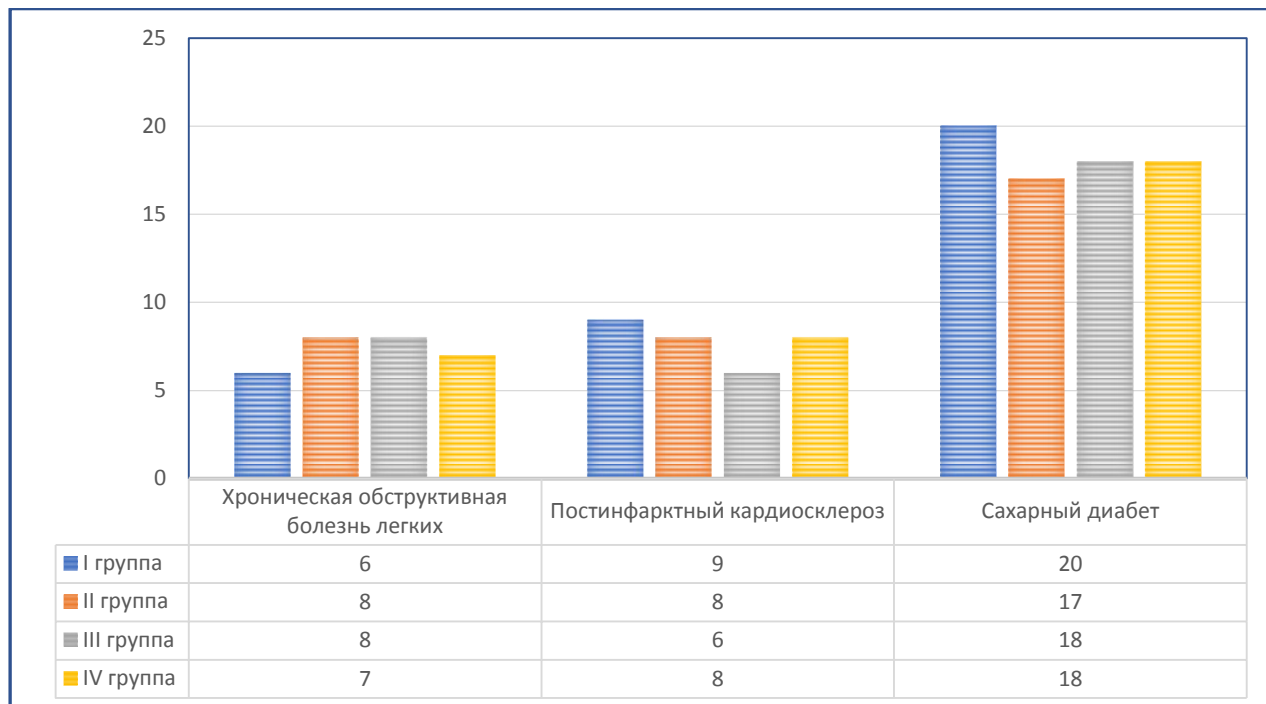


Рисунок 3 – Сопутствующая патология у пациентов, включенных в исследование

Распределение пациентов I и II групп по типу проводимого рентгенэндоваскулярного вмешательства и по уровню поражения артерий нижних конечностей в Таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по уровню реконструируемого артериального сегмента

Показатель	I группа	II группа	p
Поверхностная бедренная артерия	29 (72,5%)	28 (70%)	0,975
Общая бедренная артерия	2 (5%)	2 (5%)	
Наружная подвздошная артерия	7 (17,5%)	7 (17,5%)	
Общая подвздошная артерия	2 (5%)	3 (7,5%)	

В исследование вошли пациенты с оперативными вмешательствами выше щели коленного сустава.

2.3. Лабораторные методы исследования

Всем пациентам осуществлялся забор периферической венозной крови на момент включения в исследование, через 1,3,6 и 12 месяцев от начала наблюдения. Согласно дизайну исследования, в указанные сроки проводился забор крови с целью определения уровня основных биохимических маркеров функционального состояния эндотелия – эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), интерлейкина – 6 (ИЛ–6), простаглицлина (PGI₂), эндотелина–1 (ЕТ–1).

Для лучшей ретракции крови перед центрифугированием ее выдерживали 30 минут при комнатной температуре. Затем центрифугировали кровь при температуре +4°С в течение 15 минут на скорости 1000 оборотов в минуту до получения сыворотки крови. Все образцы сыворотки хранились в микроцентрифужных пробирках типа «Eppendorf» объемом 1,5 мл при температуре ≤ -20 °С до проведения лабораторного исследования.

Для определения уровня эндотелиальной синтазы оксида азота был использован набор RayBio® Human eNOS ELISA. Используемый аппарат – ИФА–анализатор Stat Fax 3200 («Awareness Technology, Inc.»). Используемые реагенты - микропланшет eNOS на 96 лунок (12 стрипов по 8 лунок), буфер для промывок, концентрат 20x, стандартный белок (2 флакона eNOS), детектирующие антитела к eNOS, концентрат HRP стрептавидин, субстратный раствор ТМВ, стоп-раствор, рабочий разбавитель В. Суть метода – проведение иммуноферментного анализа (ИФА) для количественного определения eNOS в сыворотке. Метод основан на использовании специфических антител к eNOS человека, сорбированных в лунках 96-луночного микроланшета. Стандарты и образцы вносят в лунки микроланшета, и eNOS, присутствующие в образце, связывается с антителами, иммобилизованными в лунках. После инкубации лунки промывают и вносят биотинилированные антитела к eNOS человека. При промывке удаляются несвязавшиеся биотинилированные антитела и в лунки вносят конъюгат стрептавидин-HRP. После инкубации и промывки в лунки вносят субстрат ТМВ и развивающееся окрашивание становится пропорционально количеству связавшихся eNOS. При внесении стоп-раствора окрашивание раствора меняется

с голубого на желтое, интенсивность развившегося окрашивания измеряют при длине волны 450 нм.

Для определения уровня простаглицлина использован набор Assay Designs 6-keto-Prostaglandin F1 α (6-keto-PGF1 α). Используемый аппарат – ИФА–анализатор Stat Fax 3200 («Awareness Technology, Inc.»). Используемые реагенты – 96-ячеечный микропланшет, 6-keto-PGF1 α EIA конъюгат, 6-keto-PGF1 α EIA раствор антител, рабочий буфер, концентрат промывочного буфера, стандарт 6-keto-PGF1 α , pNPP субстрат, стоп-раствор. Суть метода – количественное определение 6-keto-PGF1 α в биологических жидкостях путем иммуноферментного анализа. В наборе используются поликлональные антитела к 6-keto-PGF1 α для конкурентного связывания 6-keto-PGF1 α , присутствующего в образцах или конъюгированного с молекулой щелочной фосфатазы, с которой 6-keto-PGF1 α ковалентно связан. После одновременной инкубации при комнатной температуре при промывке удаляются избытки реагентов, и добавляется субстрат. После недолгой инкубации ферментативная реакция останавливается, и развившееся желтое окрашивание измеряется с помощью микропланшетного ридера 405 нм. Интенсивность развившейся желтой окраски обратно пропорционально количеству 6-keto-PGF1 α , присутствующей в образцах.

При определении уровня эндотелина – 1 был использован набор Quantikine ELISA. Используемый аппарат - ИФА–анализатор Stat Fax 3200 («Awareness Technology, Inc.»). Реагенты – 96-луночный микропланшет, конъюгат эндотелина-1, стандарт, разбавитель для анализа, калибратор разбавитель, промывочный буфер концентрат, цветной реагент А и В. Принцип метода – в этом анализе используется метод количественного иммуноферментного анализа «сэндвич». Амоноклональные антитела, специфичные к эндотелину-1, были предварительно нанесены на микропланшет. Стандарты и образцы вносятся в лунки, а любой присутствующий эндотелин-1 связывается иммобилизованным антителом. После смывания любых не связавшихся веществ в лунки добавляется связанное с ферментом моноклональное антитело, специфичное к эндотелину-1. После промывки для удаления любого не связавшегося реагента антитело-фермент в

лунки добавляют раствор субстрата, и цвет развивается пропорционально количеству эндотелина 1, связанного на начальном этапе. Развитие окраски прекращается и измеряется интенсивность окраски.

С целью определения уровня интерлейкина-6 использован набор human IL-6 ELISA. Используемый аппарат – ИФА–анализатор Stat Fax 3200 («Awareness Technology, Inc.»). Используемые реагенты – 96-луночный микропланшет, конъюгат моноклональных антител к IL-6 с биотином, конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена, стандарт IL-6-блиофилизированный, контроль - низкий и высокий уровень, буфер для промывок, концентрат рабочего буфера 20x, субстратный раствор, стоп-раствор. Принцип метода – антитела, специфичные к человеческому IL-6, сорбированы в лунках планшета, IL-6 связывается с антителами в лунках планшета. Добавляемый конъюгат биотинмоноклональные антитела к IL-6 связывает IL-6, захваченный первыми антителами. После инкубации и промывки из лунок удаляется не связавшийся биотиновый конъюгат и в лунки добавляется конъюгат стрептавидин-пероксидаза, связывающий биотин, конъюгированный с IL-6. После второй инкубации и промывки из лунок удаляется не связавшийся стрептавидиновый конъюгат, а в лунки добавляется субстратный раствор, который взаимодействует с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора. Интенсивность окраски, измеренная на длине волны 450 нм, прямо пропорциональна концентрации IL-6, присутствующего в образцах.

Исследование липидного профиля включало определение уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). За норму показателей липидного спектра принимали оптимальные значения липидных параметров, принятых секцией атеросклероза Всероссийское научное общество кардиологов в соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Гиперлипидемию диагностировали при повышении уровня общего холестерина более 5,0 ммоль/л, ЛПНП более 3,0

ммоль/л, ЛПВП более 1,0 ммоль/л у мужчин и более 1,2 ммоль/л у женщин и уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л.

2.4. Инструментальные методы исследования

В соответствии с протоколом исследования всем пациентам проводилось: ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей (УЗДС), ультразвуковая доплерография с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), тредмил – тест.

Ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей является наиболее оптимальным методом диагностики для динамического наблюдения за больными в послеоперационном периоде. Основным преимуществом УЗДС является неинвазивность. УЗДС позволяет оценивать состояние артериального сосудистого русла, степень развития коллатерального кровотока, оценивать гемодинамическую значимость поражения, судить о структуре атеросклеротической бляшки и оценивать степень рестеноза.

Определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) является обязательной скрининговой процедурой, которая позволяет определить состояние и качество магистрального кровотока в нижних конечностях после рентгенэндоваскулярных вмешательств. ЛПИ рассчитывается, как соотношение систолического артериального давления (САД), измеренного на берцовых и плечевой артериях.

Для определения дистанции безболевого ходьбы нами был использован тредмил-тест. Тест проводился на горизонтальной поверхности с углом 0 градусов и скоростью движения 1 км/ч. Оценивалось расстояние от начала ходьбы до появления болевых ощущений.

2.5. Методы статистического анализа

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием программы «Microsoft Office Excel 2019» и «Statistica 13.0». Проверка нормальности распределения непрерывных переменных проводится с помощью критерия Шапиро-Уилка (W-критерий). Результаты представляли в формате Me (min; max), где Me – медиана, min – минимальное и max –

максимальное значение. Для описания тенденций непрерывных величин с нормальными распределениями используются среднее и стандартное отклонение ($\text{mean} \pm \text{std}$). Для описания тенденций величин с распределениями, не являющимися нормальными, используется медиана и 1-й-3-й квартили ($\text{median} (q1, q3)$). Сравнение категориальных данных – частотных таблиц проводится с помощью точного критерия Фишера. Сравнение непрерывных величин в парах групп проводится с помощью: t-критерия Стьюдента (для величин с нормальным распределением) и U-критерия Манна — Уитни (для величин с распределением, отличающимся от нормального). Все p-значения корректируются на множественное тестирование поправкой Бонферрони. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали, равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Результаты эффективности различных вариантов антиагрегантной терапии после эндоваскулярных вмешательств (I - II группы)

3.1.1. Результаты пациентов I группы

В I группу вошло 40 пациентов с IIб-III стадиями заболевания по классификации Фонтейна-Покровского (Таблица 2). Средний возраст пациентов составил 69 (63-72) лет. Всем пациентам было проведено эндоваскулярное вмешательство в виде баллонной ангиопластики и стентирования с использованием стентов с лекарственным покрытием «паклитаксел». Основными показателями эффективности операции в раннем послеоперационном периоде служили критерии клинического успеха, т.е. переход в более легкую стадию хронической ишемии по Фонтейну-Покровскому или купирование болей в покое.

Всем пациентам в первый месяц после вмешательств была назначена базисная терапия, включающая в себя ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг 1 раз в сутки, клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки и аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки под контролем липидного спектра. Через 1 месяц была проведена замена клопидогреля на цилостазол в дозе 100 мг 2 раза в сутки на 2 месяца.

В исследовании вошли пациенты с поражением подвздошно-бедренного и бедренно-подколенного сегментов выше щели коленного сустава. Локализация поражения в области общей подвздошной артерии наблюдалось у 5% пациентов, наружной подвздошной артерии - у 17,5%, общей бедренной артерии у 5% и собственной бедренной артерии у 72,5% пациентов (Рисунок 4).

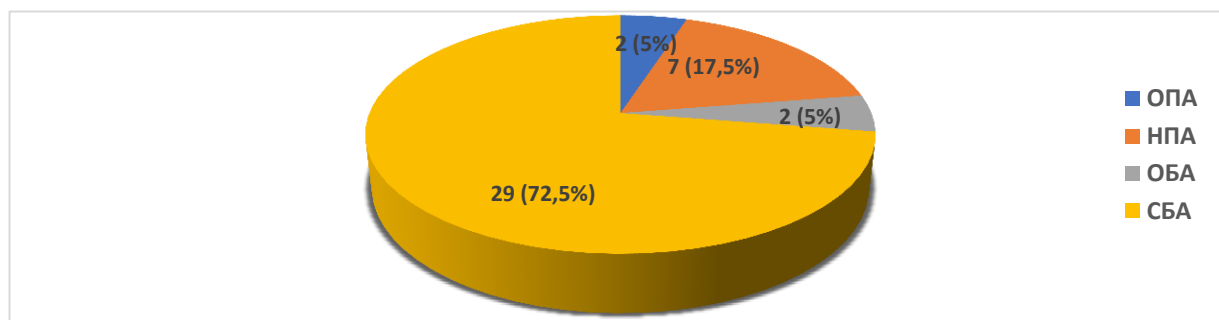
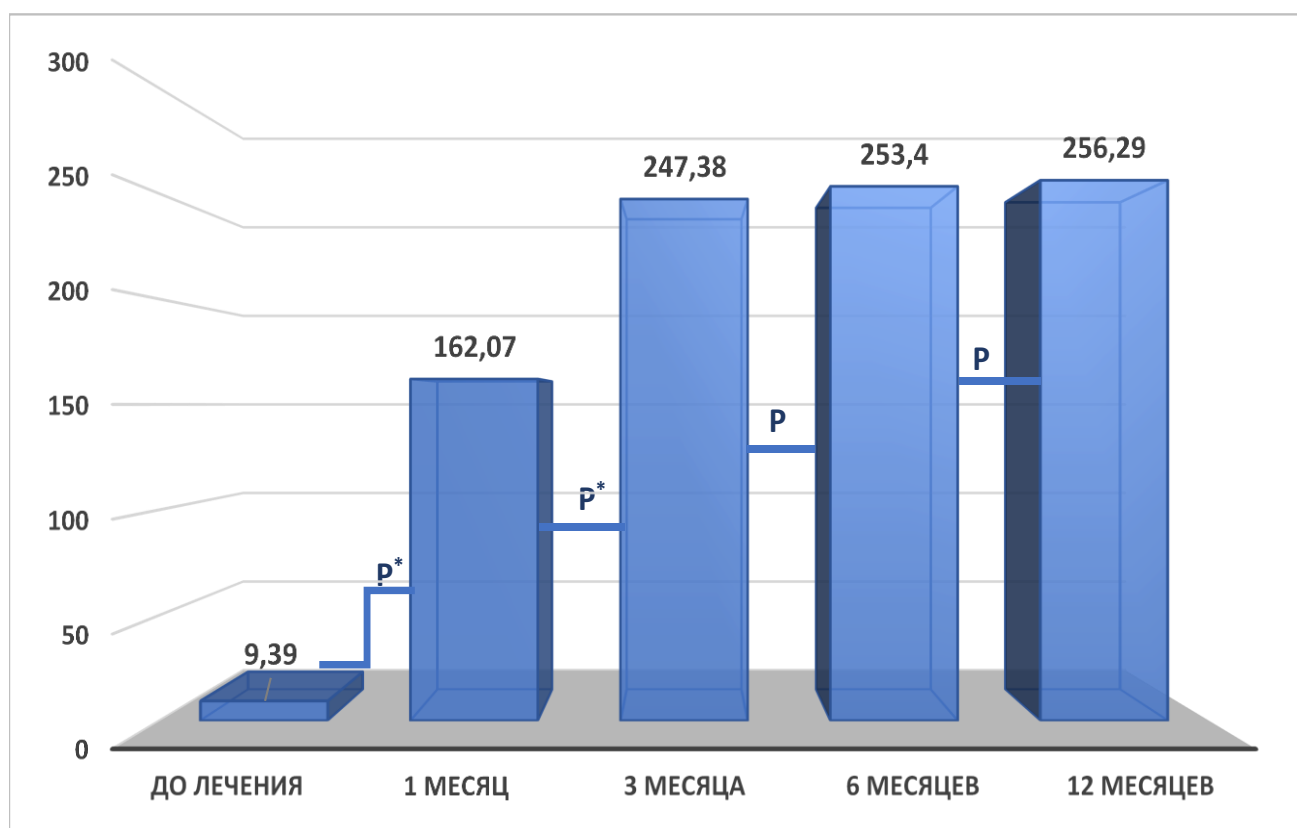


Рисунок 4 – Уровни поражения артерий нижних конечностей

Таблица 2 – Значения исследуемых показателей у пациентов I группы

Показатель	V0 [исх.]	V1 [1 мес.]	V3 [3 мес.]	V6 [6 мес.]	V12 [12 мес.]	p
eNOS, нг/мл	9,29 [6,6-12,25]	162,07 [132,12-188,99]	247,38 [200,4-271,01]	253,4 [212,58-291,77]	256,29 [217-297,78]	p0-1=0,003; p1-3<0,001 p3-6=0,092; p6-12=1
IL-6, нг/мл	3,4 [2,63-3,9]	2,7 [2,2-2,95]	2 [1,6-2,4]	1,6 [1,25-2]	1,5 [1,23-1,7]	p0-1=0,002; p1-3=0,002 p3-6=0,029; p6-12=1
ET-1, нг/мл	2,45 [2,2-2,78]	2 [1,73-2,2]	1,4 [1,2-1,8]	1,3 [1,2-1,58]	1,3 [1,1-1,6]	p0-1=0,002; p1-3<0,001 p3-6=0,34; p6-12=1
PG2, нг/мл	10717,48 [8514,46-12916,95]	19803,56 [13856,58-23939,55]	23834,16 [18296,71-27545,77]	26788,27 [21057,23-30856,45]	26052,52 [21204,22-31804,53]	p0-1=0,003; p1-3=0,001 p3-6=0,034; p6-12=1
ОХ, ммоль/л	5,29±0,66 [5,08-5,5]	4,93±0,58 [4,75-5,12]	4,69±0,41 [4,55-4,81]	4,72±0,37 [4,6-4,84]	4,7±0,34 [4,6-4,81]	p0-1<0,001; p1-3 =0,007 p3-6=1; p6-12=1
ТГ, ммоль/л	2,12 [1,93-2,35]	1,95 [1,81-2,05]	1,72 [1,64-1,75]	1,59 [1,5-1,66]	1,55 [1,51-1,64]	p0-1=0,002; p1-3=0,001 p3-6=0,092; p6-12=1
ЛПНП, ммоль/л	3,93 [3,56-4,29]	3,4 [3,17-3,9]	2,97 [2,85-3,3]	2,73 [2,59-2,9]	2,68 [2,54-2,82]	p0-1=0,003; p1-3=0,002 p3-6=0,011; p6-12=1
ЛПВП, ммоль/л	1,02 [0,89-1,06]	1,15 [1,09-1,18]	1,22 [1,19-1,25]	1,2 [1,18-1,23]	1,2 [1,18-1,23]	p0-1=0,001; p1-3=0,002 p3-6=1; p6-12=1
ЛПИ	0,6 [0,5-0,6]	1 [1-1]	1 [0,93-1]	0,9 [0,83-0,9]	0,8 [0,7-0,8]	p0-1<0,001; p1-3=1 p3-6=0,006; p6-12=0,005
ДБХ, м	115 [90-170]	970 [912,5-1000]	900 [855-900]	755 [657,5-800]	700 [600-717,5]	p0-1<0,001; p1-3=0,004 p3-6=0,003; p6-12=0,109

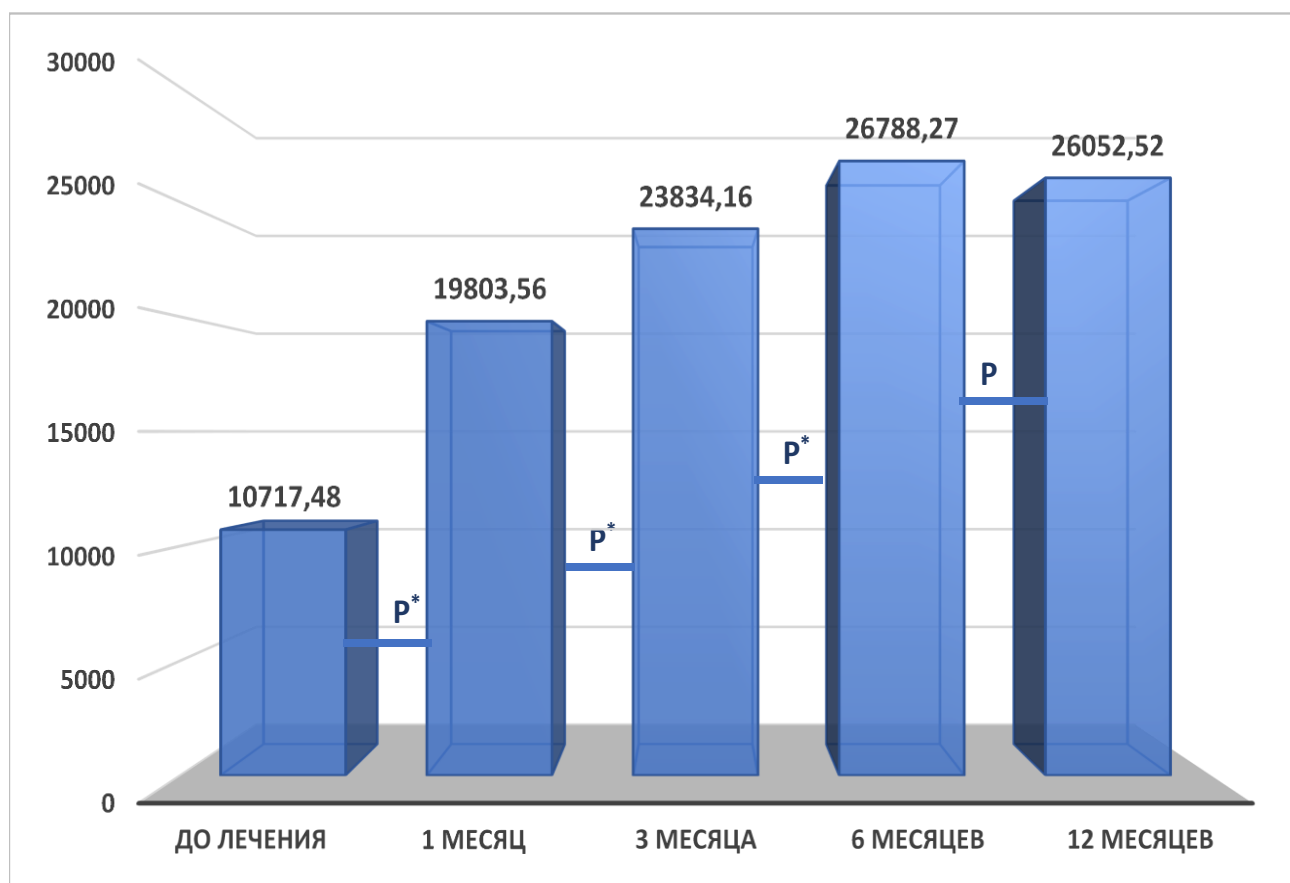
Через 1 месяц после эндоваскулярных вмешательств происходит статистически значимое увеличение уровня эндотелиальной синтазы оксида азота с 9,29 (6,6-12,25) нг/мл до 162,07 (132,12-188,99) нг/мл ($p=0,003$). Через 3 месяца на фоне приема цилостазола уровень эндотелиальной синтазы оксида азота составил 247,38 (200,4-271,01) нг/мл ($p<0,001$). Через 6 месяцев (253,4 (212,58-291,77) нг/мл) и 12 месяцев (256,29 (217-297,78) нг/мл) не было отмечено статистически значимого прироста уровня эндотелиальной синтазы оксида азота ($p>0,05$) (Рисунок 5). В ходе нашего исследования было продемонстрировано, что применение цилостазола в течении 2 месяцев способствовало увеличению секреции эндотелиальной синтазы оксида азота на 36% к 6 месяцу и на 37% к 12 месяцу относительно первого месяца базисной терапии.



Примечание: p^* – значимое отличие показателя между визитами ($p<0,05$)

Рисунок 5 – Динамика эндотелиальной синтазы оксида азота в I группе

В исследовании нами было отмечено, что прием цилостазола приводит к плавному повышению уровня PG2 в течение 3 месяцев (Рисунок 6). Исходный уровень PG2 - 10717,48 (8514,46 -12916,95) нг/мл, через 1 месяц этот показатель составил 19803,56 (13856,58-23939,55) нг/мл. Высокий прирост PG2 в данном случае обусловлен эффективным эндоваскулярным вмешательством ($p=0,003$). На фоне приема цилостазола уровень PG2 статистически значимо повысился к 3 месяца до 23834,16 (18296,71-27545,77) нг/мл и к 6 месяцу до 26788,27 (21057,23 - 30856,45) нг/мл ($p<0,05$). Через 12 месяцев было зарегистрировано незначительное ($p>0,05$) снижение уровня PG2 до 26052,52 (21204,22-31804,53) нг/мл, что может быть обусловлено прогрессированием атеросклероза.

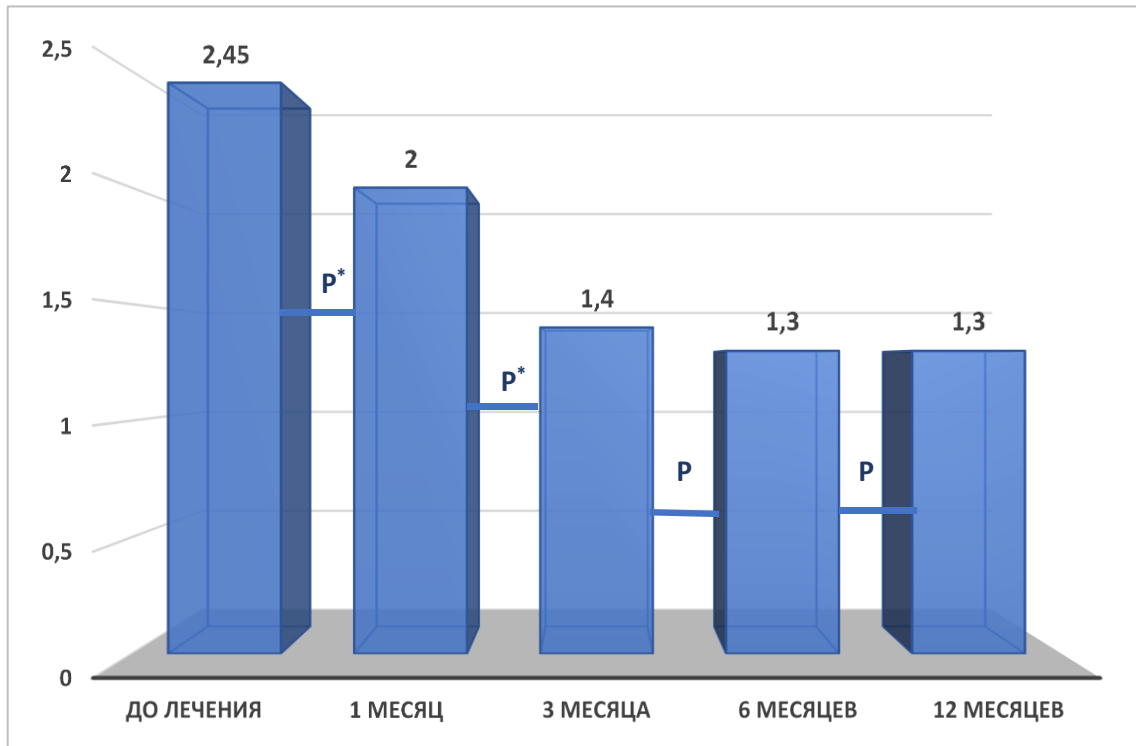


Примечание: p^* – значимое отличие показателя между визитами ($p<0,05$)

Рисунок 6 – Динамика простаглицлина в I группе

В ходе исследования было показано статистически значимое уменьшение уровня ET-1 с 2,45 (2,2 -2,78) нг/мл до 2 (1,73-2,2) нг/мл к 1 месяцу и до 1,4 (1,2-1,8) нг/мл к 3 месяцу от начала лечения ($p<0,05$). Через 6 месяцев (1,3 (1,2-1,58)

нг/мл) и через 12 месяцев (1,3 (1,1-1,6) нг/мл) уровень ET-1 статистически значимо не изменился ($p>0,05$) (Рисунок 7). Наше исследование показало, что добавление цилостазола к базовой антиагрегантной терапии, способствует снижению уровня ET-1 на 28% через 6 месяцев и на 27% через 12 месяцев от начала лечения препаратом цилостазол относительно данных, полученных в период ведения пациентов на базисной терапии с клопидогрелем.

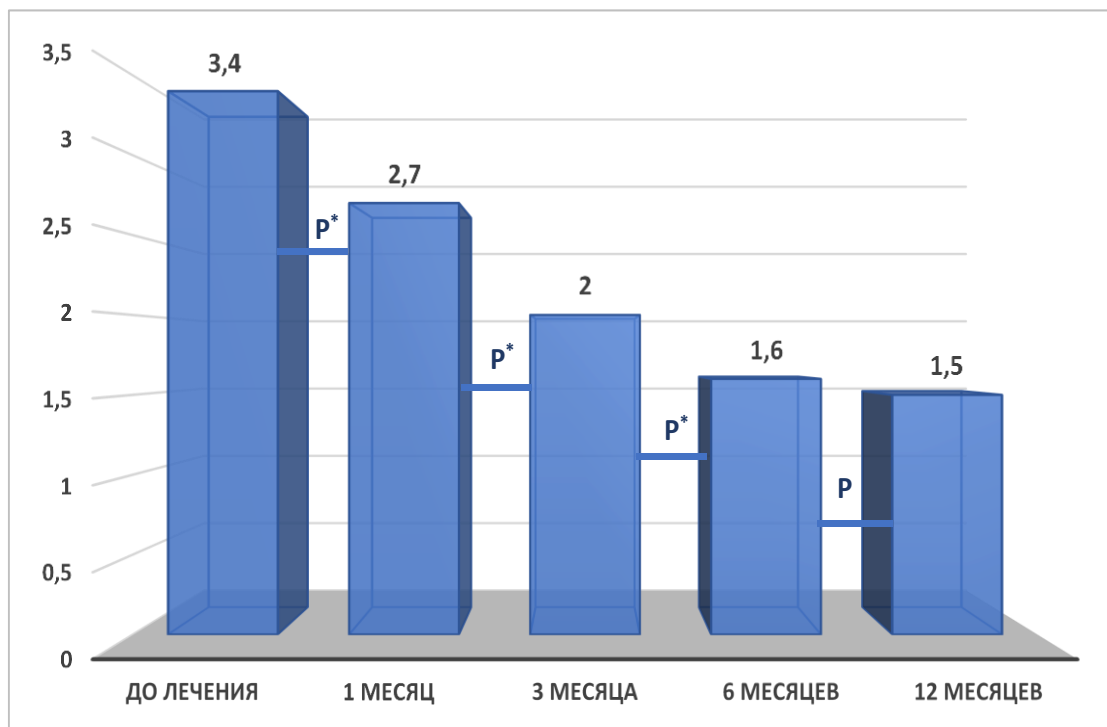


Примечание: p* – значимое отличие показателя между визитами ($p<0,05$)

Рисунок 7 - Динамика эндотелина-1 в I группе

Исходное значение IL-6 составляло 3,4 (2,63-3,9) нг/мл. Динамика изменения уровня IL-6 имеет статистическую достоверность ($p<0,05$) через 1 месяц 2,7 (2,2-2,95) нг/мл от начала лечения, через 3 месяца 2 (1,6-2,4) нг/мл и через 6 месяцев 1,6 (1,25-2) нг/мл (Рисунок 8). Через 12 месяцев 1,5 (1,23-1,7) нг/мл показатель статистически значимо не изменился ($p>0,05$). В исследования нами было показано, что добавление цилостазола способствовало статистически значимому снижению уровня IL-6 на 32% через 6 месяцев и на 42% через 12 месяцев после проведенного курса базисной терапии.

Противовоспалительное действие цилостазола относительно IL-6 может быть опосредованно активизацией выработки оксида азота и снижением окислительного стресса.



Примечание: p* – значимое отличие показателя между визитами ($p < 0,05$)

Рисунок 8 – Динамика интерлейкина-6 в I группе

Полученные в ходе исследования данные об уровне маркеров функционального состояния эндотелия делают целесообразным рассмотрению вопроса о более длительной терапии цилостазолом с целью поддержания ранее достигнутого высокого уровня маркеров вазодилатации - эндотелиальной синтазы оксида азота и простациклина. А также с целью поддержания уровня маркеров вазоконстрикции - эндотелина -1 в пределах нормы и снижения показателей маркеров воспаления - интерлейкина-6.

При оценке динамики липидного спектра в течении года после включения в исследование были получены следующие данные (Рисунок 9). Через 1 месяц после реконструкции артериального русла нижних конечностей с помощью эндоваскулярных вмешательств было отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня ОХ – $4,93 \pm 0,58$ (4,75-5,12) ммоль/л, ТГ – 1,95 (1,81-2,05) ммоль/л и ЛПНП -3,4 (3,17-3,9) ммоль/л относительно их исходных данных – ОХ -

5,29±0,66 (5,08-5,5) ммоль/л, ТГ – 2,12 (1,93-2,35) ммоль/л, ЛПНП -3,93 (3,56-4,29) ммоль/л.

На фоне приема цилостазола при оценке параметров через 3 месяца было получено статистически достоверное продолжение снижения уровней ОХ – 4,69±0,41 (4,55-4,81) ммоль/л, ТГ - 1,72 (1,64-1,75) ммоль/л и ЛПНП - 2,97 (2,85-3,3) ммоль/л относительно данных, полученных через 1 месяц после эндоваскулярных вмешательств. Через 6 и 12 месяцев обращает на себя внимание незначительный прирост уровня ОХ до 4,72±0,37 (4,6-4,84) ммоль/л и 4,7±0,34 (4,6-4,81) ммоль/л соответственно. Уровень ТГ и ЛПНП продолжал снижаться в более позднем послеоперационном периоде, что говорит не только о правильно подобранной терапии статинами, но и о пролонгированном действии цилостазола. Через 6 месяцев уровень ТГ составлял 1,59 (1,5-1,66) ммоль/л, уровень ЛПНП - 2,73 (2,59-2,9) ммоль/л, через 12 месяцев ТГ - 1,55 (1,51-1,64) ммоль/л и ЛПНП - 2,68 (2,54-2,82) ммоль/л. Через 1 месяце после эндоваскулярного вмешательства было отмечено значимое повышение уровня ЛПВП до 1,15 (1,09-1,18) относительно исходных значений 1,02 (0,89-1,06) ммоль/л. Через 3 месяца после курса цилостазола было отмечено продолжающееся нарастание уровня ЛПВП до 1,22 (1,19-1,25) ммоль/л относительно 1 месяца. Через 6 месяцев -1,2 (1,18-1,23) ммоль/л и 12 месяцев -1,2 (1,18-1,23) ммоль/л не было зафиксировано достоверного повышения уровня ЛПВП, который стабильно находился на одном уровне без последующей отрицательной динамики и понижения показателя.

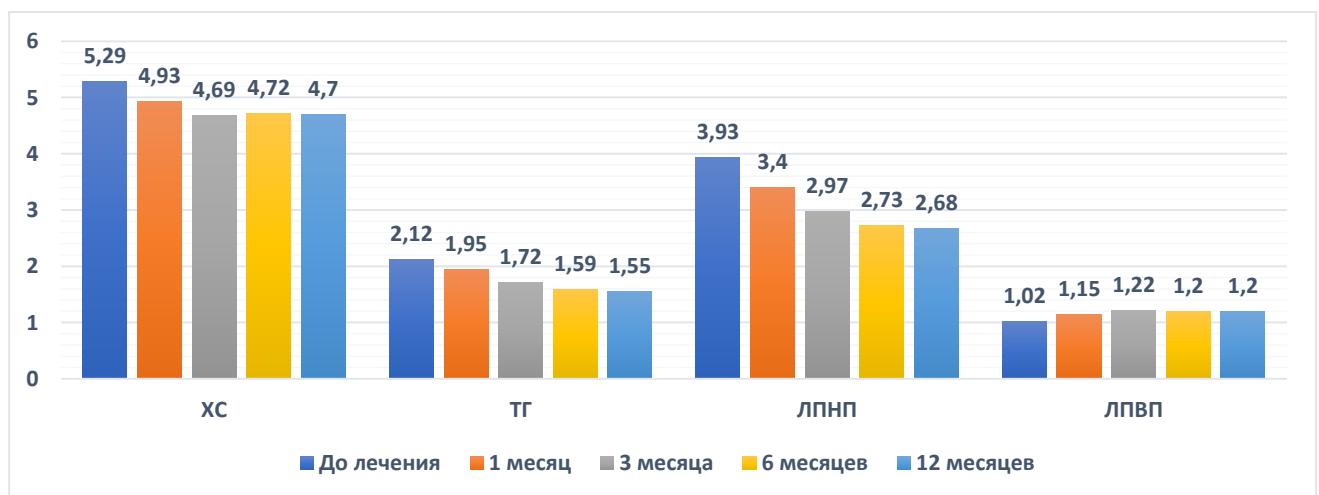


Рисунок 9 – Динамика липидного спектра в I группе

На момент включения в исследование дистанция безболевого ходьбы составляла 115 (90-170) м. Через 1 месяц после эндоваскулярного лечения было отмечено достоверно значимое повышение данного показателя до 970 (912,5-1000) м, что указывает на успешное проведение эндоваскулярного вмешательства на артериях нижних конечностей. Через 3 месяца – 900 (855-900) м, 6 месяцев – 755 (657,5-800) м и 12 месяцев – 700 (600-717,5) м было отмечено понижение дистанции безболевого ходьбы, что может указывать на дальнейшее развитие атеросклеротического процесса в артериальном русле нижних конечностей (Рисунок 10).

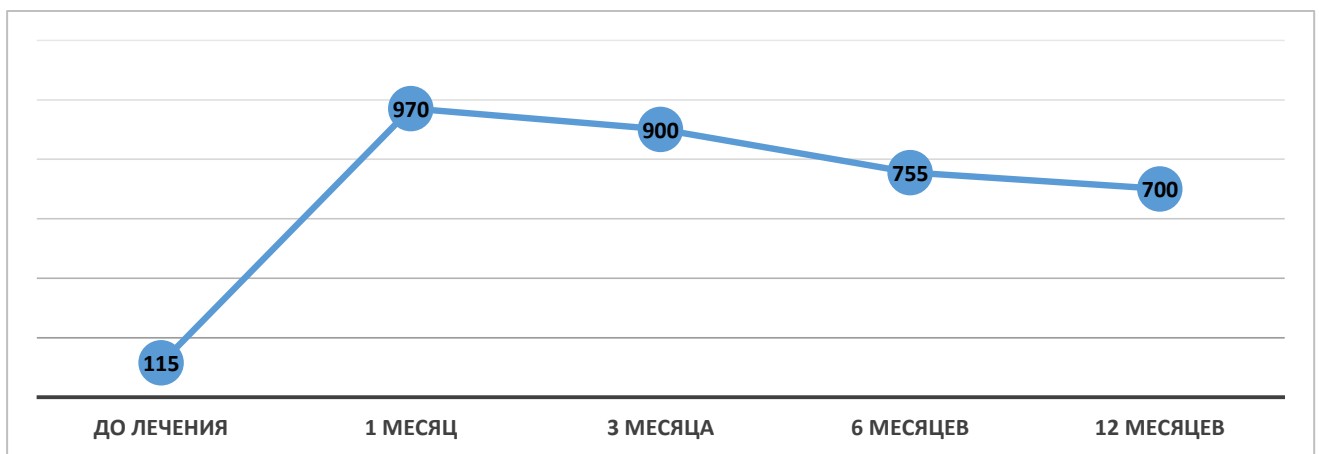


Рисунок 10 – Динамика дистанции безболевого ходьбы в I группе

Максимальный прирост лодыжечно-плечевого индекса относительно исходных значений - 0,6 (0,5-0,6) отмечается в 1 месяц после эндоваскулярных вмешательств – 1 (1-1) и 3 месяц на фоне приема цилостазола – 1 (0,93-1). В последующем данный показатель снижается на 0,1 единицу и через 6 месяцев составляет 0,9 (0,83-0,9), а через 12 месяцев – 0,8 (0,7-0,8) (Рисунок 11).

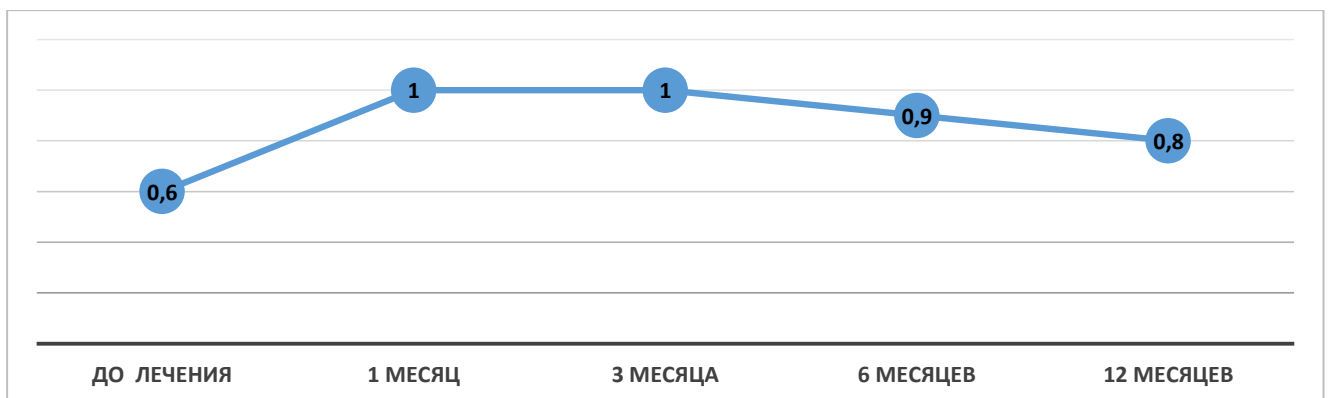


Рисунок 11 – Динамика лодыжечно-плечевого индекса в I группе

По данным УЗДС артерий нижних конечностей через 3 месяца у 7 (17,5%) пациентов опытной группы отмечается гиперплазия интимы в зоне реконструкции с развитием рестеноза (>30% стеноза) в зоне артериальной реконструкции ($p>0,05$). Через 6 месяцев гиперплазия интимы в зоне реконструкции наблюдается у 10 (25%) пациентов опытной, через 12 месяцев у 18 (45%) пациентов опытной ($p<0,05$). Проприодимость зоны реконструкции составила 100%.

3.1.2. Результаты пациентов II группы

В I группу вошло 40 пациентов с IIб-III стадиями заболевания по классификации Фонтейна-Покровского (Таблица 3). Средний возраст пациентов составил 69 (63-72) лет. Всем пациентам было проведено эндоваскулярное вмешательство в виде баллонной ангиопластики и стентирования с использованием стентов с лекарственным покрытием «паклитаксел». Основными показателями эффективности операции в раннем послеоперационном периоде служили критерии клинического успеха, т.е. переход в более легкую стадию хронической ишемии по Фонтейну-Покровскому или купирование болей в покое.

В исследовании вошло 7,5 % пациентов с поражением общей подвздошной артерии, 17,5 % с наружной подвздошной артерией, 5%, с общей бедренной артерией и 70% с собственной бедренной артерией (Рисунок 12).

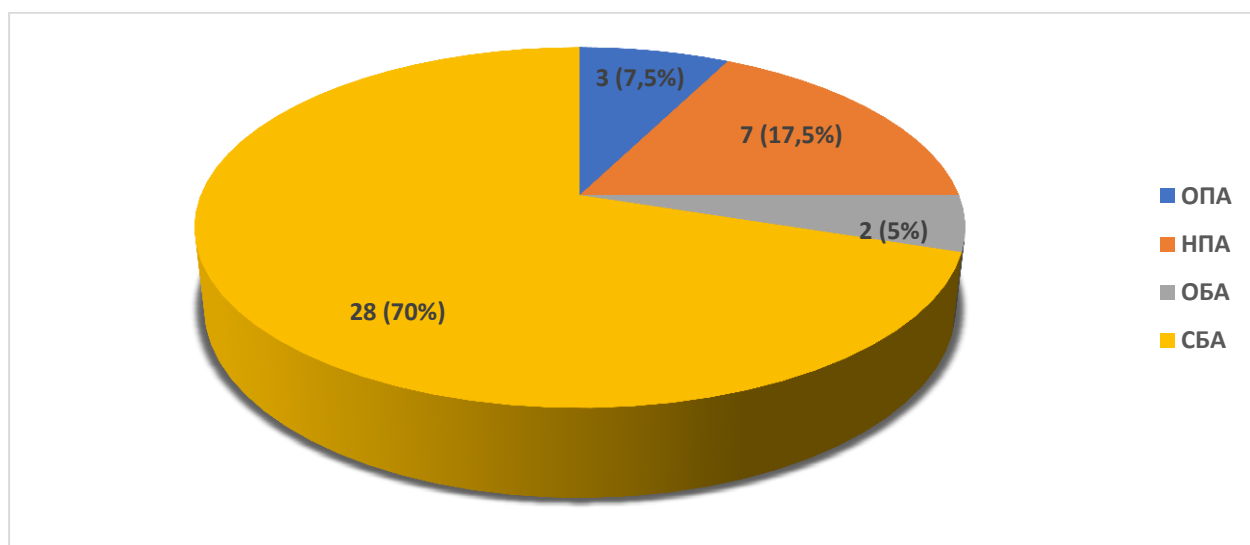
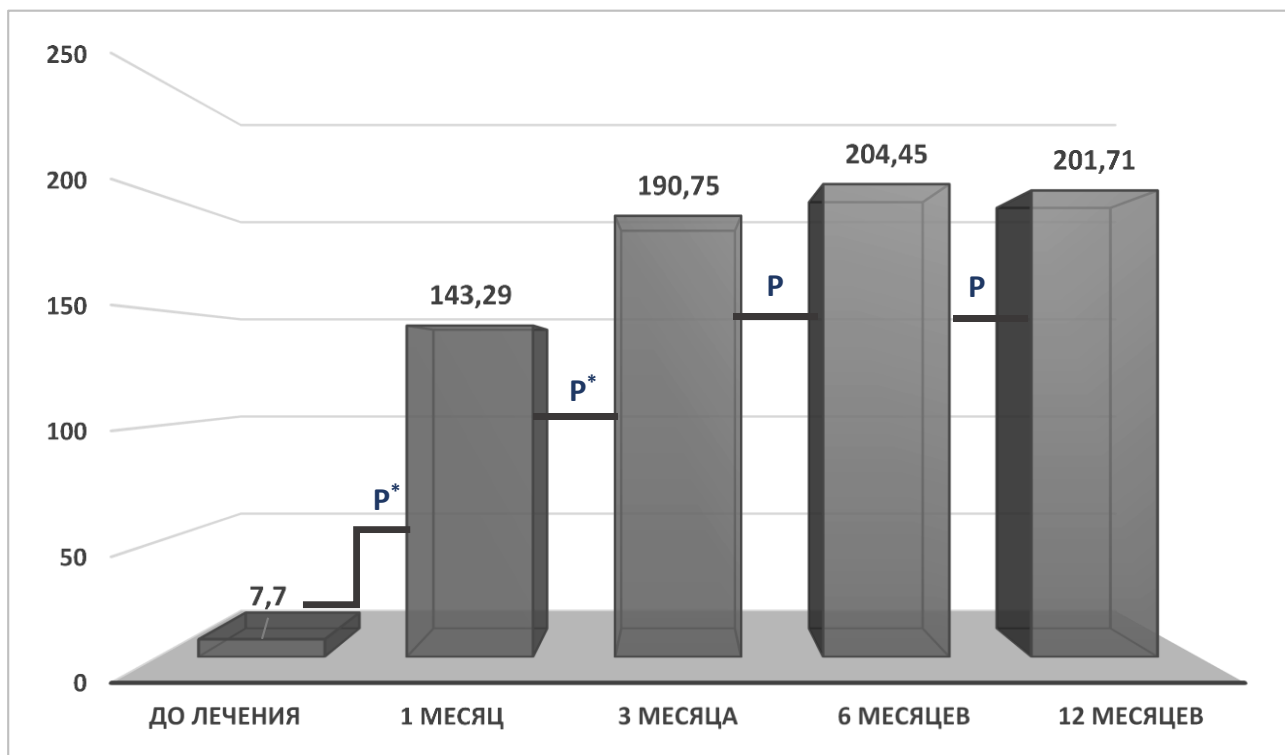


Рисунок 12 – Уровни поражения артерий нижних конечностей во II группе

Таблица 3 – Значения исследуемых показателей у пациентов II группы

Показатель	V0 [исх.]	V1 [1 мес.]	V3 [3 мес.]	V6 [6 мес.]	V12 [12 мес.]	p
eNOS, нг/мл	7,7 [6,09-11,42]	143,29 [103,79-176,07]	190,75 [117,14-222,57]	204,45 [115,41-245,58]	201,71 [115,15-230,57]	p0-1=0,001; p1-3<0,001 p3-6=0,599; p6-12=1
IL-6, нг/мл	3,4 [2,73-4,13]	2,7 [2,25-3,15]	2,4 [2,2-2,8]	2,1 [1,85-2,6]	2 [1,8-2,28]	p0-1=0,001; p1-3=0,008 p3-6=0,116; p6-12=0,403
ET-1, нг/мл	2,75 [2,23-3,28]	2,2 [1,83-2,4]	2 [1,6-2,35]	1,8 [1,4-2,2]	1,8 [1,6-2,08]	p0-1<0,001; p1-3=0,026 p3-6=0,182; p6-12=1
PG2, нг/мл	11296,09 [9096,45-13359,53]	20786,91 [18346,27-24294,41]	22923,8 [20669,41-25766,79]	23297,25 [21537,98-27192,76]	21854,17 [18910,07-25002,47]	p0-1=0,001; p1-3=0,001 p3-6=0,34; p6-12=0,001
ХС, ммоль/л	5,5±0,66 [5,29-5,72]	5,18±0,53 [5,01-5,35]	4,94±0,43 [4,8-5,08]	5,02±0,36 [4,91-5,14]	5,07±0,29 [4,98-5,17]	p0-1=0,019; p1-3=0,278 p3-6=0,146; p6-12=1
ТГ, ммоль/л	2,14 [1,92-2,38]	1,95 [1,84-2,04]	1,82 [1,73-1,92]	1,72 [1,68-1,8]	1,72 [1,68-1,76]	p0-1=0,001; p1-3=0,001 p3-6=0,34; p6-12=1
ЛПНП, ммоль/л	3,76 [3,35-4,21]	3,52 [3,15-4,09]	3,4 [3,01-3,94]	3,54 [3,08-3,86]	3,53 [2,95-3,81]	p0-1<0,001; p1-3=0,026 p3-6=0,182; p6-12=1
ЛПВП, ммоль/л	1,02 [0,91-1,07]	1,12 [1,03-1,17]	1,17 [1,1-1,22]	1,17 [1,12-1,19]	1,17 [1,15-1,2]	p0-1<0,001; p1-3=0,034 p3-6=0,655; p6-12=0,966
ЛПНД	0,6 [0,5-0,6]	1 [0,9-1]	0,9 [0,8-0,9]	0,8 [0,7-0,9]	0,6 [0,6-0,7]	p0-1<0,001; p1-3=0,006 p3-6=0,026; p6-12=0,006
ДБХ, м	120 [100-150]	950 [923,75-1000]	880 [842,5-900]	755 [672,5-800]	635 [525-700]	p0-1<0,001; p1-3=0,002 p3-6=0,002; p6-12=0,047

На фоне лечения через 3 месяца отмечается статистически значимое увеличивается уровня eNOS до 190,75 (117,14-222,57) нг/мл при сравнении с показателем 1 месяц 143,29 (103,79-176,07) нг/мл ($p < 0,001$). Через 6 месяцев (204,45 (115,41-245,58) нг/мл) и 12 месяцев (201,71 (115,15-230,57) нг/мл) значимого прироста уровня eNOS не наблюдалось ($p < 0,05$) (Рисунок 13).



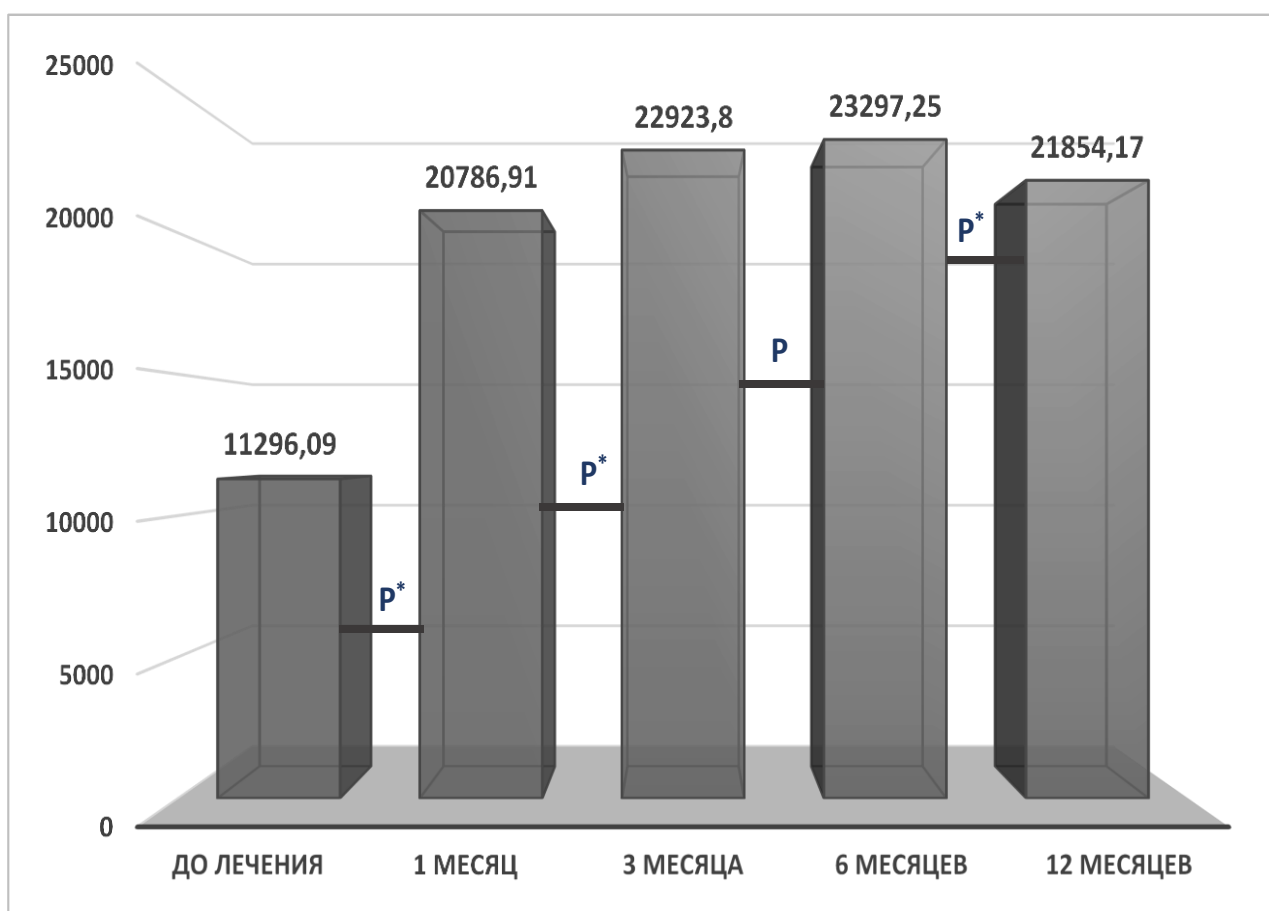
Примечание: p* – значимое отличие показателя между визитами ($p < 0,05$)

Рисунок 13 – Динамика эндотелиальной синтазы оксида азота во II группе

Прослеживалась статистически значимая положительная динамика увеличения уровня PG2 через 1 месяц – 20786,91 (18346,27-24294,41) нг/мл на 84% ($p = 0,003$) относительно до операционных данных – 11296,09 (9096,45-13359,53) нг/мл. Дальнейшая положительная динамика прослеживается и через 3 месяца – 22923,8 (20669,41-25766,79) нг/мл на 20% ($p = 0,001$) относительно результатов 1 месяца (Рисунок 16).

Через 6 месяцев – 23297,25 (21537,98-27192,76) нг/мл статистически значимого прироста уровня PG2 относительно показателя 1 месяца выявлено не было.

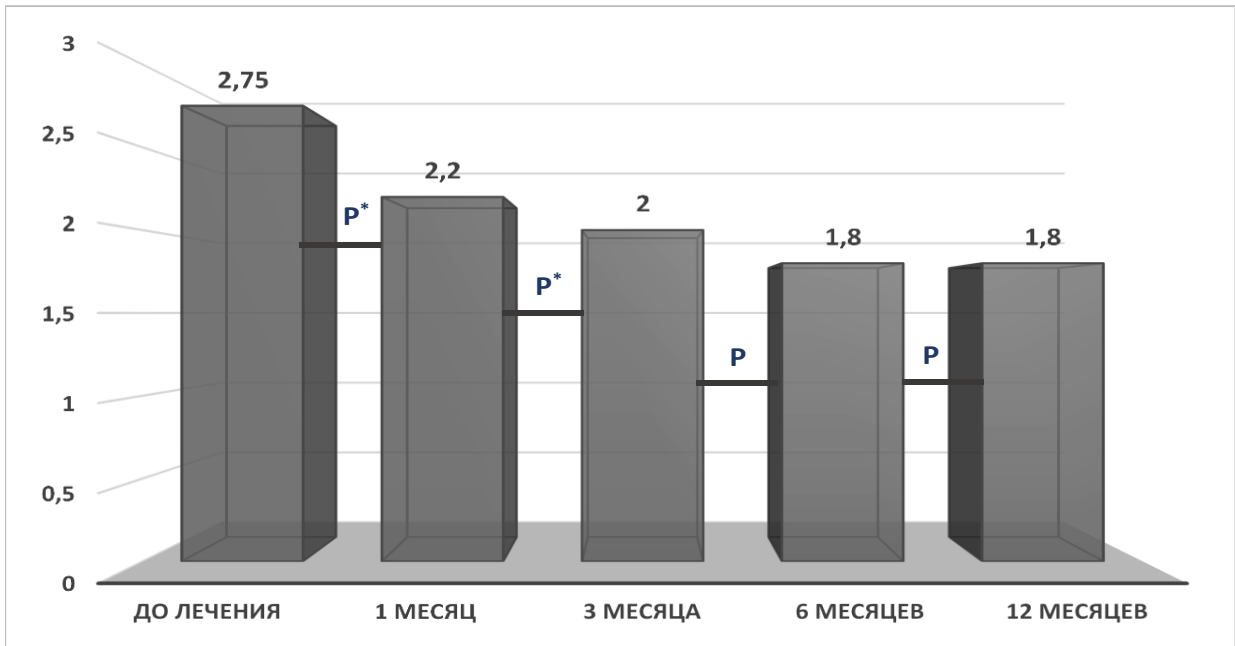
Обращает на себя внимание значимое ($p=0,001$) снижение уровня PG2 через 12 месяцев – 21854,17 (18910,07-25002,47) нг/мл на 6% относительно показателей 6 месяца (Рисунок 14).



Примечание: p^* – значимое отличие показателя между визитами ($p<0,05$)

Рисунок 14 – Динамика простациклина во II группе

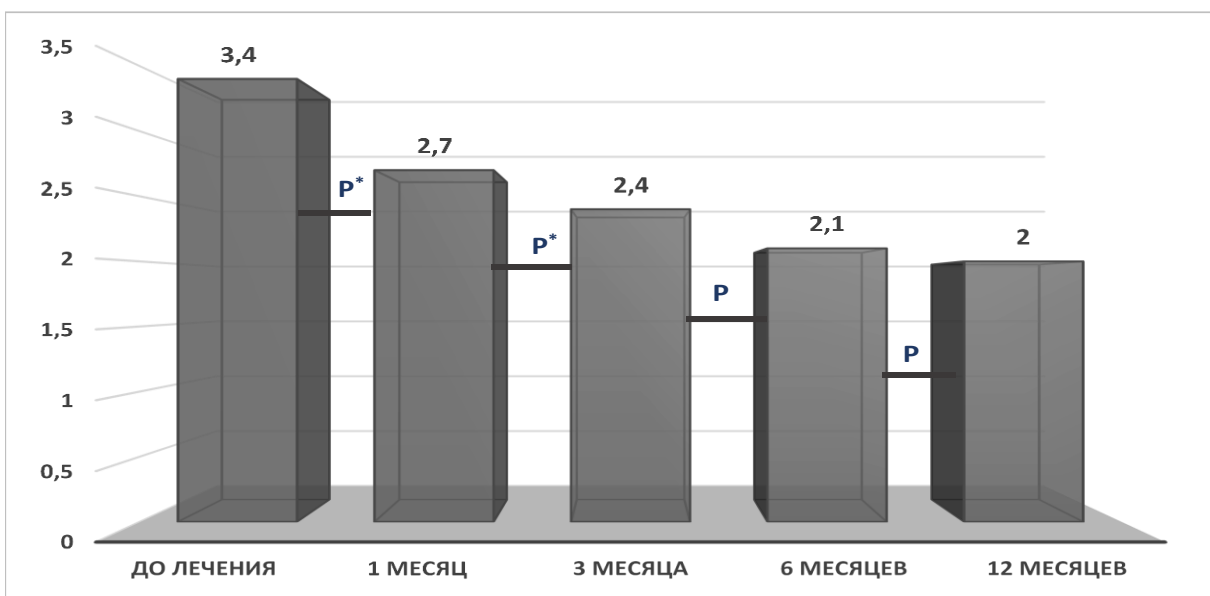
В ходе исследования было получено статистически значимое снижение уровня ET-1 через 1 месяц – 2,2 (1,83-2,4) нг/мл после эндоваскулярных вмешательств на 20% ($p<0,001$) относительно исходных значений – 2,75 (2,23-3,28) нг/мл. При анализе ET-1 через 3 месяца была получено достоверно значимое снижение уровня ET-1 – 2 (1,6-2,35) нг/мл на 6% ($p=0,026$) относительно 1 месяца. Через 6 месяцев – 1,8 (1,4-2,2) нг/мл и 12 месяцев – 1,8 (1,4-2,2) нг/мл уровень ET-1 находился на одном уровне без дальнейшей динамики (Рисунок 15).



Примечание: p* – значимое отличие показателя между визитами ($p < 0,05$)

Рисунок 15 – Динамика эндоотелина-1 во II группе

При внутригрупповом сравнении было получено значимое снижение уровня ИЛ-6 через 1 месяц после эндоваскулярных вмешательств - 2,7 (2,25-3,15) нг/мл на 20% ($p < 0,05$) относительно исходных параметров - 3,4 (2,73-4,13) нг/мл ($p = 0,001$). Через 3 месяца отмечается статистически значимое снижение уровня ИЛ-6 на фоне лечения – 2,4 (2,2-2,8) нг/мл на 35% ($p = 0,002$) относительно 1 месяца (Рисунок 16).



Примечание: p* – значимое отличие показателя между визитами ($p < 0,05$)

Рисунок 16 – Динамика интерлейкина-6 во II группе

При анализе липидного спектра (Рисунок 17) отмечается статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение уровня ОХ ($5,18 \pm 0,53$ ($5,01-5,35$) ммоль/л), ТГ ($1,95$ ($1,84-2,04$) ммоль/л), ЛПНП ($3,52$ ($3,15-4,09$) ммоль/л) через 1 после эндоваскулярных вмешательств относительно исходных показателей ОХ ($5,5 \pm 0,66$ ($5,29-5,72$) ммоль/л), ТГ ($2,14$ ($1,92-2,38$) ммоль/л), ЛПНП ($3,76$ ($3,35-4,21$) ммоль/л). Через 3 месяца от начала лечения продолжала прослеживаться положительная динамика относительно снижения уровня ОХ ($4,94 \pm 0,43$ ($4,8-5,08$) ммоль/л), ТГ ($1,82$ ($1,73-1,92$) ммоль/л) и ЛПНП ($3,4$ ($3,01-3,94$) ммоль/л) относительно данных 1 месяца. Через 6 и 12 месяцев было зафиксировано достоверно незначимое повышение уровней ОХ (6 месяцев – $5,02 \pm 0,36$ ($4,91-5,14$) ммоль/л, 12 месяцев – $5,07 \pm 0,29$ ($4,98-5,17$) ммоль/л) и ЛПНП (6 месяцев – $3,54$ ($3,08-3,86$) ммоль/л, 12 месяцев – $3,53$ ($2,95-3,81$) ммоль/л) относительно показателей 3 месяца ($p > 0,05$). Уровень ТГ в позднем послеоперационном периоде продолжал снижаться без статистически значимой динамики ($p > 0,05$) и через 6 месяцев – $1,72$ ($1,68-1,8$) ммоль/л и 12 месяцев – $1,72$ ($1,68-1,76$) ммоль/л находился на неизменном уровне. В ходе исследования было отмечено статистически значимое повышение уровня ЛПВП через 1 месяц – $3,52$ ($3,15-4,09$) ммоль/л относительно исходных значений – $1,02$ ($0,91-1,07$) ммоль/л и через 3 месяца – $1,17$ ($1,1-1,22$) ммоль/л относительно 1 месяца. Через 6 – $1,17$ ($1,12-1,19$) ммоль/л и 12 месяцев – $1,17$ ($1,15-1,2$) ммоль/л уровень ЛПВП на одном уровне без динамики.

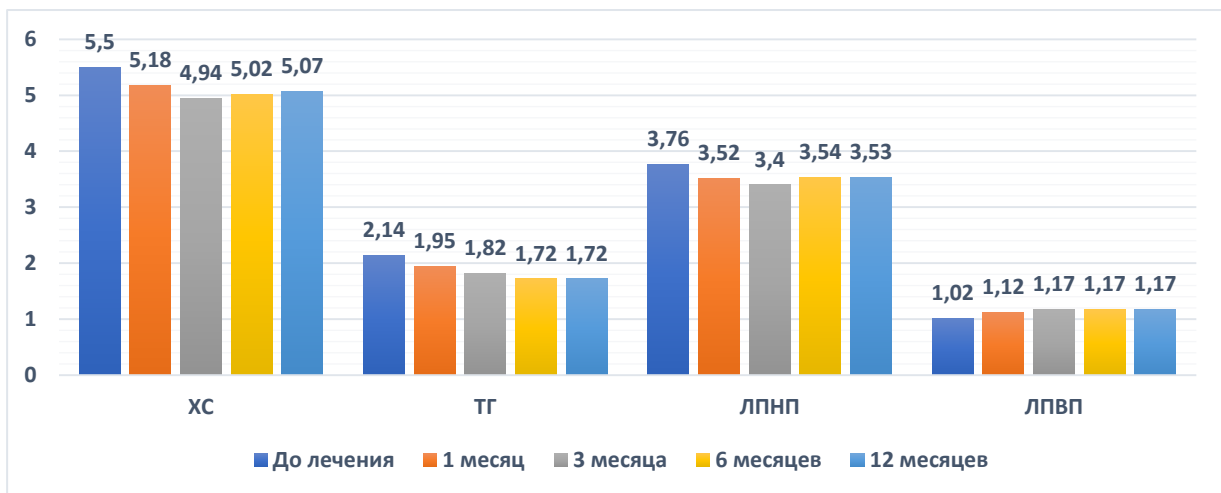


Рисунок 17 – Динамика липидного спектра во II группе

При анализе результатов тредмил-теста выявлен явный прирост ($p < 0,001$) дистанции безболевой ходьбы через 1 месяц после эндоваскулярных вмешательств – 950 (923,75-1000) м относительно исходного показателя – 120 (100-150) м. Данный прирост можно связать с удачно проведёнными операциями в виде баллонной ангиопластики и стентирования на артериях нижних конечностей. При дальнейшем наблюдении было отмечено постепенное снижение показателя дистанции безболевой ходьбы (Рисунок 18). Через 3 месяца этот показатель составил 880 (842,5-900) м, через 6 месяцев – 755 (672,5-800) м и через 12 месяцев – 635 (525-700) м.

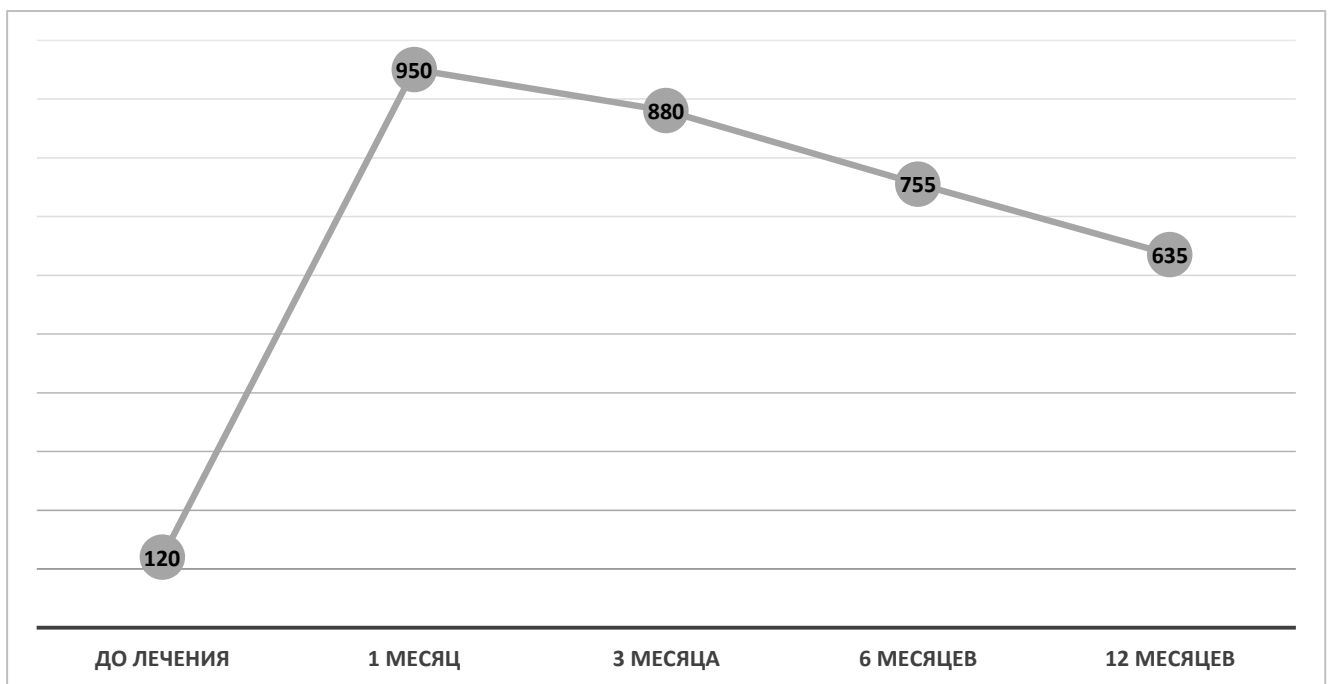


Рисунок 18 – Динамика дистанции безболевой ходьбы во II группе

По данным УЗДГ наблюдалось достоверно значимое повышение показателя ЛПИ через 1 месяц от начала лечения с 0,6 (0,5-0,6) до 1 (0,9-1) ($p < 0,001$) связанное с выполненным эндоваскулярным вмешательством. Через 3 и 6 месяцев наблюдается снижение ЛПИ на 0,1 (Рисунок 19). Через 12 месяцев отмечалось статистически значимое снижение показателя ЛПИ до 0,6 (0,6-0,7) относительно данных 6 месяцев – 0,8 (0,7-0,9).

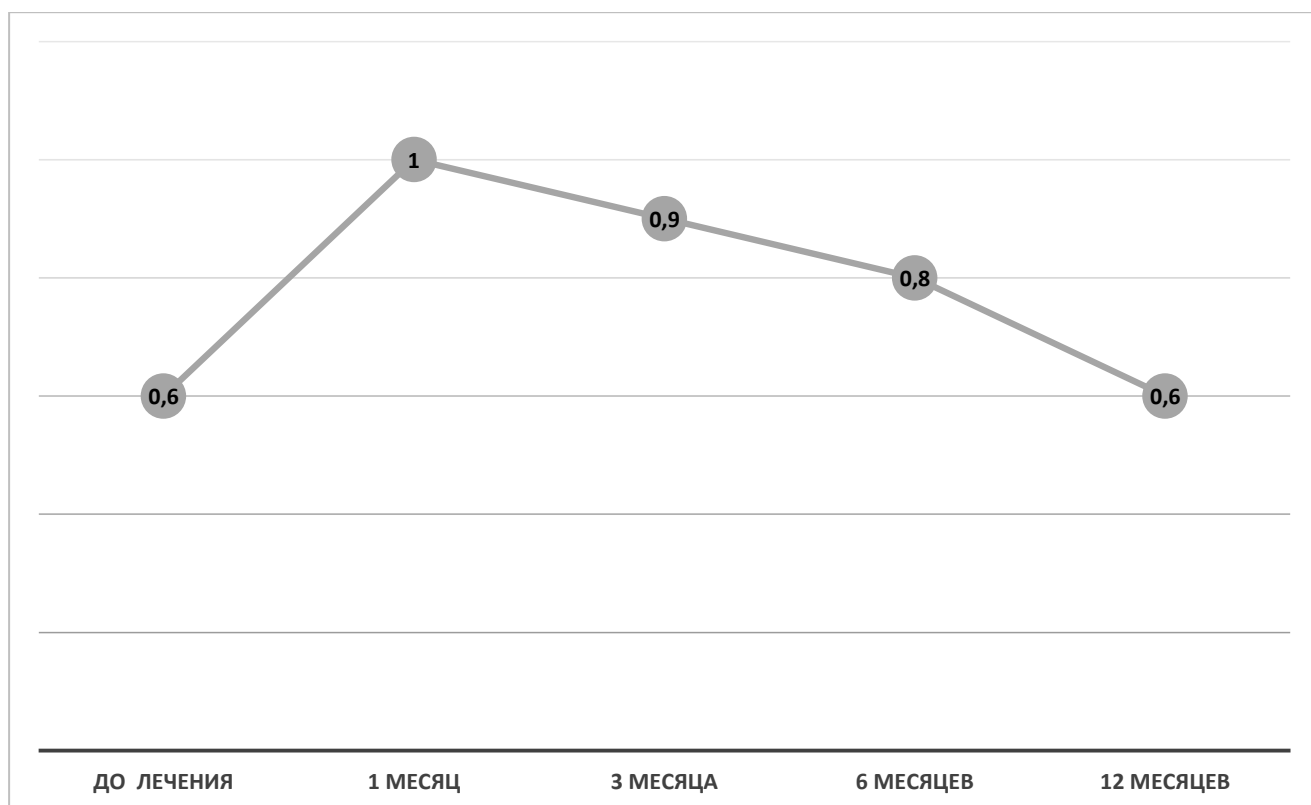


Рисунок 19 – Динамика лодыжечно-плечевого индекса во II группе

По данным УЗДС через 3 месяца у 13 (32,5%) пациентов отмечается гиперплазия интимы в зоне реконструкции с развитием рестеноза (>30% стеноза) в зоне артериальной реконструкции ($p < 0,05$). Через 6 месяцев гиперплазия интимы в зоне реконструкции наблюдалась у 15 (37,5%) пациентов, через 12 месяцев – у 26 (65%) пациентов.

Через 3 месяца после вмешательств у 1 (2,5%) пациентов был выявлен тромбоз ранее реконструированной зоны. Через 6 месяцев тромбоз зоны реконструкции выявлен у 2 (5%) пациентов, через 12 месяцев у 5 (12,5%) пациентов.

3.1.3. Межгрупповой анализ полученных результатов оперативных групп и их обсуждение

При сравнении I и II оперативных групп были получены данные представленные в Таблице 4.

Таблица 4 – Сравнение исследуемых показателей между I и II группами

Показатели	Группы	V0 [исх.]	V1 [1 мес.]	V3 [3 мес.]	V6 [6 мес.]	V12 [12 мес.]
eNOS, нг/мл	I	9,29 [6,6-12,25]	162,07 [132,12-188,99]	247,38 [200,4-271,01]	253,4 [212,58-291,77]	256,29 [217-297,78]
	II	7,7 [6,09-11,42]	143,29 [103,79-176,07]	190,75 [117,14-222,57]	204,45 [115,41-245,58]	201,71 [115,15-230,57]
p		0,29	0,083	0,001	0,002	0,001
PG2, нг/мл	I	10717,48 [8514,46-12916,95]	19803,56 [13856,58-23939,55]	23834,16 [18296,71-27545,77]	26788,27 [21057,23-30856,45]	26052,52 [21204,22-31804,53]
	II	11296,09 [9096,45-13359,53]	20786,91 [18346,27-24294,41]	22923,8 [20669,41-25766,79]	23297,25 [21537,98-27192,76]	21854,17 [18910,07-25002,47]
p		0,54	0,103	0,048	0,04	0,001
ET-1, нг/мл	I	2,45 [2,2-2,78]	2 [1,73-2,2]	1,4 [1,2-1,8]	1,3 [1,2-1,58]	1,3 [1,1-1,6]
	II	2,75 [2,23-3,28]	2,2 [1,83-2,4]	2 [1,6-2,35]	1,8 [1,4-2,2]	1,8 [1,6-2,08]
p		0,033	0,05	<0,001	<0,001	<0,001
IL-6, нг/мл	I	3,4 [2,63-3,9]	2,7 [2,2-2,95]	2 [1,6-2,4]	1,6 [1,25-2]	1,5 [1,23-1,7]
	II	3,4 [2,73-4,13]	2,7 [2,25-3,15]	2,4 [2,2-2,8]	2,1 [1,85-2,6]	2 [1,8-2,28]
p		0,613	0,504	<0,001	<0,001	<0,001
ОХ, ммоль/л	I	5,29±0,66 [5,08-5,5]	4,93±0,58 [4,75-5,12]	4,69±0,41 [4,55-4,81]	4,72±0,37 [4,6-4,84]	4,7±0,34 [4,6-4,81]
	II	5,5±0,66 [5,29-5,72]	5,18±0,53 [5,01-5,35]	4,94±0,43 [4,8-5,08]	5,02±0,36 [4,91-5,14]	5,07±0,29 [4,98-5,17]
p		0,146	0,048	0,014	<0,001	<0,001
ТГ, ммоль/л	I	2,12 [1,93-2,35]	1,95 [1,81-2,05]	1,72 [1,64-1,75]	1,59 [1,5-1,66]	1,55 [1,51-1,64]
	II	2,14 [1,92-2,38]	1,95 [1,84-2,04]	1,82 [1,73-1,92]	1,72 [1,68-1,8]	1,72 [1,68-1,76]
p		0,697	0,946	<0,001	<0,001	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	I	3,93 [3,56-4,29]	3,4 [3,17-3,9]	2,97 [2,85-3,3]	2,73 [2,59-2,9]	2,68 [2,54-2,82]
	II	3,76 [3,35-4,21]	3,52 [3,15-4,09]	3,4 [3,01-3,94]	3,54 [3,08-3,86]	3,53 [2,95-3,81]
p		0,215	0,551	0,002	<0,001	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	I	1,02 [0,89-1,06]	1,15 [1,09-1,18]	1,22 [1,19-1,25]	1,2 [1,18-1,23]	1,2 [1,18-1,23]
	II	1,02 [0,91-1,07]	1,12 [1,03-1,17]	1,17 [1,1-1,22]	1,17 [1,12-1,19]	1,17 [1,15-1,2]
p		0,95	0,056	0,002	<0,001	<0,001
ДБХ, м	I	115 [90-170]	970 [912,5-1000]	900 [855-900]	755 [657,5-800]	700 [600-717,5]
	II	120 [100-150]	950 [923,75-1000]	880 [842,5-900]	755 [672,5-800]	635 [525-700]
p		0,736	0,278	0,028	0,695	0,008
ЛПИ	I	0,6 [0,5-0,6]	1 [1-1]	1 [0,93-1]	0,9 [0,83-0,9]	0,8 [0,7-0,8]
	II	0,6 [0,5-0,6]	1 [0,9-1]	0,9 [0,8-0,9]	0,8 [0,7-0,9]	0,6 [0,6-0,7]
p		0,677	0,235	<0,001	<0,001	<0,001

В нашем исследовании в обеих группах пациентов через 1 месяц на фоне проведенных эндоваскулярных вмешательств отмечается статистически значимое увеличение секреции эндотелиальной синтазы оксида азота ($p=0,001$). Наибольший прирост уровня эндотелиальной синтазы оксида азота отмечается через 6 месяцев ($p=0,001$) и 12 месяцев ($p>0,001$) у пациентов I группы по сравнению со II группой (Рисунок 20).

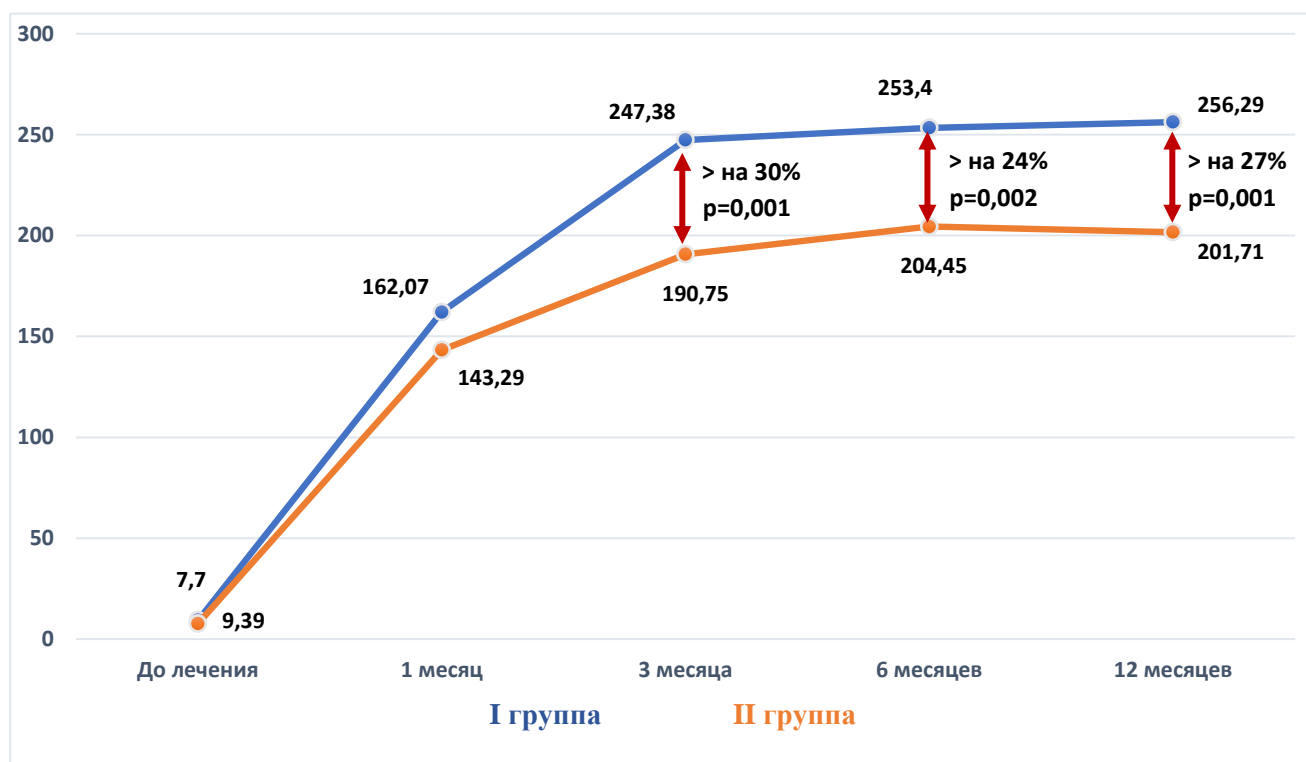


Рисунок 20 – Динамика изменений эндотелиальной синтазы оксида азота у пациентов I и II групп

При межгрупповом сравнении через 1 месяц после операции в I группе отмечен более низкий уровень PGI₂ по сравнению со II группой. Но не смотря на разницу в I группе через 3 месяца от начала лечения цилостазолом отмечается более высокий прирост PGI₂ по сравнению со II группой. Статистически значимое различие между группами было выявлено через 6 месяцев ($p=0,04$) и через 12 ($p=0,001$) месяцев относительно данных II группы (Рисунок 21).

Полученные результаты свидетельствуют о выраженном пролангированном вазодилатирующем эффекте цилостазола, связанным с увеличением синтеза простациклина и эндотелиальной синтазы оксида азота, дефицит которых

является основным фактором развития эндотелиальной дисфункции и неоинтимальной гиперплазии в зоне реконструкции.

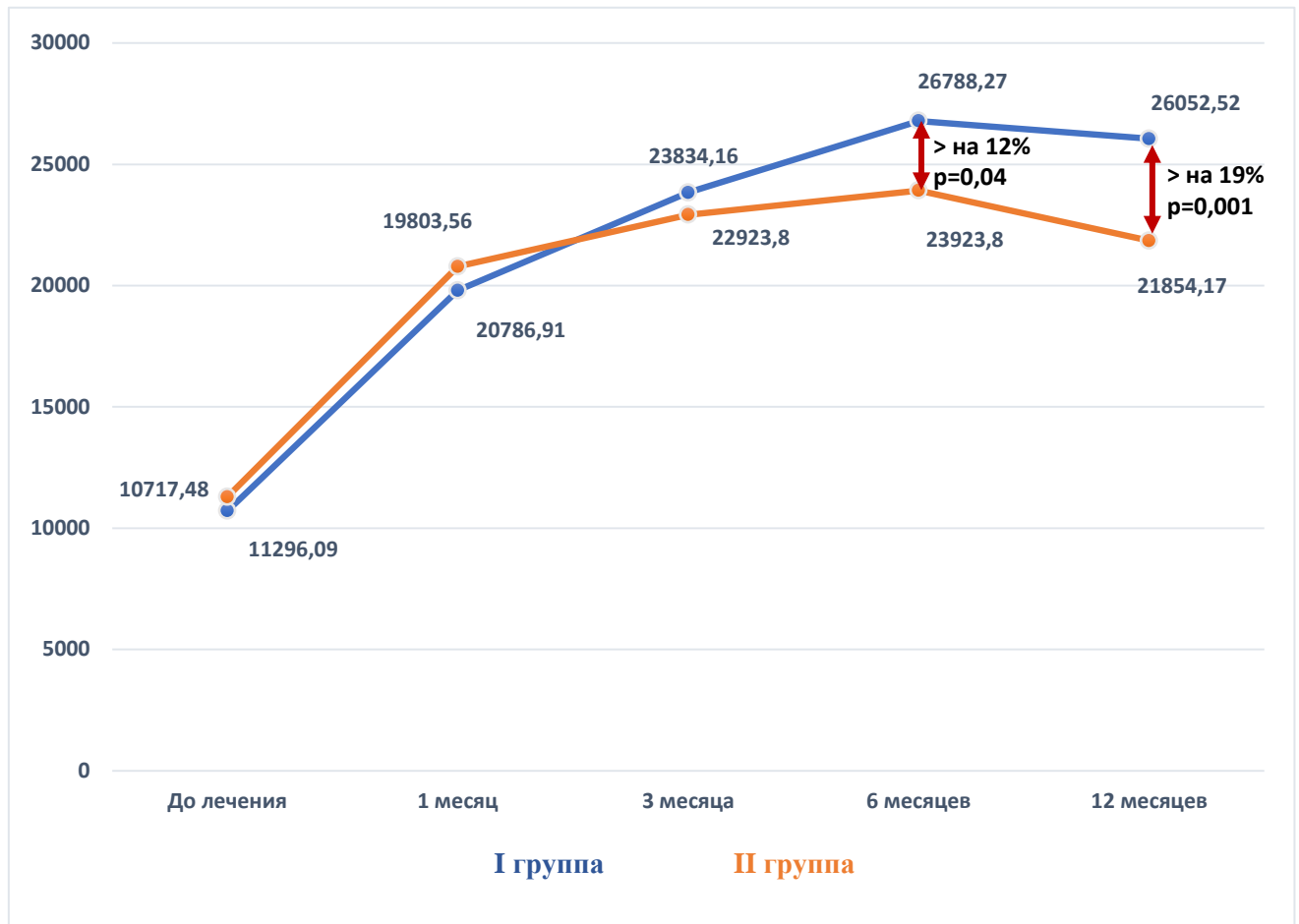


Рисунок 21 – Динамика изменений простаглицлина у пациентов I и II групп

Среди вазоконстрикторных факторов важное значение в патогенезе эндотелиальной дисфункции и неоинтимальной гиперплазии принадлежит эндотелину-1 [60,68]. Увеличение экспрессии эндотелина-1 при атеросклерозе рассматривается как важный фактор снижения биодоступности оксида азота. S.M. Simeone et al. в своей работе показали, что увеличение экспрессии эндотелина-1 эндотелиальными клетками ускоряет и утяжеляет формирование атероматозных бляшек [29].

При межгрупповом сравнении I и II групп нами было отмечено статистически значимое снижение уровня ET-1 в I группе через 3, 6 и 12 месяцев по сравнению с показателями II группы ($p < 0,001$) (Рисунок 22).

Статистически значимые различия, полученные при анализе показателей ET-1 у пациентов I и II группы, говорят о более выраженных вазоконстрикторных свойствах цилостазола, при сравнении с клопидогрелем.

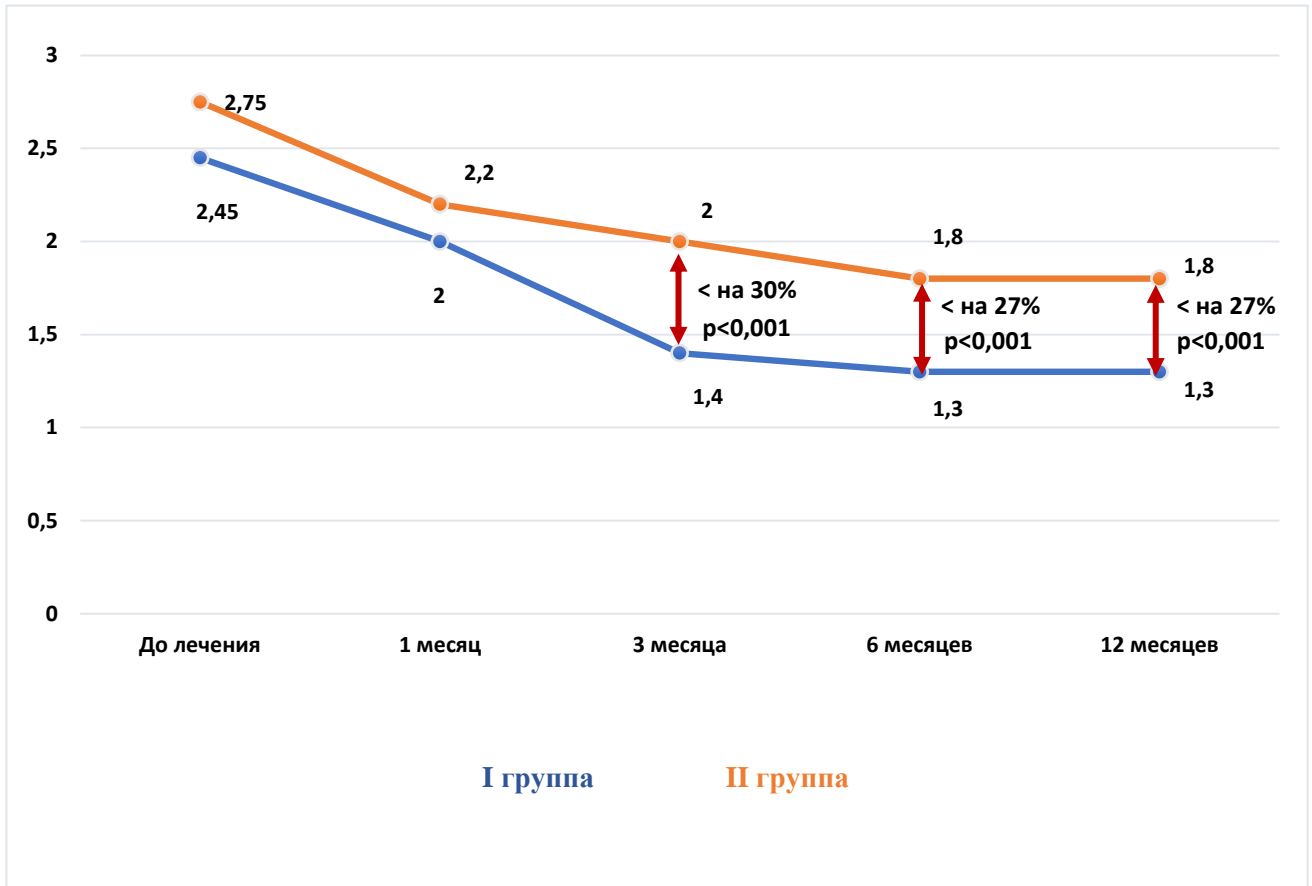


Рисунок 22 – Динамика изменений эндотелина-1 у пациентов I и II групп

Развитие ЭД приводит к увеличению содержания целого ряда провоспалительных цитокинов [168]. IL-6 является перспективным маркером атеросклероза [129]. Повышение воспалительных маркеров дисфункции эндотелия ассоциировано с развитием рестенозов в зоне реконструкции после эндоваскулярных вмешательств. Действие IL-6 в контексте патогенеза атеросклероза является разноплановым и включает активацию эндотелиальных клеток, усиление пролиферации лимфоцитов, поддержание протромбогенного состояния [86]. J. Amar et al. в своем исследовании продемонстрировали, что повышенное содержания IL-6 коррелирует с наличием бляшек в бедренных и сонных артериях [99].

У пациентов I группы через 3 месяца после операции, на фоне приёма цилостазола, отмечается существенное снижение уровня ИЛ–6 ($p < 0,001$) по сравнению со значениями II группы. Положительная динамика ИЛ–6 продолжает прослеживаться и на более поздних сроках после рентгенэндоваскулярных вмешательств. Через 6 и 12 месяцев было отмечено дальнейшее снижение уровня ИЛ–6 ($p < 0,001$) в сравнении со II группой (Рисунок 23).

Из полученных данных мы можем сделать вывод о преобладании противовоспалительного эффекта цилостазола, относительно базисной терапии, связанном, в частности, со снижением экспрессии интерлейкина-6.

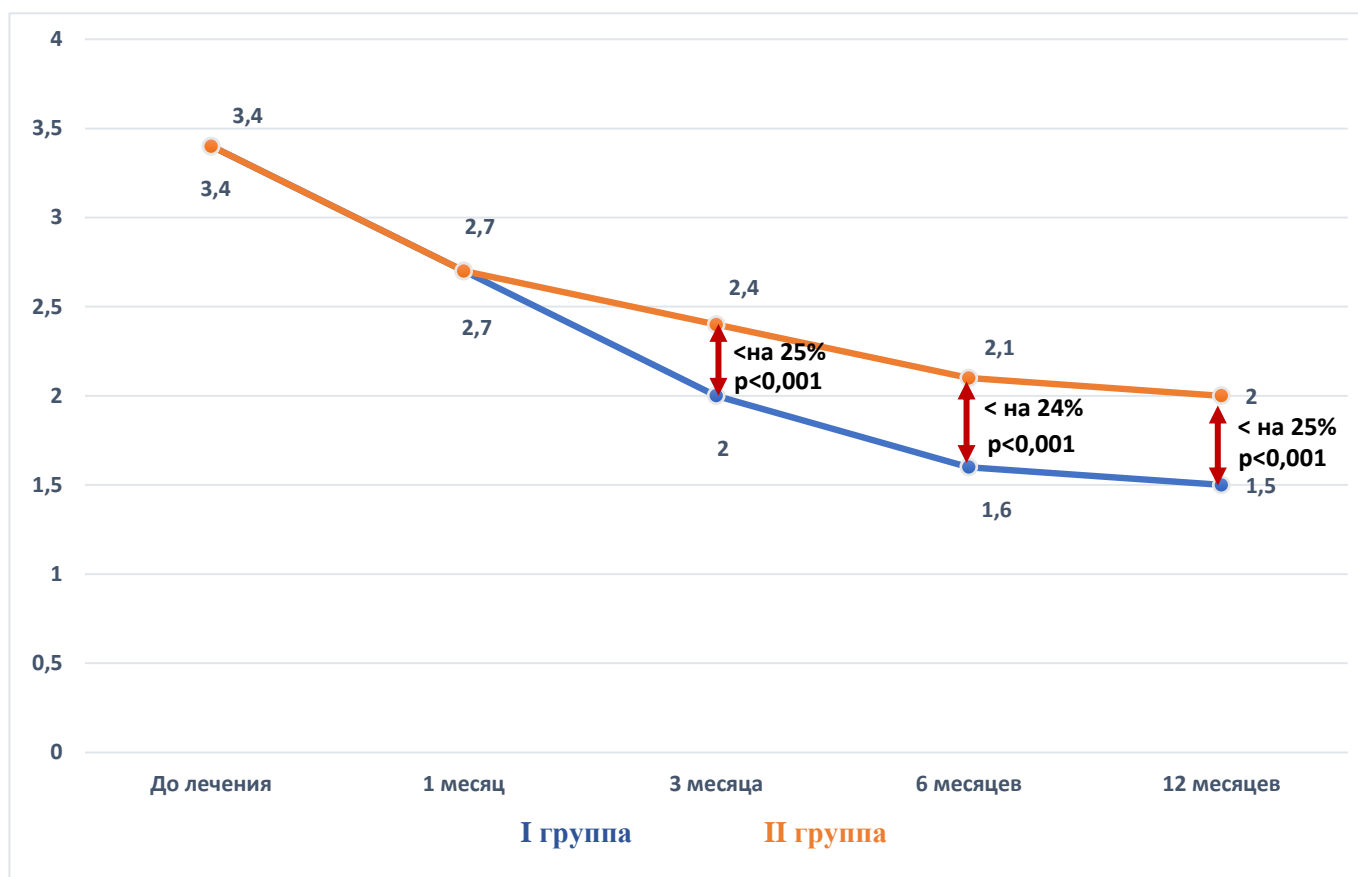


Рисунок 23 – Динамика изменений интерлейкина-6 у пациентов I и II групп

В ходе нашего исследования была выявлена взаимосвязь между уровнем ИЛ–6 и риском развития рестеноза зоны артериальной реконструкции после эндоваскулярных вмешательств через 3 месяца. Вероятность развития рестеноза находится в обратной зависимости от исходного показателя ЛПИ и прямой

зависимости от уровня IL-6. Чем выше абсолютные значения IL-6 и чем ниже показатель ЛПИ, тем выше вероятность развития рестеноза в послеоперационном периоде (Рисунок 24).

При пороге классификации 0.5 чувствительность модели – 60%, специфичность – 93.3%. После проверки прогностической модели методом ROC-анализа подтверждена значимость модели, подобраны оптимальные пороги классификации. Площадь под ROC-кривой составила 0.896 ± 0.044 с 95% ДИ: 0.81-0.982. Значимость модели – <0.001 . Выявляются два оптимальных значения порога классификации в точке cut-off, определенные с помощью индекса Юдена, улучшающие прогностическую модель. При пороге классификации 0.1764 чувствительность 90%, специфичность – 80%. При пороге классификации 0.3149 чувствительность 80%, специфичность – 90%.

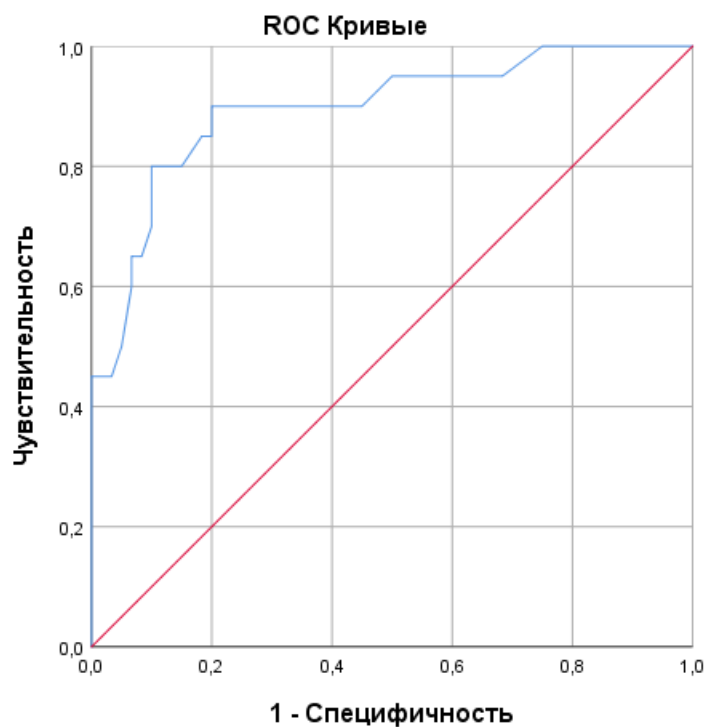


Рисунок 24 – Проверка прогностической модели развития рестеноза через 3 месяца методом ROC-анализа

В ходе проведенного корреляционного анализа была выявлена взаимосвязь между уровнем IL-6, уровнем eNOS и фактором риска – курением и риском развития рестеноза зоны реконструкции через 12 месяца после эндоваскулярных вмешательств. Так же при анализе корреляционной зависимости была выявлена

положительная связь между показателями eNOS, IL-6 и фактором риска-курением ($r = 0.581$). Согласно полученной модели, чем выше значения IL-6 и чем ниже уровень eNOS, тем выше вероятность развития рестеноза через 12 месяца после эндоваскулярных вмешательств (Рисунок 25).

Площадь под ROC-кривой составила $0,908 \pm 0,033$ с 95% ДИ: 0,843-0,974. Значимость модели – $< 0,001$. Выявляется оптимальное значение порога классификации в точке cut-off, определенные с помощью индекса Юдена, улучшающее прогностическую модель. При пороге классификации 0.6549 чувствительность 75%, специфичность – 97,2%.

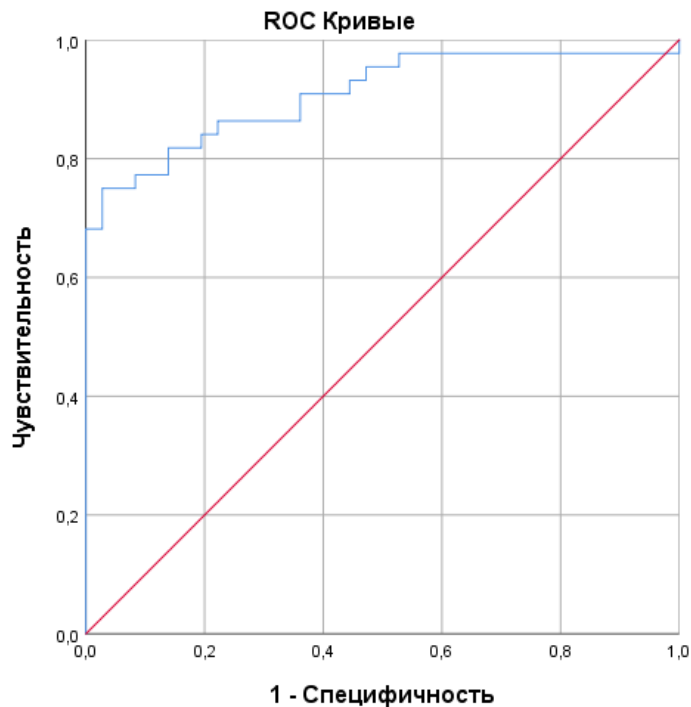


Рисунок 25 – Проверка прогностической модели развития рестеноза через 12 месяцев методом ROC-анализа

Модели прогнозирования рестенозов после эндоваскулярных вмешательств представлены в Таблицах 5,6,7,8.

Таблица 5 – Модель прогнозирования рестеноза на основании значений исследуемых показателей через 1 месяц после эндоваскулярных вмешательств

Показатель	AUC	m	p	95% ДИ
eNOS, нг/мл	0,225	0,052	<0,001	0,124-0,327
IL-6, нг/мл	0,781	0,052	<0,001	0,679-0,882
ET-1, нг/мл	0,665	0,06	0,011	0,547-0,784
PG2, нг/мл	0,35	0,063	0,021	0,226-0,473
ЛПИ	0,284	0,057	0,001	0,172-0,396
ДБХ, м	0,268	0,056	<0,001	0,157-0,378

Таблица 6 – Модель прогнозирования рестеноза на основании значений исследуемых показателей через 3 месяца после эндоваскулярных вмешательств

Показатель	AUC	m	p	95% ДИ
eNOS, нг/мл	0,155	0,046	<0,001	0,066-0,245
IL-6, нг/мл	0,76	0,055	<0,001	0,652-0,868
ET-1, нг/мл	0,692	0,062	0,005	0,57-0,814
PG2, нг/мл	0,303	0,063	0,004	0,178-0,427
ЛПВП, ммоль/л	0,365	0,065	0,048	0,237-0,493
ЛПИ	0,182	0,05	<0,001	0,085-0,279
ДБХ, м	0,273	0,059	0,001	0,157-0,389

Таблица 7 – Модель прогнозирования рестеноза на основании значений исследуемых показателей через 6 месяцев после эндоваскулярных вмешательств

Показатель	AUC	m	p	95% ДИ
eNOS, нг/мл	0,172	0,048	<0,001	0,078-0,266
IL-6, нг/мл	0,721	0,056	0,001	0,612-0,831
ET-1, нг/мл	0,676	0,06	0,007	0,559-0,794
PG2, нг/мл	0,309	0,06	0,003	0,191-0,426
ЛПИ	0,233	0,052	<0,001	0,132-0,334
ДБХ, м	0,243	0,054	<0,001	0,137-0,349

Таблица 8 – Модель прогнозирования рестеноза на основании значений исследуемых показателей через 12 месяцев после эндоваскулярных вмешательств

Показатель	AUC	m	p	95% ДИ
eNOS, нг/мл	0,138	0,042	<0,001	0,056-0,22
IL-6, нг/мл	0,747	0,054	<0,001	0,641-0,853
ET-1, нг/мл	0,751	0,054	<0,001	0,645-0,858
PG2, нг/мл	0,292	0,058	0,001	0,79-0,405
ЛПИ	0,306	0,058	0,003	0,192-0,42
ДБХ, м	0,193	0,05	<0,001	0,096-0,291

При анализе липидного спектра, получены следующие данные - у пациентов обеих групп уровень ОХ (Рисунок 26), ТГ (Рисунок 27), ЛПНП (Рисунок 28) и ЛПВП (Рисунок 29) исходный и через 1 месяц были сопоставимы ($p > 0,05$). В I группе отмечается статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение уровня ОХ, ТГ, ЛПНП и повышение уровня ЛПВП через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев после эндоваскулярных вмешательств при сравнении с показателями II группы

M. Rizzo et al. в своем исследовании показали способность цилостазола увеличивать содержания липопротеидов высокой плотности и снижать содержание холестерина и триглицеридов [18].

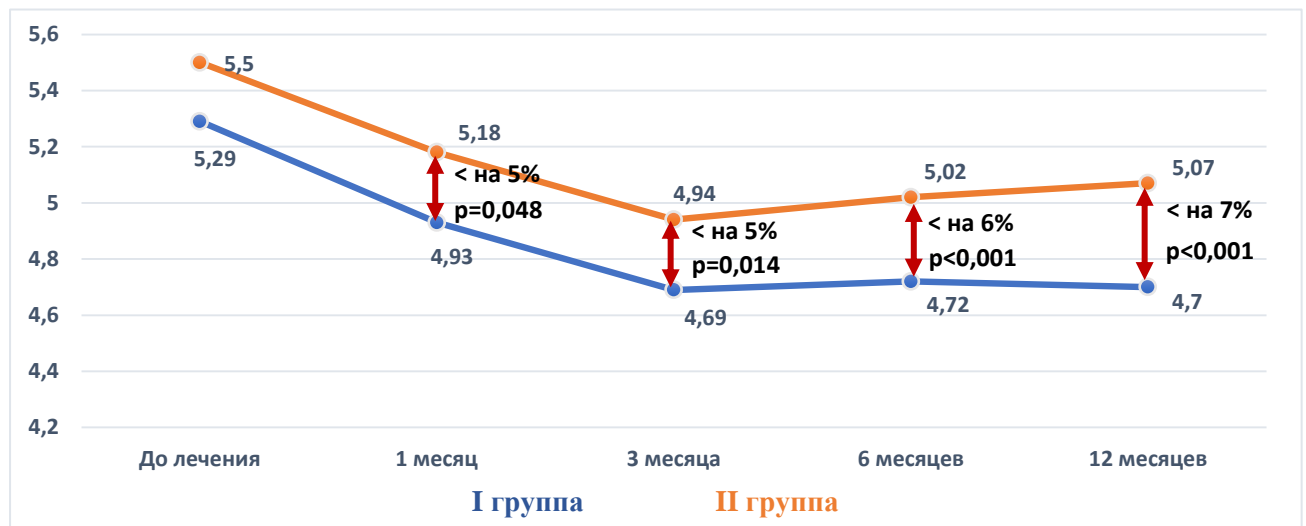


Рисунок 26 – Динамика изменений холестерина у пациентов I и II групп

В нашем исследовании была выявлена положительная динамика не только относительно концентрации ТГ и ЛПВП, но и относительно уровня ЛПНП.

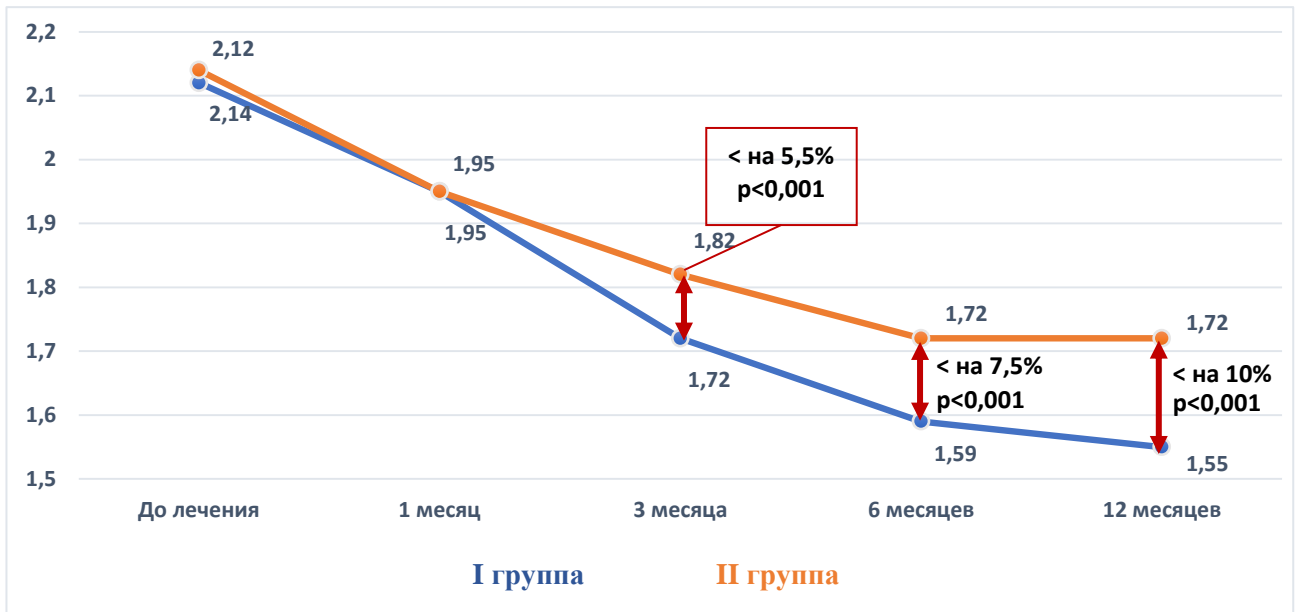


Рисунок 27 – Динамика изменений триглицеридов у пациентов I и II групп



Рисунок 28 – Динамика изменений ЛПНП у пациентов I и II групп

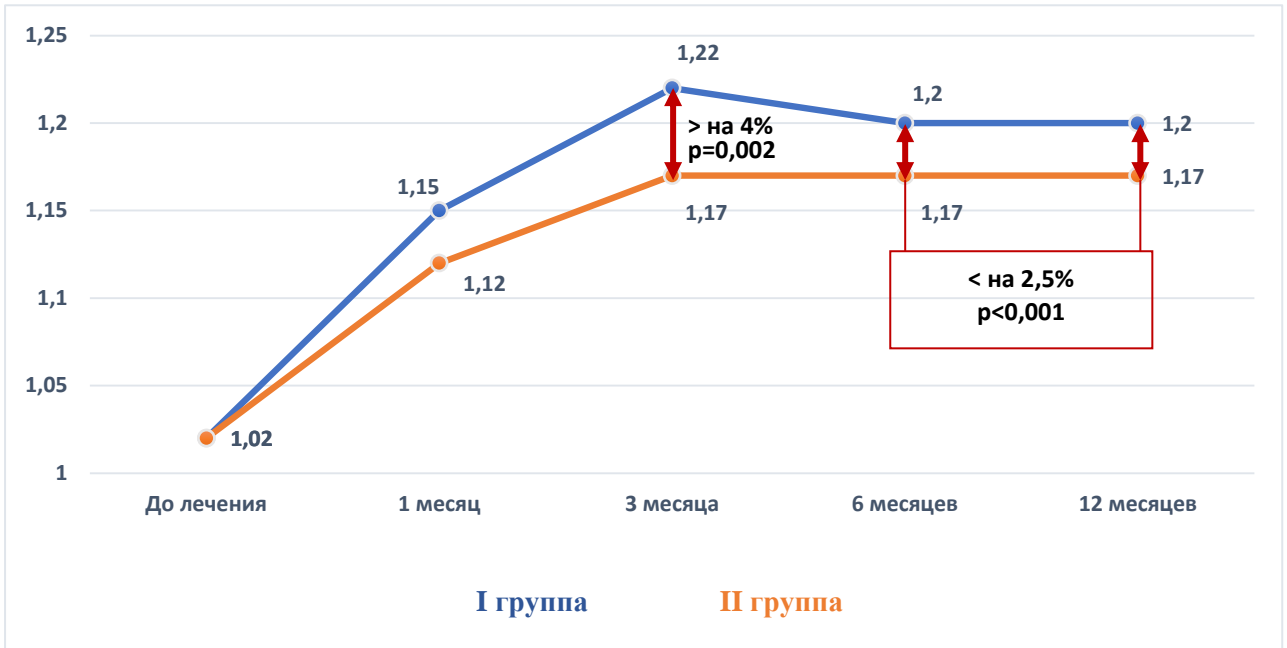


Рисунок 29 – Динамика изменений ЛПВП у пациентов I и II групп

В ходе исследования была проведена ультразвуковая доплерография с измерением ЛПИ. Динамика показателя лодыжечно-плечевого индекса была сопоставима в обеих группах на момент включения в исследование и через 1 месяц после проведенного эндоваскулярного вмешательства. Статистически достоверные различия ($p < 0,001$) между подгруппами через 3, 6 и 12 месяцев представлены в Таблице 9 и на Рисунке 30.

Таблица 9 – Динамика результатов ультразвуковой доплерографии у пациентов I и II групп

Группа	Показатели	V ₀	V ₁	V ₃	V ₆	V ₁₂
I	Медиана	0,6	1	1	0,9	0,8
	Нижняя-Квартиль	0,5	1	0,93	0,83	0,7
	Верхняя-Квартиль	0,6	1	1	0,9	0,8
II	Медиана	0,6	1	0,9	0,8	0,6
	Нижняя-Квартиль	0,5	0,9	0,8	0,7	0,6
	Верхняя-Квартиль	0,6	1	0,9	0,9	0,7
P		0,677	0,235	<0,001	<0,001	<0,001

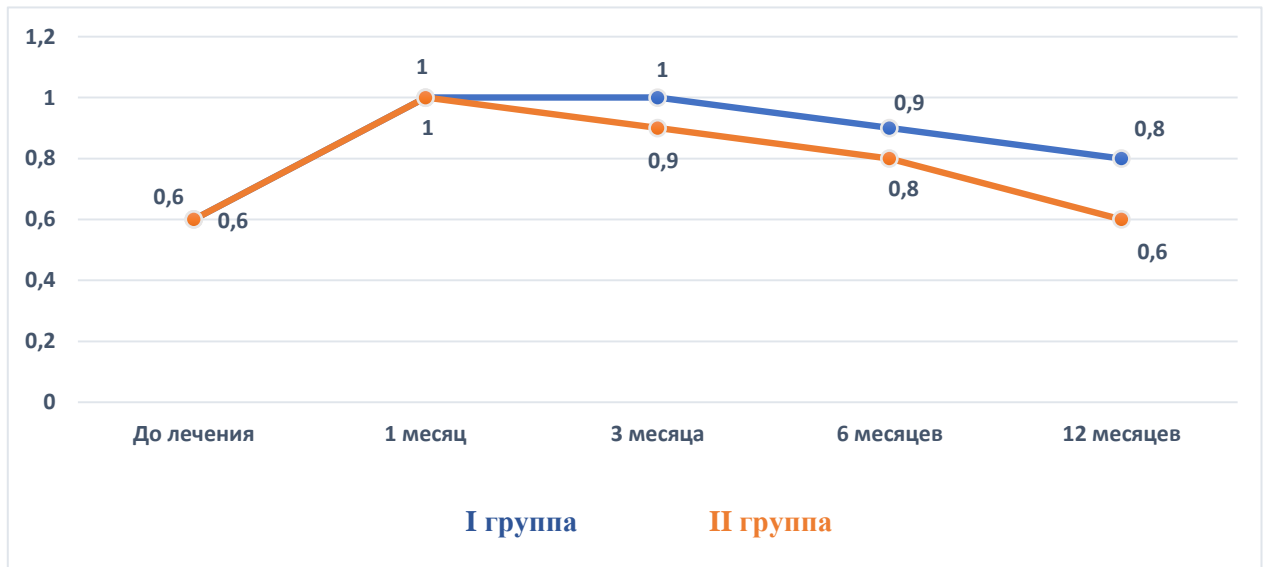


Рисунок 30 – Динамика изменений ЛПИ у пациентов I и II групп

При анализе показателя ДБХ выявлены статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение дистанции безболевого ходьбы у пациентов опытной группы через 3 месяца и через 12 месяцев по сравнению с показателями контрольной группы (Рисунок 31). При межгрупповой оценке результатов лечения пациентов, не было выявлено достоверных различий по данному критерию, не зависимо от включения в схему лечения цилостазола (Таблица 10).

Таблица 10 – Динамика результатов тредмил-теста у пациентов I и II групп

Группа	Показатели	V ₀	V ₁	V ₃	V ₆	V ₁₂
I	Медиана	115	970	900	755	700
	Нижняя-Квартиль	90	912,5	900	657,5	600
	Верхняя-Квартиль	170	1000	900	800	717,5
II	Медиана	120	950	880	755	635
	Нижняя-Квартиль	100	923,75	842,5	672,5	525
	Верхняя-Квартиль	150	1000	900	800	700
p		0,736	0,278	0,028	0,695	0,008

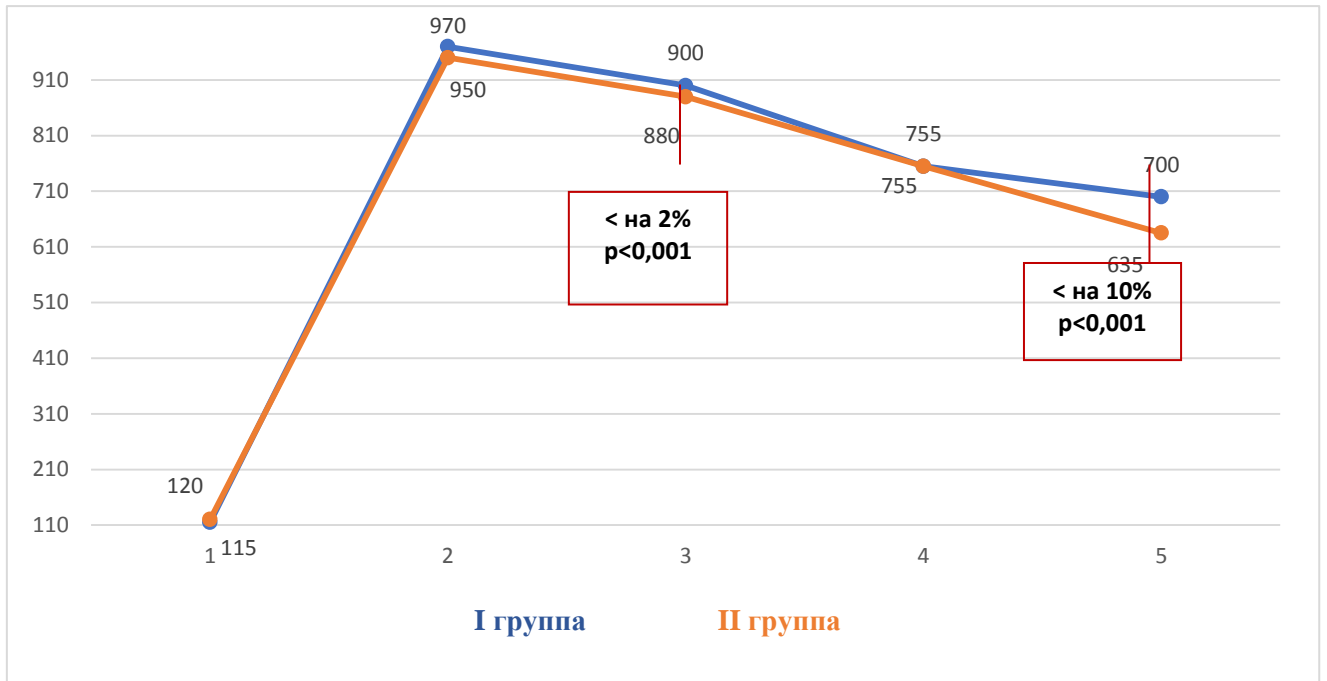


Рисунок 31 – Динамика изменений ДБХ у пациентов I и II групп

По данным УЗДС артерий нижних конечностей через 3 месяца у 13 (32,5%) пациентов контрольной группы и у 7 (17,5%) пациентов опытной группы отмечается гиперплазия интимы в зоне реконструкции с развитием рестеноза (>30% стеноза) в зоне артериальной реконструкции ($p < 0,05$). Через 6 месяцев прогрессирование атеросклеротического процесса наблюдается у 10 (25%) пациентов опытной и у 15 (37,5%) контрольной групп ($p = 0,04$), через 12 месяцев – у 18 (45%) пациентов опытной и у 26 (65%) контрольной групп ($p = 0,04$). Необходимости в повторных вмешательствах не возникло, кровообращение в артериях нижних конечностей было компенсировано. Через 3 месяца после вмешательств был выявлен тромбоз ранее реконструированной зоны у 1 (2,5%) пациента контрольной группы. Через 6 месяцев тромбоз зоны реконструкции выявлен у 2 (5%) пациентов контрольной группы, через 12 месяцев у 5 (12,5%) пациентов. Проприодимость зоны реконструкции у пациентов основной группы составила 100%. Отношение рисков и отношение шансов развития рестенозов и тромбозов представлены в Таблицах 11,12,13.

Таблица 11 – Отношение шансов развития рестенозов и тромбозов через 3 месяца после эндоваскулярного вмешательства

Показатель	I группа	II группа	ОШ (95%ДИ)	ОР (95% ДИ)	p
Рестеноз, n(%)	7 (17,5)	13 (32,5)	0,441 (0,154-1,259)	0,636 (0,336-1,206)	<0,05
Тромбоз, n (%)	0 (0)	1 (2,5)	-	-	1

Таблица 12 – Отношение шансов развития рестенозов и тромбозов через 6 месяцев после эндоваскулярного вмешательства

Показатель	I группа	II группа	ОШ (95%ДИ)	ОР (95% ДИ)	p
Рестеноз, n(%)	10 (25)	15 (37,5)	0,556 (0,213-1,451)	0,733 (0,429-1,255)	0,04
Тромбоз, n (%)	0 (0)	2 (5)	-	-	0,494

Таблица 13 – Отношение шансов развития рестенозов и тромбозов через 3 месяца после эндоваскулярного вмешательства

Показатель	I группа	II группа	ОШ (95%ДИ)	ОР (95% ДИ)	p
Рестеноз, n(%)	18 (45)	26 (65)	0,441 (0,179-1,084)	0,692 (0,459-1,044)	0,04
Тромбоз, n (%)	0 (0)	5 (12,5)	-	-	0,05

3.2. Значение эффективности антиагрегантной терапии у пациентов с перемежающейся хромотой (III - IV группы)

3.2.1. Результаты пациентов III группы

В III группу вошло 40 пациентов с IIa стадией заболевания по классификации Фонтейна-Покровского (Таблица 14). Средний возраст пациентов составил 68 (63,25-72) лет. У 5 % пациентов было визуализировано поражение общей подвздошной артерии, у 17,5 % – наружной подвздошной артерией, у 5% – общей бедренной артерией и у 72,5% – собственной бедренной артерии (Рисунок 32).

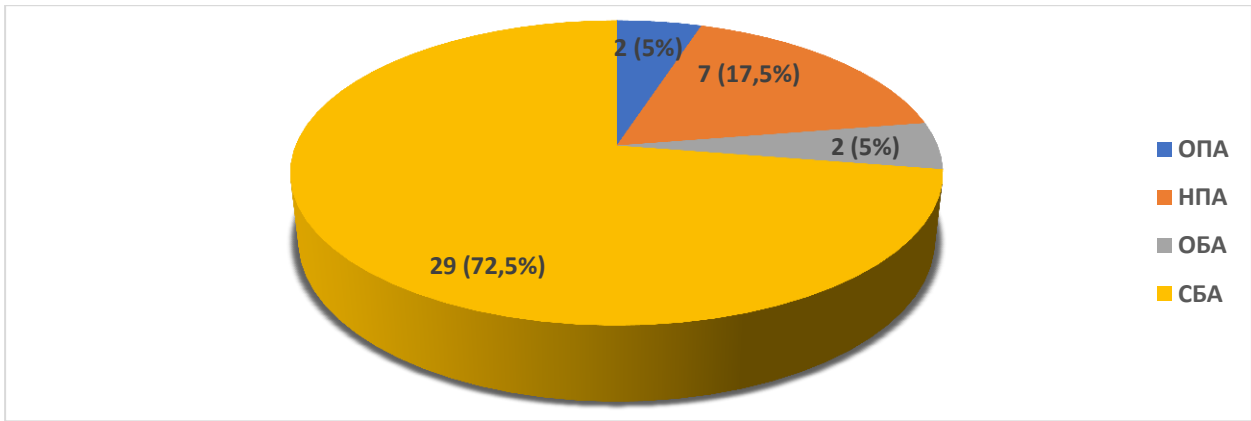
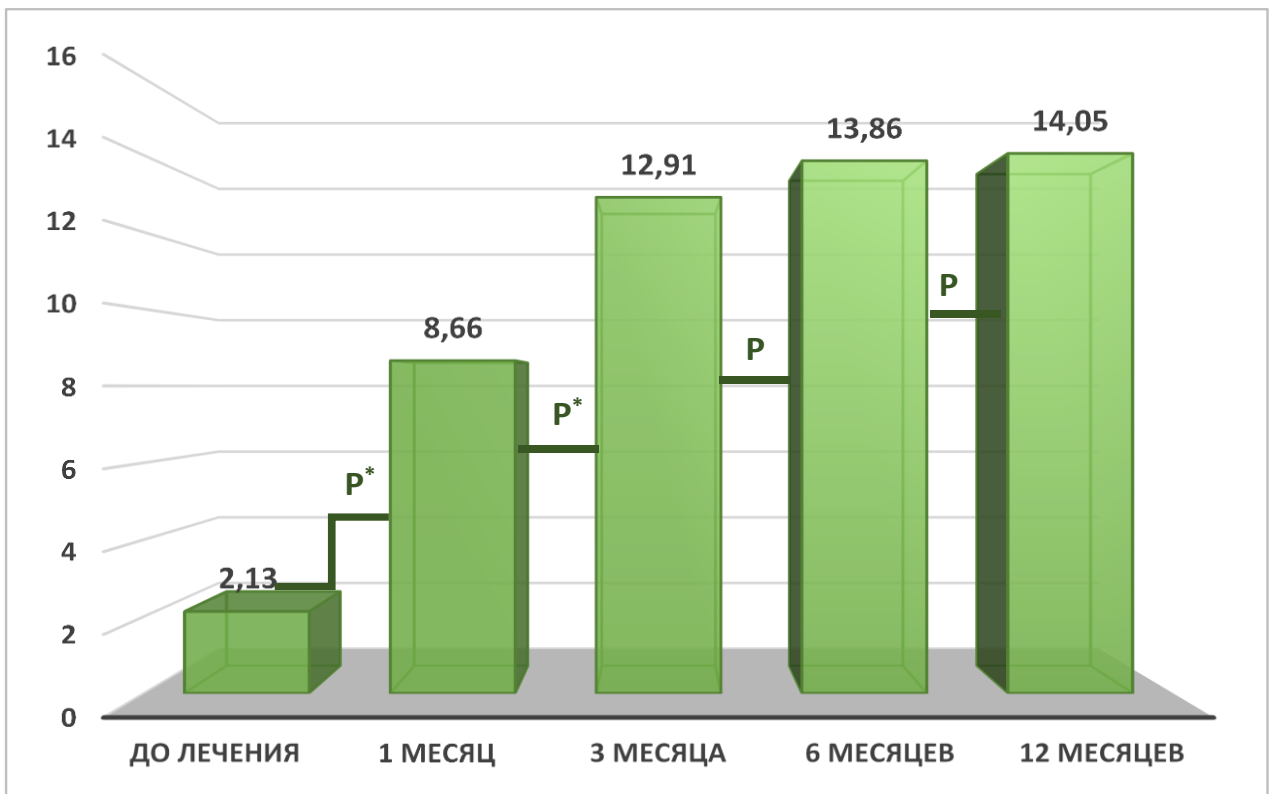


Рисунок 32 – Уровни поражения артерий нижних конечностей во в III группе

В ходе исследования было показано статистически значимое увеличение уровня eNOS с 2,13 (0,91 -5,2) нг/мл до 8,66 (7,34-12,09) нг/мл к 1 месяцу и до 12,91 (11,23-14,57) нг/мл к 3 месяцу от начала лечения ($p < 0,05$). Через 6 месяцев (13,86 (14,42-16,25) нг/мл) и через 12 месяцев (14,05 (12,5-17,05) нг/мл) уровень eNOS статистически значимо не изменился ($p > 0,05$) (Рисунок 33).



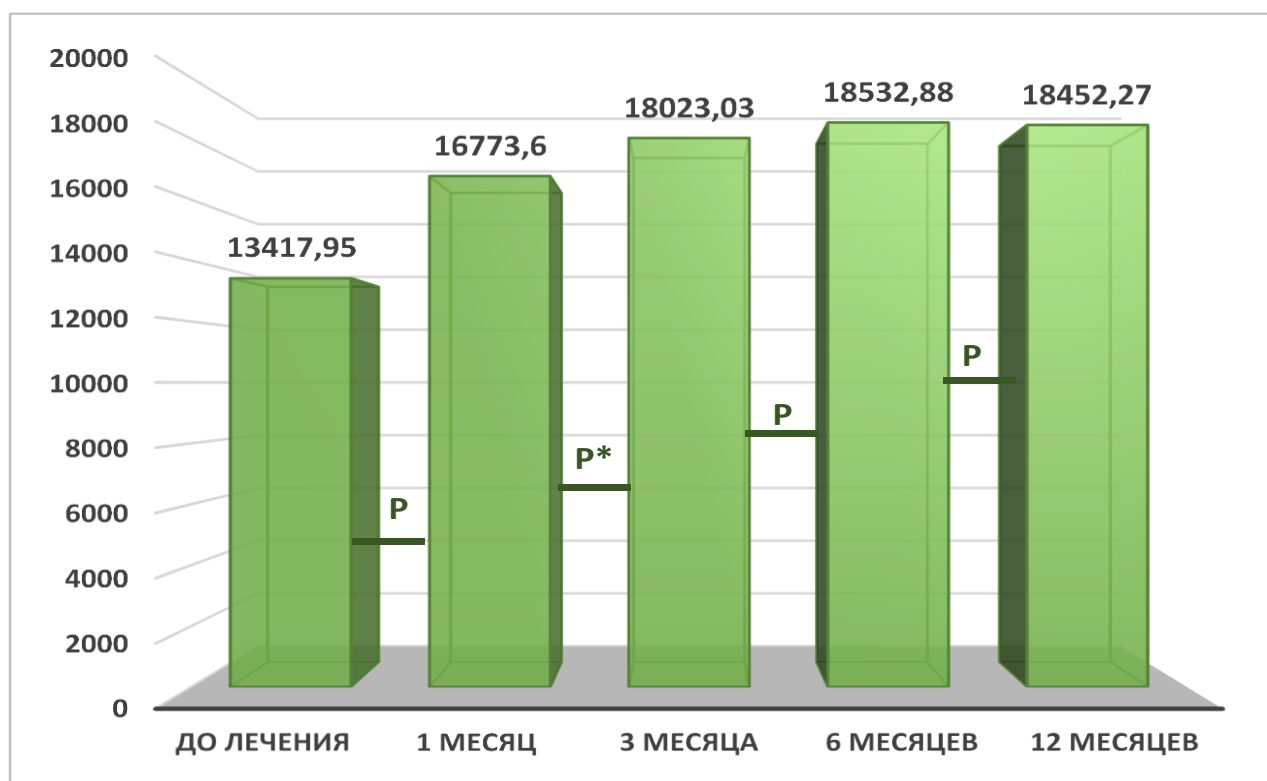
Примечание: p^* – значимое отличие показателя между визитами ($p < 0,05$)

Рисунок 33 – Динамика эндотелиальной синтазы оксида азота в III группе

Таблица 14 – Значения исследуемых показателей у пациентов III группы

Показатель	V0 [исх.]	V1 [1 мес.]	V3 [3 мес.]	V6 [6 мес.]	V12 [12 мес.]	p
eNOS, нг/мл	2,13 [0,91-5,2]	8,66 [7,34-12,09]	12,91 [11,23-14,57]	13,86 [12,42-16,25]	14,05 [12,5-17,05]	p0-1=0,047; p1-3<0,001 p3-6=0,562; p6-12=1
IL-6, нг/мл	3,2 [2,6-4,1]	2,8 [2,23-3,4]	2,4 [2-2,95]	2,15 [1,73-2,88]	2,2 [1,93-2,95]	p0-1=0,008; p1-3<0,001 p3-6=0,66; p6-12=1
ET-1, нг/мл	2,4 [2,2-2,78]	2 [1,8-2,38]	1,75 [1,6-2]	1,7 [1,5-1,9]	1,75 [1,5-2]	p0-1=0,004; p1-3=0,03 p3-6=0,089; p6-12=1
PG2, нг/мл	13417,95 [11673,49-15272,46]	16773,6 [14514,19-18840,1]	18023,03 [16469,79-20423,91]	18532,88 [17458,85-20905,71]	18452,27 [17567,31-20780,05]	p0-1=0,072; p1-3 <0,001 p3-6=0,237; p6-12=1
ОХ, ммоль/л	5,59±0,43 [5,45-5,73]	4,86±0,31 [4,76-4,96]	4,61±0,27 [4,52-4,7]	4,65±0,41 [4,52-4,79]	4,66±0,41 [4,53-4,79]	p0-1=0,013; p1-3 <0,001 p3-6=1; p6-12=1
ТГ, ммоль/л	1,93 [1,84-2,12]	1,8 [1,74-1,88]	1,73 [1,69-1,76]	1,71 [1,66-1,75]	1,7 [1,64-1,77]	p0-1=0,001; p1-3=0,001 p3-6=1; p6-12=1
ЛПНП, ммоль/л	3,55 [3,17-3,78]	3,02 [2,88-3,12]	2,84 [2,74-2,95]	2,78 [2,69-2,84]	2,78 [2,71-2,84]	p0-1=0,003; p1-3=0,004 p3-6=1; p6-12=1
ЛПВП, ммоль/л	0,94 [0,84-1]	1,06 [0,98-1,15]	1,15 [1,08-1,23]	1,17 [1,09-1,23]	1,17 [1,05-1,21]	p0-1<0,001; p1-3<0,001 p3-6=1; p6-12=1
ЛПИ	0,6 [0,6-0,675]	0,7 [0,7-0,7]	0,7 [0,7-0,7]	0,7 [0,7-0,7]	0,7 [0,6-0,7]	p0-1<0,001; p1-3=0,771 p3-6=1; p6-12=0,771
ДБХ, м	217,5 [200-250]	450 [436,25-487,5]	455 [450-507,5]	440 [430-487,5]	425 [410-465]	p0-1<0,001; p1-3=0,03 p3-6=0,013; p6-12=0,024

При анализе уровня PG2 прослеживается тенденция к увеличению значения показателя через 3 месяца (18023,03 (16469,79 -20423,91) нг/мл), 6 месяцев (18532,88 (17458,85 -20905,71) нг/мл) и 12 месяцев (18452,27 (17567,31 -20780,05) нг/мл) относительно данных полученных перед началом лечения (13417,95 (11673,49 -15272,46) нг/мл) ($p < 0,001$). Статистически значимых различий ($p > 0,05$) при последовательном сравнении показателей 6 и 12 месяцев выявлено не было (Рисунок 34).

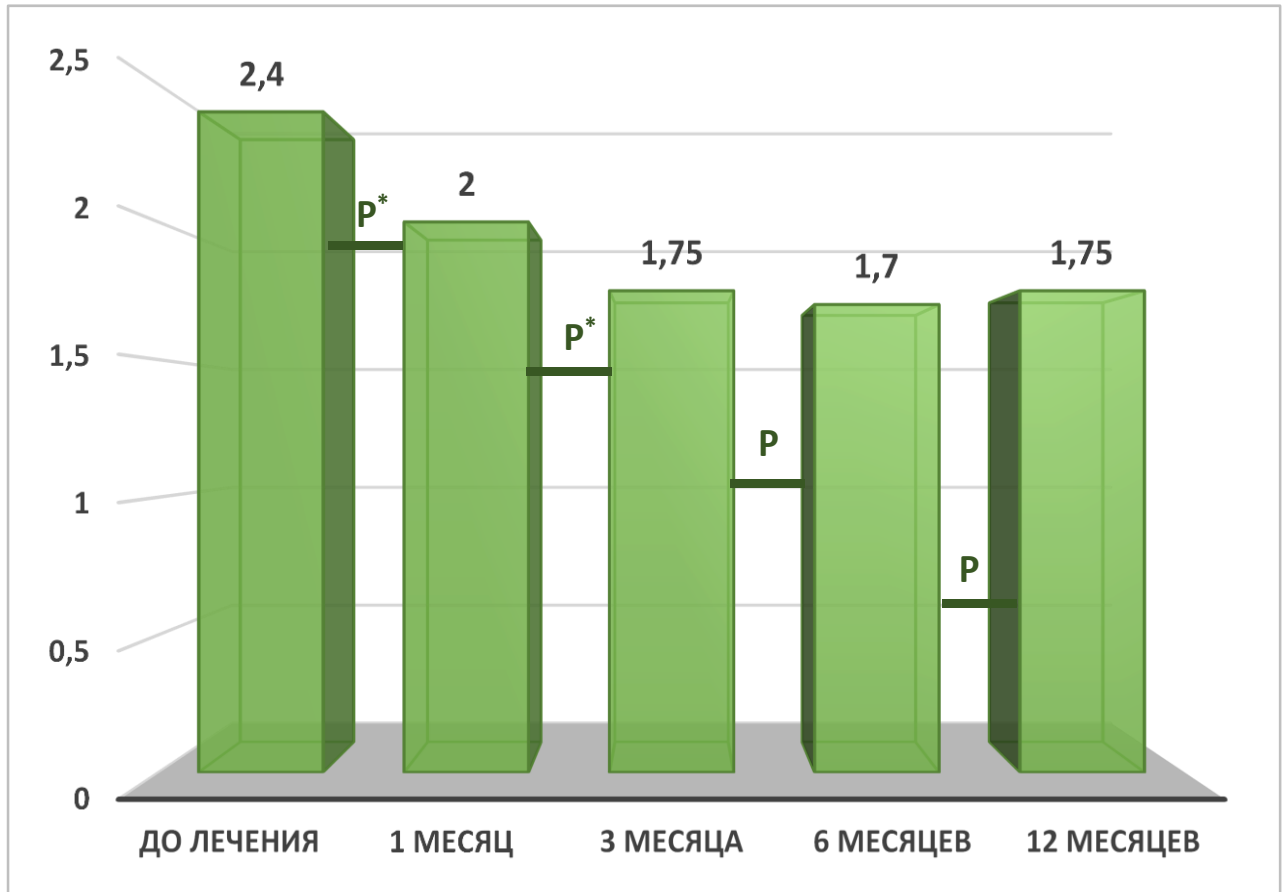


Примечание: p^* – значимое отличие показателя между визитами ($p < 0,05$)

Рисунок 34 – Динамика простациклина в III группе

Было отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня ET -1 через 1 месяц (2 (1,8 -2,38) нг/мл) и через 3 месяца (1,75 (1,6 -2) нг/мл) относительно исходных показателей (2,4 (2,2 -2,78) нг/мл). При анализе 6 месяцев (1,7 (1,5-1,9) нг/мл) и 12 месяцев (1,75 (1,5 -2) нг/мл) статистически значимого понижения уровня ET-1 не было зафиксировано ($p > 0,05$), что может быть связано с отменой цилостазола через 3 месяца терапии (Рисунок 35).

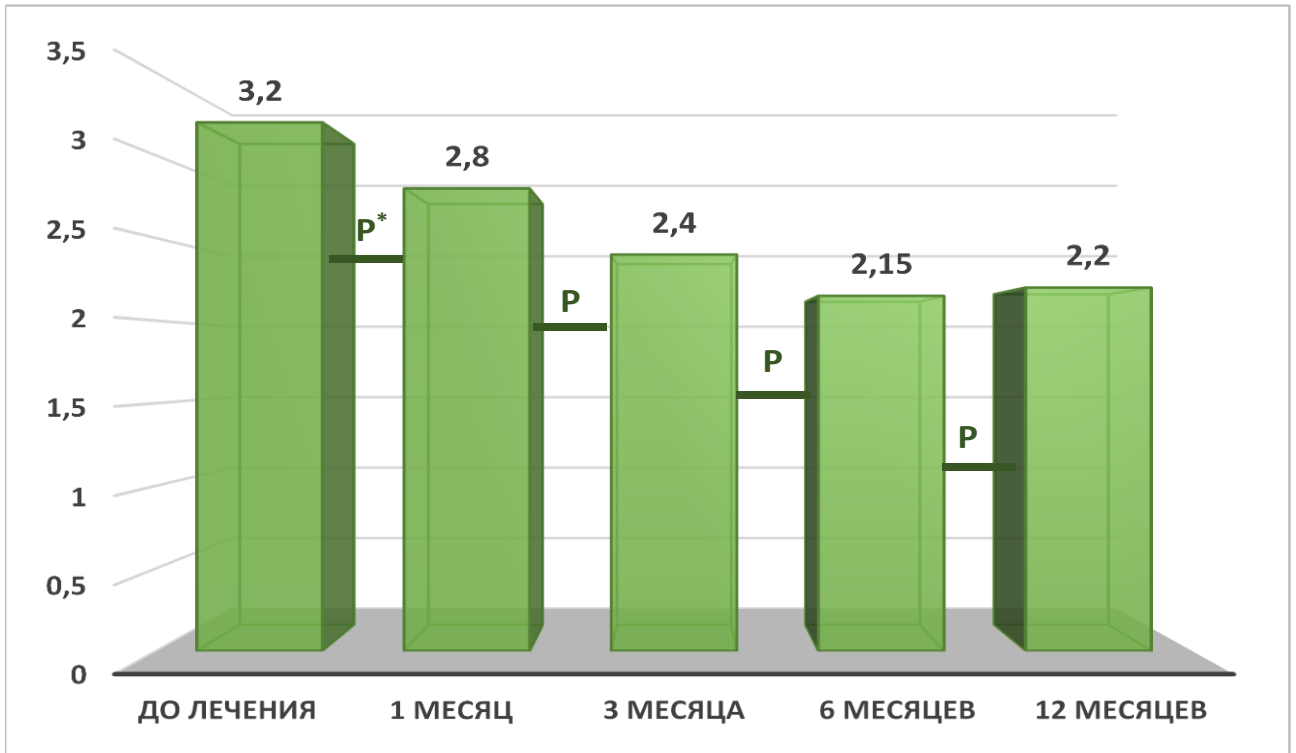
Исходя из полученных данных, мы можем сделать вывод о рациональности продления терапии цилостазолом (более 3 месяцев) с целью коррекции маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с ПХ.



Примечание: p* – значимое отличие показателя между визитами ($p < 0,05$)

Рисунок 35 – Динамика эндотелина-1 в III группе

При сравнении уровня IL-6 (Рисунок 36) было получено статистически достоверное ($p = 0,008$) снижение показателей через 1 месяц на фоне использования цилостазола (2,8 (2,23 -3,4) нг/мл) по сравнению с доклиническими показателями (3,2 (2,6 -4,) нг/мл). Статистически достоверных отличий через 3 месяца (2,4 (2 -2,95) нг/мл), 6 месяцев (2,15 (1,73 -2,88) нг/мл) и 12 месяцев (2,2 (1,93 -2,95) нг/мл) при сравнении уровня IL-6 выявлено не было ($p > 0,05$), что также может быть связано с ранней отменой препарата цилостазол.



Примечание: p* – значимое отличие показателя между визитами ($p < 0,05$)

Рисунок 36 – Динамика интерлейкина-6 в III группе

В ходе исследования было выявлено статистически значимое снижение уровня ОХ, ТГ, ЛПНП и повышение уровня ЛПВП (Рисунок 37) через 1 и 3 месяца после начала терапии цилостазолом ($p < 0,05$). В дальнейшем не было зафиксировано значимого снижения показателей липидного спектра ($p > 0,05$).

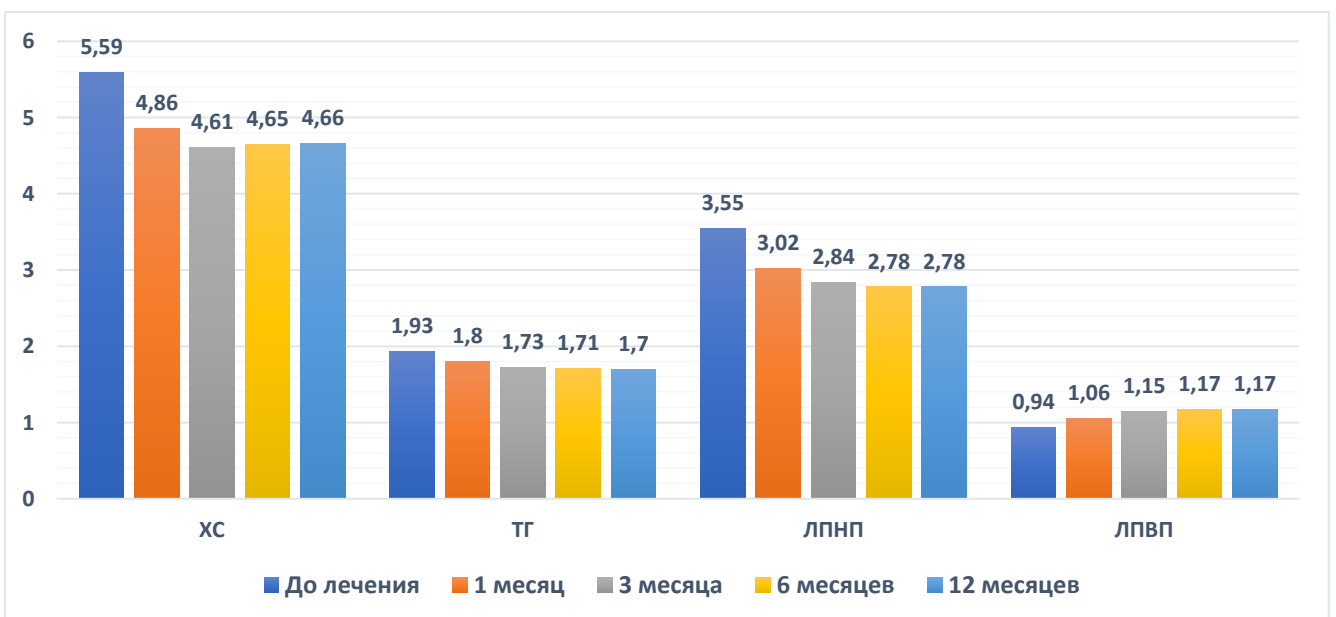


Рисунок 37 – Динамика липидного спектра в III группе

При оценке показателей тредмил-теста отмечен статистически значимый ($p < 0,001$) прирост безболевого пройденного расстояния через 1 месяц – 217,5 (200-250) м от начала терапии относительно данных контрольной группы – 450 (436,25-487,5) м (Рисунок 38). Через 3 месяца – 455 (450-507,5) м на фоне приема цилостазола показатель ДБХ статистически значимо ($p < 0,05$) возрос относительно 1 месяца. Через 6 месяцев – 440 (430-487,5) м и 12 месяцев – 425 (410-465) м визуализировалось значимое ($p < 0,05$) понижение ДБХ, что может указывать на прогрессирование атеросклеротического процесса и целесообразность повторения курса терапии 1 раз в 6 месяцев.

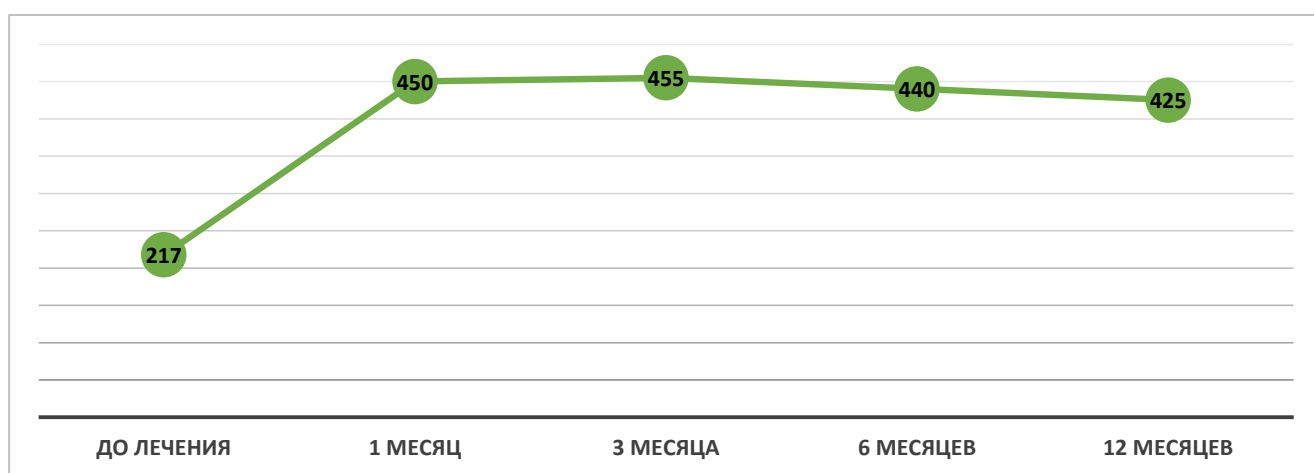


Рисунок 38 – Динамика ДБХ в III группе

По результатам УЗДГ было зафиксировано достоверно значимое повышение показателя лодыжечно-плечевого индекса через 1 месяцев (0,7 (0,-0,7)) терапией цилостазолом относительно исходных данных (0,6 (0,6-0,675)) ($p < 0,001$). Через 3,6 и 12 месяцев показатель ЛПИ не отличался от данных 1 месяца (Рисунок 39).

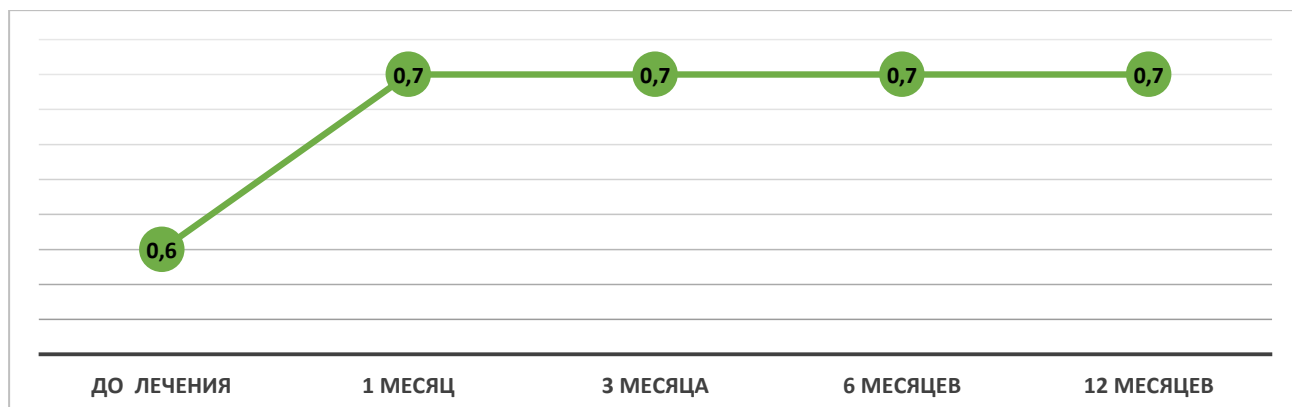


Рисунок 39 – Динамика лодыжечно-плечевого индекса в III группе

3.2.2. Результаты пациентов IV группы

Таблица 15 – Значения исследуемых показателей у пациентов IV группы

Показатель	V0 [исх.]	V1 [1 мес.]	V3 [3 мес.]	V6 [6 мес.]	V12 [12 мес.]	p
eNOS, нг/мл	4,48 [2,45-8,57]	9,92 [6,09-14,5]	11,62 [8,63-16,73]	11,76 [8,32-18,43]	12,23 [8,98-18,86]	p0-1=0,001; p1-3=0,019 p3-6=1; p6-12=1
IL-6, нг/мл	4 [3,03-5,15]	3,65 [2,65-4,7]	3,6 [2,55-4,5]	3,45 [2,73-4,4]	3,3 [2,6-4,2]	p0-1=0,001; p1-3=0,403 p3-6=0,284; p6-12=1
ET-1, нг/мл	2,2 [2,13-2,6]	2 [1,83-2,3]	1,9 [1,8-2,25]	1,85 [1,6-2,1]	1,9 [1,63-2,08]	p0-1<0,001; p1-3=0,237 p3-6=0,284; p6-12=1
PG2, нг/мл	14793,62 [12845,59-16758,99]	16645,43 [14441,66-18749,25]	17708,01 [15316,24-19687,93]	17592,5 [15542,56-19721,52]	17013,05 [15090,1-19517,58]	p0-1<0,001; p1-3 <0,001 p3-6=0,001; p6-12=1
ОХ, ммоль/л	5,71±0,48 [5,56-5,87]	5,42±0,4 [5,29-5,55]	5,22±0,36 [5,11-5,34]	5,12±0,35 [5,01-5,23]	5,08±0,32 [4,97-5,18]	p0-1=0,019; p1-3=0,005 p3-6=0,403; p6-12=1
ТГ, ммоль/л	1,91 [1,79-2]	1,85 [1,74-1,93]	1,77 [1,69-1,87]	1,74 [1,68-1,84]	1,77 [1,68-1,82]	p0-1=0,002; p1-3=0,019 p3-6=1; p6-12=1
ЛПНП, ммоль/л	3,55 [3,26-3,75]	3,39 [3,03-3,64]	3,2 [2,94-3,46]	3,21 [2,97-3,51]	3,21 [2,86-3,5]	p0-1=0,147; p1-3<0,001 p3-6=1; p6-12=1
ЛПВП, ммоль/л	0,93 [0,85-1]	0,98 [0,92-1,08]	1,06 [0,97-1,12]	1 [0,93-1,07]	0,95 [0,9-1,02]	p0-1<0,001; p1-3=0,008 p3-6=0,021; p6-12=0,001
ЛПИ	0,6 [0,6-0,6]	0,6 [0,6-0,6]	0,6 [0,6-0,6]	0,6 [0,6-0,6]	0,6 [0,5-0,6]	p0-1<0,001; p1-3<0,001 p3-6<0,001; p6-12=0,403
ДБХ, м	250 [230-280]	250 [242,5-280]	250 [250-277,5]	235 [220-250]	210 [190-220]	p0-1=0,439; p1-3=1 p3-6<0,001; p6-12=0,033

В IV группу вошло 40 пациентов с Pa стадией заболевания по классификации Фонтейна-Покровского (Таблица 15). Средний возраст пациентов составил 67,5 (61,5-73) лет. Всем пациентам было рекомендовано лечение в соответствии с Национальными рекомендациями по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей.

У 5 % пациентов было визуализировано поражение общей подвздошной артерии, у 17,5 % – наружной подвздошной артерией, у 5% – общей бедренной артерией и у 72,5% – собственной бедренной артерии (Рисунок 40).

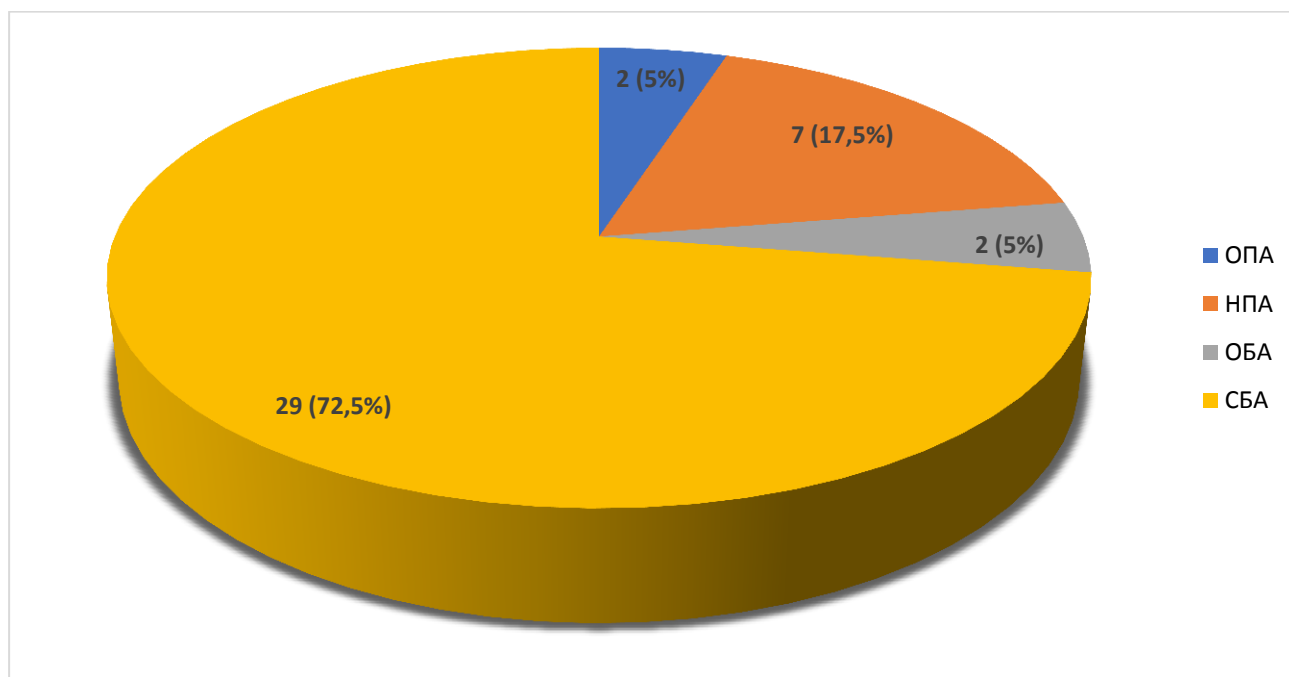
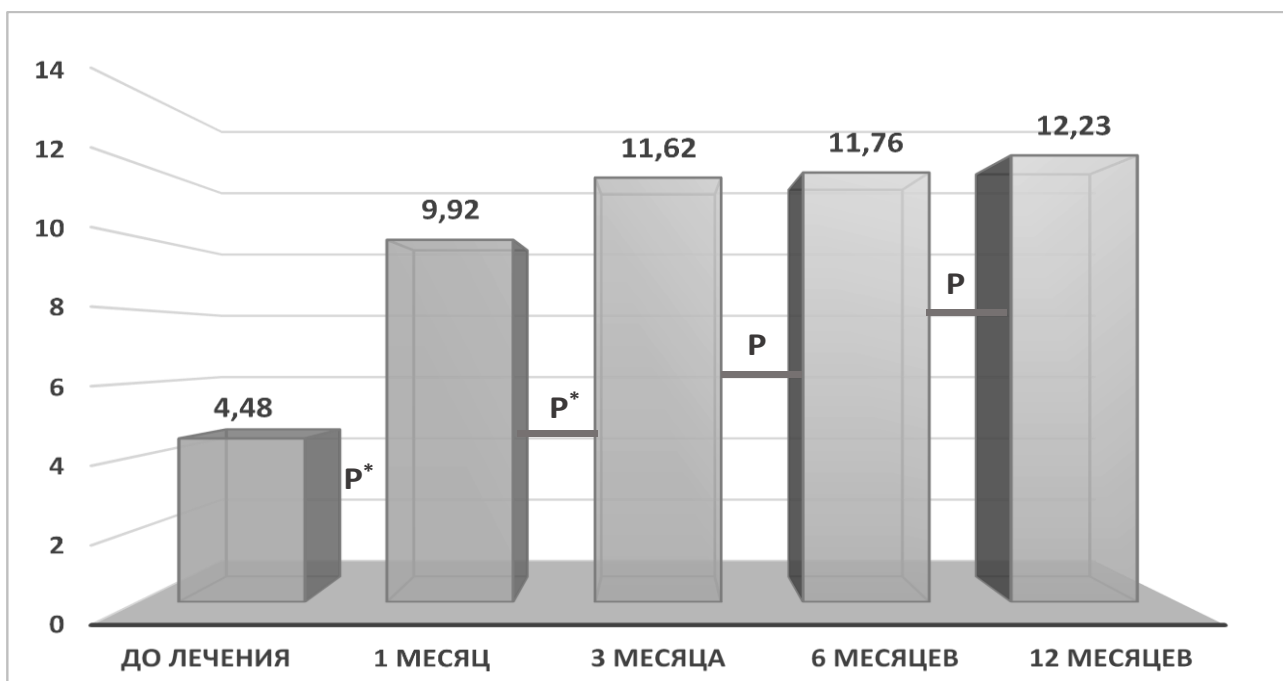


Рисунок 40 – Уровни поражения артерий нижних конечностей в IV группе

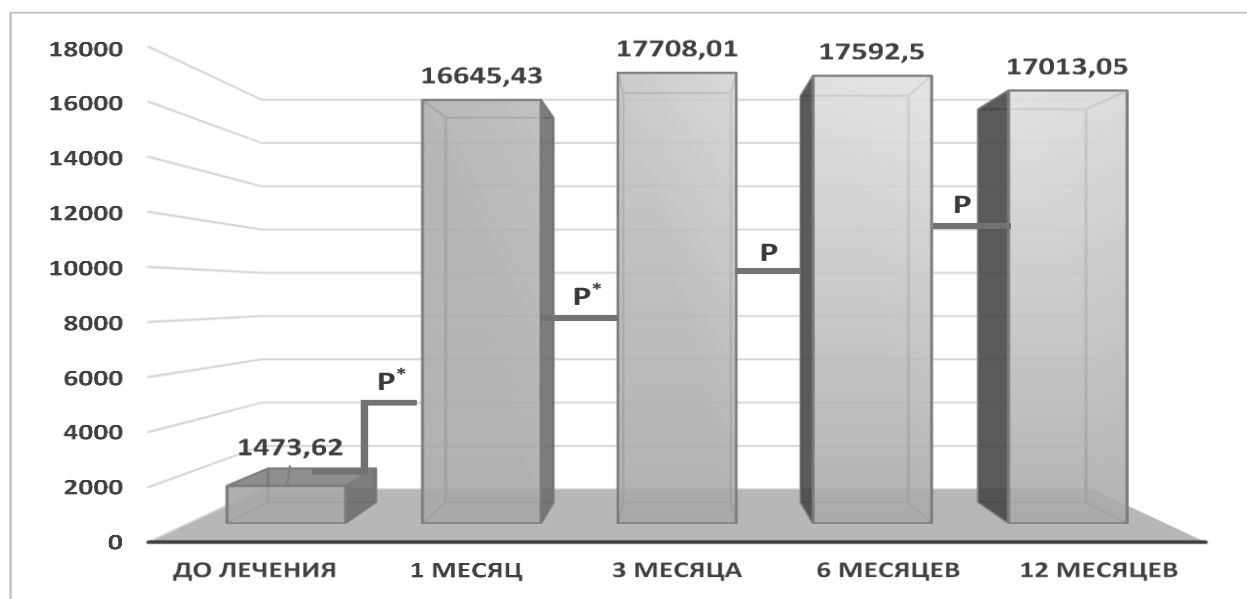
Уровень eNOS статистически значимо ($p < 0,05$) возрастал через 1 месяц (9,92 (6,09-14,5) нг/мл) и 3 месяца (11,62 (8,63-16,73) нг/мл) относительно исходного показателя (4,48 (2,45-8,57) нг/мл). Через 6 месяцев (11,76 (8,32-18,43) нг/мл) и 12 месяцев (12,23 (8,98-18,86) нг/мл) статистически значимого прироста не было выявлено ($p > 0,05$) (Рисунок 41).



Примечание: p* – значимое отличие показателя между визитами ($p < 0,05$)

Рисунок 41 – Динамика эндотелиальной синтазы оксида азота в IV группе

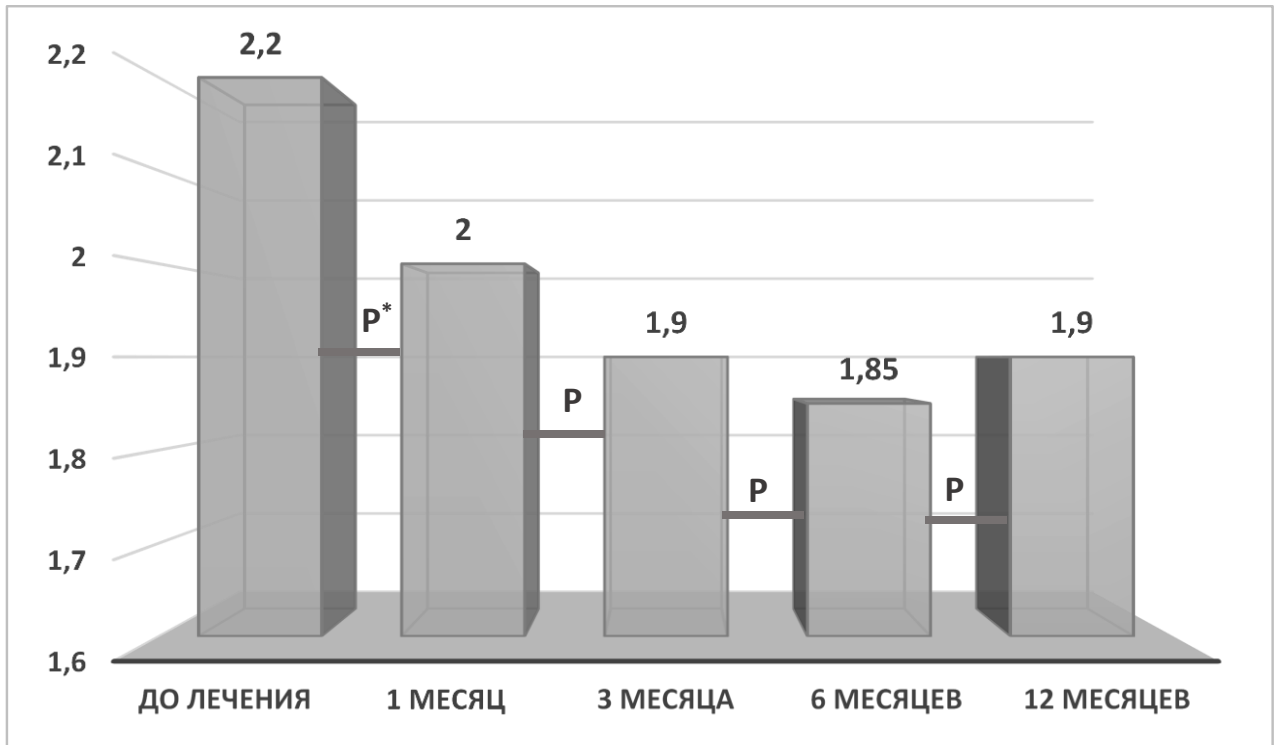
Содержание PG2 на момент включения в исследование составило 14793,62 (12845,59-16758,99) нг/мл. По результатам исследования значительно увеличивается уровень PG2 через 1 месяц (16645,43 (14441,66-18749,25) нг/мл) и через 3 месяца (17708,01 (15316,24-19687,93) нг/мл) терапии ($p = 0,001$). Статистически значимого прироста к 6 месяцу (17592,5 (15542,56-19721,52) нг/мл) и 12 месяцу (17013,05 (15090,1-19517,58) нг/мл) выявлено не было ($p > 0,05$) (Рисунок 42).



Примечание: p* – значимое отличие показателя между визитами ($p < 0,05$)

Рисунок 42 – Динамика простациклина в IV группе

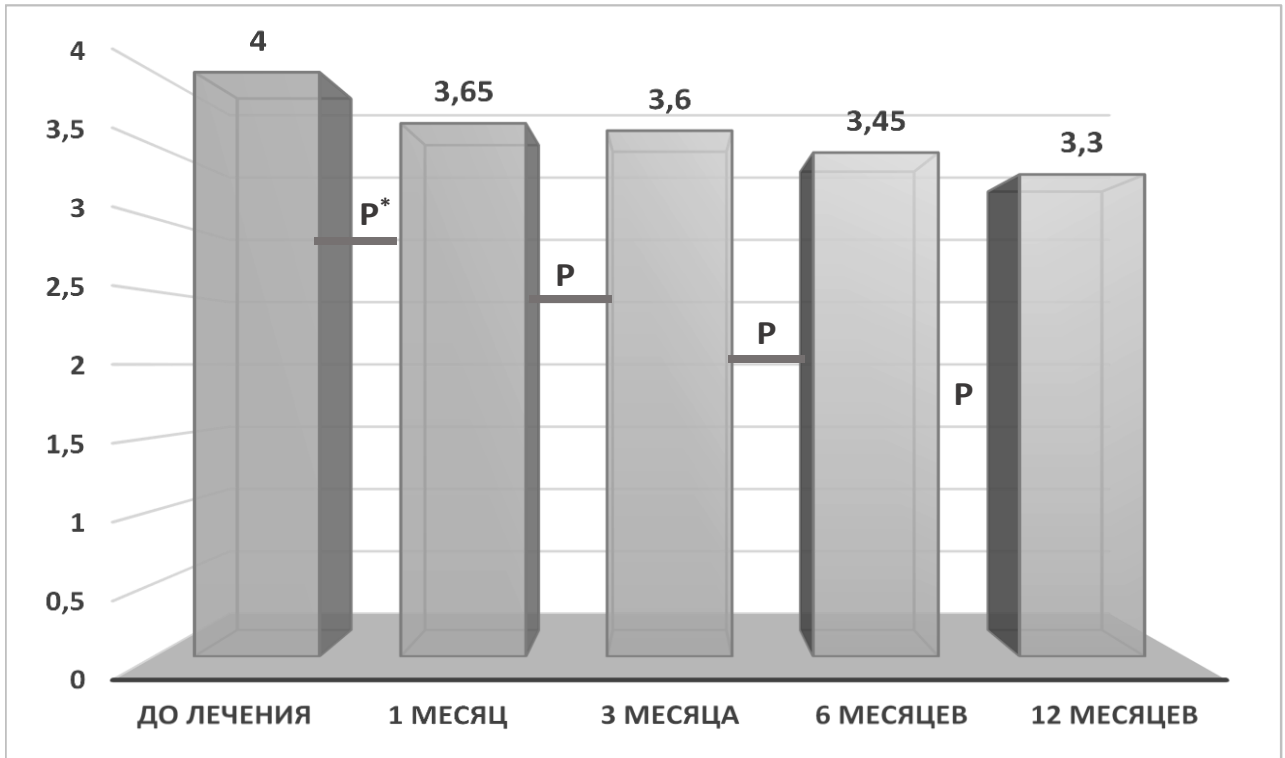
При анализе уровня ЕТ-1 было отмечено значимое снижение показателя ($p < 0,05$) к 1 месяцу (2 (1,83-2,3) нг/мл) относительно доклинических данных (2,2 (2,13-2,6) нг/мл) (Рисунок 43). Через 3 месяца (1,9 (1,8-2,25) нг/мл), 6 месяцев (1,85 (1,6-2,1) нг/мл) отмечалось незначительное снижение показателя ЕТ-1 ($p > 0,05$). К 12 месяцу уровень ЕТ-1 незначительно вырос до 1,9 (1,63-2,08) нг/мл относительно данных 6 месяцев ($p > 0,05$).



Примечание: p^* – значимое отличие показателя между визитами ($p < 0,05$)

Рисунок 43 – Динамика эндотелина-1 в IV группе

По результатам исследования было зафиксировано достоверное снижение ($p < 0,05$) уровня IL-6 через 1 месяц (3,65 (2,65-4,7) нг/мл) относительно данных, полученных до включения в исследование (4 (3,03-5,15) нг/мл). В дальнейшем через 3 месяца (3,6 (2,55-4,5) нг/мл), через 6 месяцев (3,45 (2,73-4,4) нг/мл) и 12 месяцев (3,3 (2,6-4,2) нг/мл) статистически значимого ($p > 0,05$) снижения уровня IL-6 зафиксировано не было (Рисунок 44).



Примечание: p* – значимое отличие показателя между визитами ($p < 0,05$)

Рисунок 44 – Динамика интерлейкина-6 в IV группе

При анализе липидного спектра достоверно снижение ($p < 0,05$) уровня ХС, ТГ, ЛПНП и повышение уровня ЛПВП зафиксировано только через 1 и 3 месяца от начала лечения (Рисунок 45).

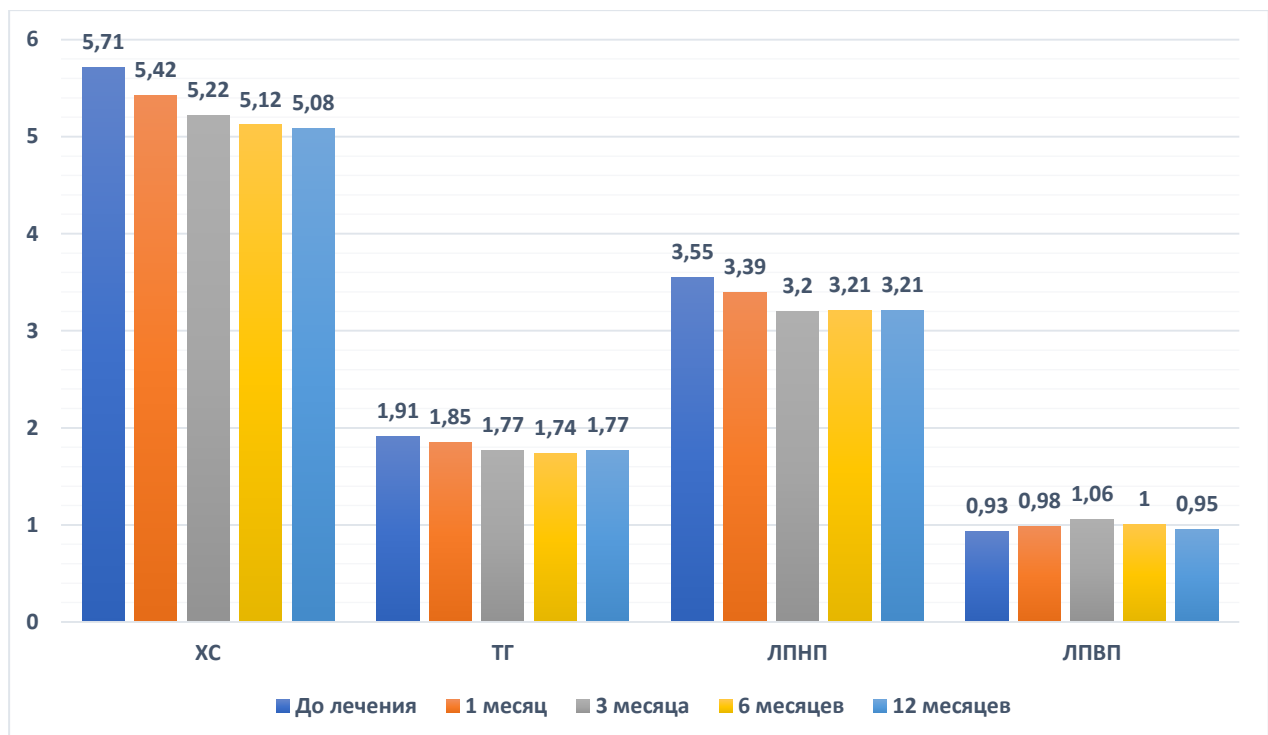


Рисунок 45 – Динамика липидного спектра в IV группе

Согласно данным тредмил теста дистанция безболевого ходьбы не изменилась ни через 1 месяц, ни через 3 месяца от начала лечения (Рисунок 46). Через 6 и 12 месяцев отмечалось статистически значимое снижение показателя дистанции безболевого ходьбы ($p < 0,05$).

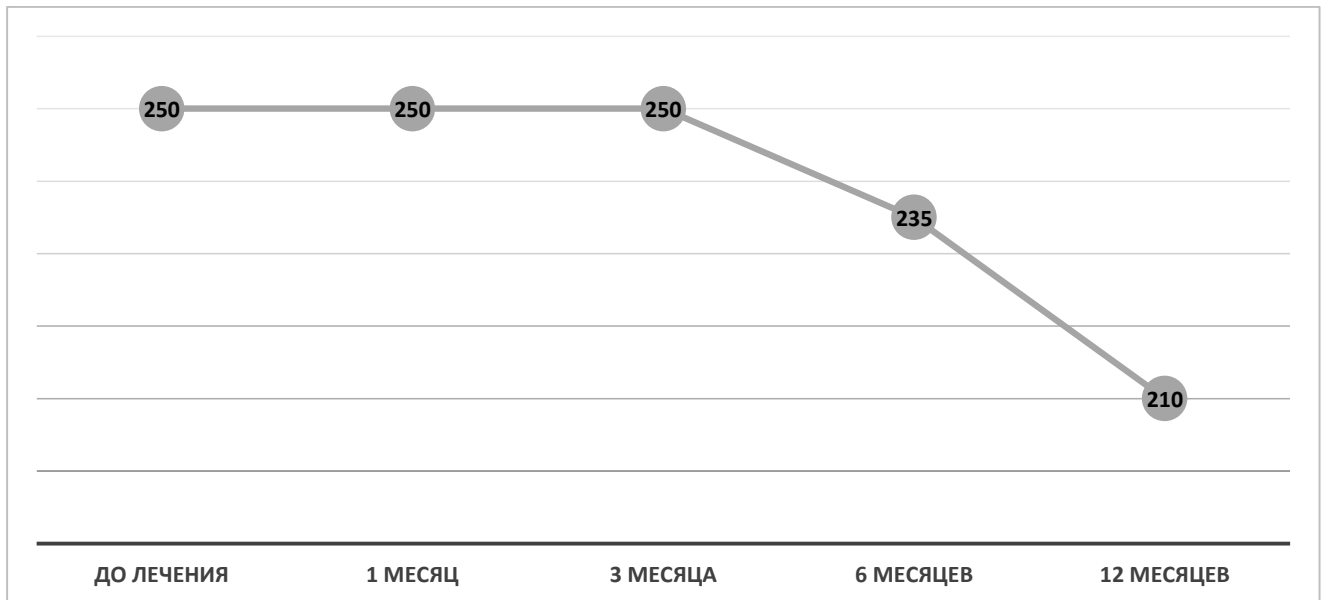


Рисунок 46 – Динамика лодыжечно-плечевого индекса в IV группе

По данным УЗДГ (Рисунок 47) показатель лодыжечно-плечевого индекса на всем протяжении исследования составлял 0,6 (0,6-0,6) и статистически значимо не изменялся ($p > 0,05$).

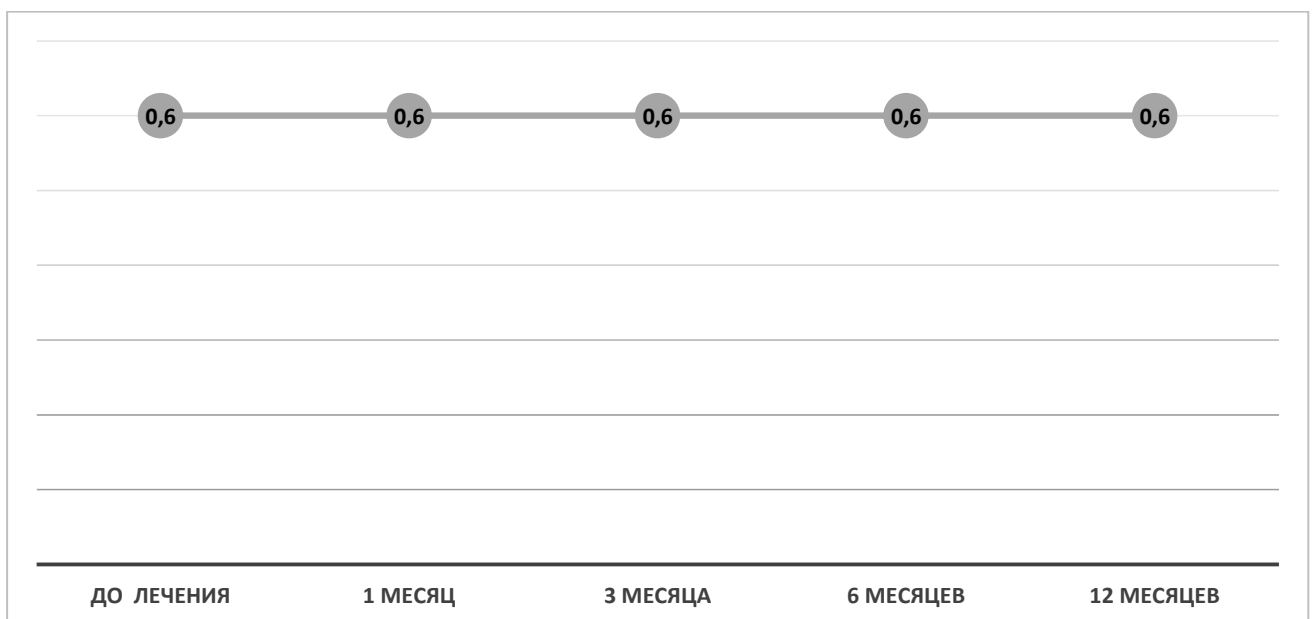


Рисунок 47 – Динамика лодыжечно-плечевого индекса в IV группе

3.2.3. Межгрупповой анализ полученных результатов консервативных групп и их обсуждение

Таблица 16 – Сравнение исследуемых показателей между III и IV группами

Показатели	Группы	V0 [исх.]	V1 [1 мес.]	V3 [3 мес.]	V6 [6 мес.]	V12 [12 мес.]
eNOS, нг/мл	I	2,13 [0,91-5,2]	8,66 [7,34-12,09]	12,91 [11,23-14,57]	13,86 [12,42-16,25]	14,05 [12,5-17,05]
	II	4,48 [2,45-8,57]	9,92 [6,09-14,5]	11,62 [8,63-16,73]	11,76 [8,32-18,43]	12,23 [8,98-18,86]
p		0,022	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
PG2, нг/мл	I	13417,95 [11673,49-15272,46]	16773,6 [14514,19-18840,1]	18023,03 [16469,79-20423,91]	18532,88 [17458,85-20905,71]	18452,27 [17567,31-20780,05]
	II	14793,62 [12845,59-16758,99]	16645,43 [14441,66-18749,25]	17708,01 [15316,24-19687,93]	17592,5 [15542,56-19721,52]	17013,05 [15090,1-19517,58]
p		0,119	0,772	0,05	0,007	0,003
ET-1, нг/мл	I	2,4 [2,2-2,78]	2 [1,8-2,38]	1,75 [1,6-2]	1,7 [1,5-1,9]	1,75 [1,5-2]
	II	2,2 [2,13-2,6]	2 [1,83-2,3]	1,9 [1,8-2,25]	1,85 [1,6-2,1]	1,9 [1,63-2,08]
p		0,031	0,809	0,192	0,193	0,125
IL-6, нг/мл	I	3,2 [2,6-4,1]	2,8 [2,23-3,4]	2,4 [2-2,95]	2,15 [1,73-2,88]	2,2 [1,93-2,95]
	II	4 [3,03-5,15]	3,65 [2,65-4,7]	3,6 [2,55-4,5]	3,45 [2,73-4,4]	3,3 [2,6-4,2]
p		0,006	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ОХ, ммоль/л	I	5,59±0,43 [5,45-5,73]	4,86±0,31 [4,76-4,96]	4,61±0,27 [4,52-4,7]	4,65±0,41 [4,52-4,79]	4,66±0,41 [4,53-4,79]
	II	5,71±0,48 [5,56-5,87]	5,42±0,4 [5,29-5,55]	5,22±0,36 [5,11-5,34]	5,12±0,35 [5,01-5,23]	5,08±0,32 [4,97-5,18]
p		0,23	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ТГ, ммоль/л	I	1,93 [1,84-2,12]	1,8 [1,74-1,88]	1,73 [1,69-1,76]	1,71 [1,66-1,75]	1,7 [1,64-1,77]
	II	1,91 [1,79-2]	1,85 [1,74-1,93]	1,77 [1,69-1,87]	1,74 [1,68-1,84]	1,77 [1,68-1,82]
p		0,24	0,343	0,019	0,044	0,018
ЛПНП, ммоль/л	I	3,55 [3,17-3,78]	3,02 [2,88-3,12]	2,84 [2,74-2,95]	2,78 [2,69-2,84]	2,78 [2,71-2,84]
	II	3,55 [3,26-3,75]	3,39 [3,03-3,64]	3,2 [2,94-3,46]	3,21 [2,97-3,51]	3,21 [2,86-3,5]
p		0,881	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	I	0,94 [0,84-1]	1,06 [0,98-1,15]	1,15 [1,08-1,23]	1,17 [1,09-1,23]	1,17 [1,05-1,21]
	II	0,93 [0,85-1]	0,98 [0,92-1,08]	1,06 [0,97-1,12]	1 [0,93-1,07]	0,95 [0,9-1,02]
p		0,772	0,003	<0,001	<0,001	<0,001
ДБХ, м	I	217,5 [200-250]	450 [436,25-487,5]	455 [450-507,5]	440 [430-487,5]	425 [410-465]
	II	250 [230-280]	250 [242,5-280]	250 [250-277,5]	235 [220-250]	210 [190-220]
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ЛПИ	I	0,6 [0,6-0,675]	0,7 [0,7-0,7]	0,7 [0,7-0,7]	0,7 [0,7-0,7]	0,7 [0,6-0,7]
	II	0,6 [0,6-0,6]	0,6 [0,6-0,6]	0,6 [0,6-0,6]	0,6 [0,6-0,6]	0,6 [0,5-0,6]
p		0,639	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Цилостазол занимает ведущее значение в разделах фармакотерапии перемежающейся хромоты в международных и российских консенсусных документах по заболеваниям периферических артерий. Была показана его роль в увеличении дистанции безболевого ходьбы. В нашем исследовании мы продемонстрировали роль цилостазола в формировании функционального состояния эндотелия.

Межгрупповое сравнение III и IV групп представлено в Таблице 16.

При межгрупповом сравнении наблюдаются статистически достоверно более высокие показатели eNOS в III группе через 3, 6 и 12 месяцев ($p < 0,001$) относительно IV группы (Рисунок 48), несмотря на исходно низкие показатели и низкий уровень eNOS через 1 месяц после начала лечения. Данная тенденция объясняется пролонгированным действием цилостазола.

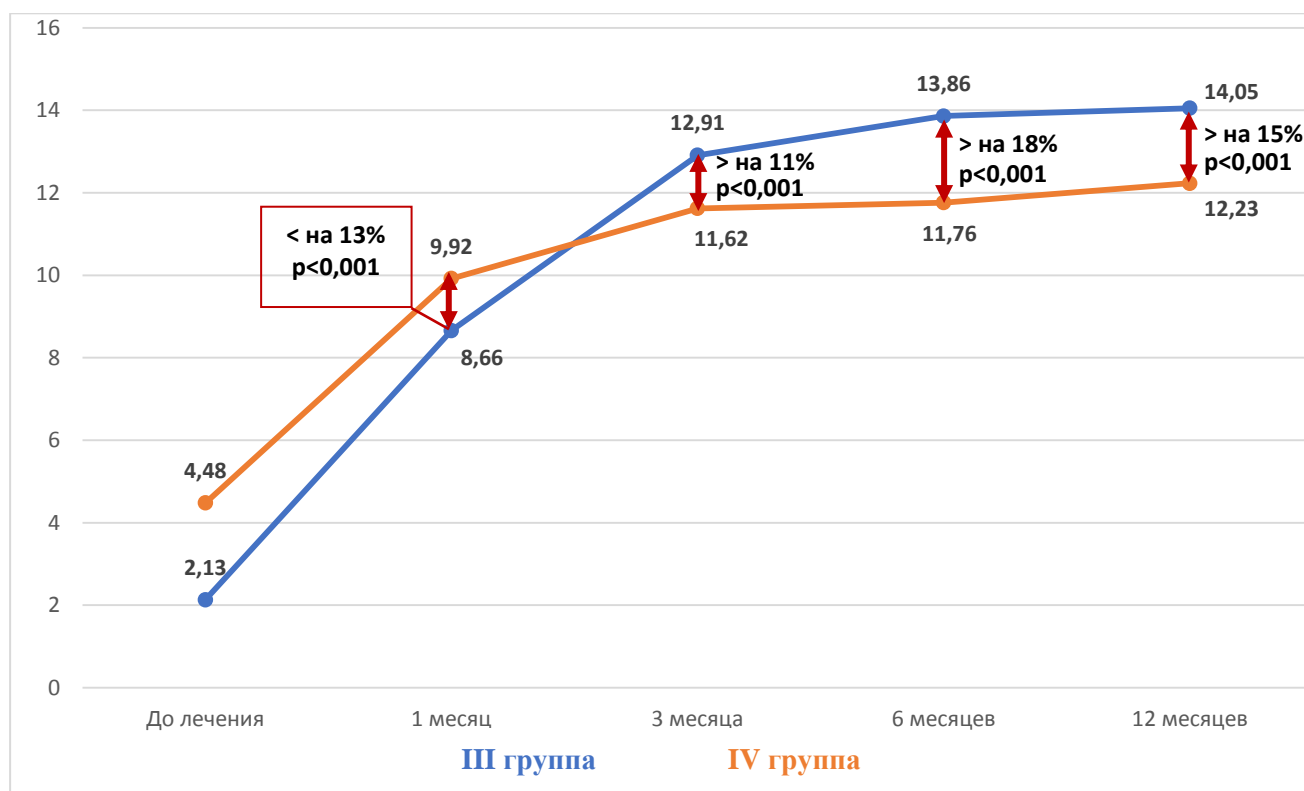


Рисунок 48 – Динамика изменений эндотелиальной синтазы оксида азота у пациентов III и IV групп

Уровень PG2 достоверно оказался выше в III группе пациентов при сравнении с IV группой через 6 месяцев ($p = 0,007$) и 12 ($p = 0,003$) месяцев от начала лечения (Рисунок 49).

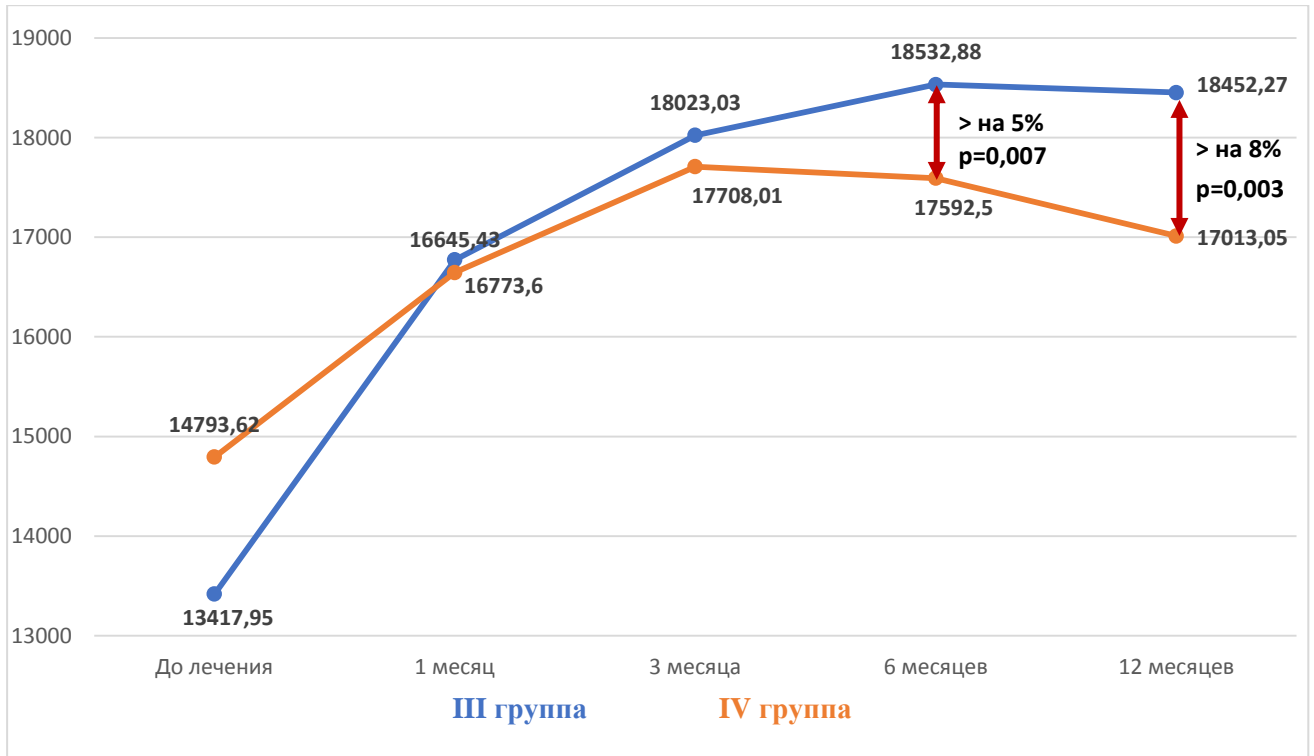


Рисунок 49 – Динамика изменений простациклина у пациентов III и IV групп

В ходе исследования не было выявлено статистически достоверной ($p > 0,05$) динамики уровня ET-1 между группами III и IV (Рисунок 50).

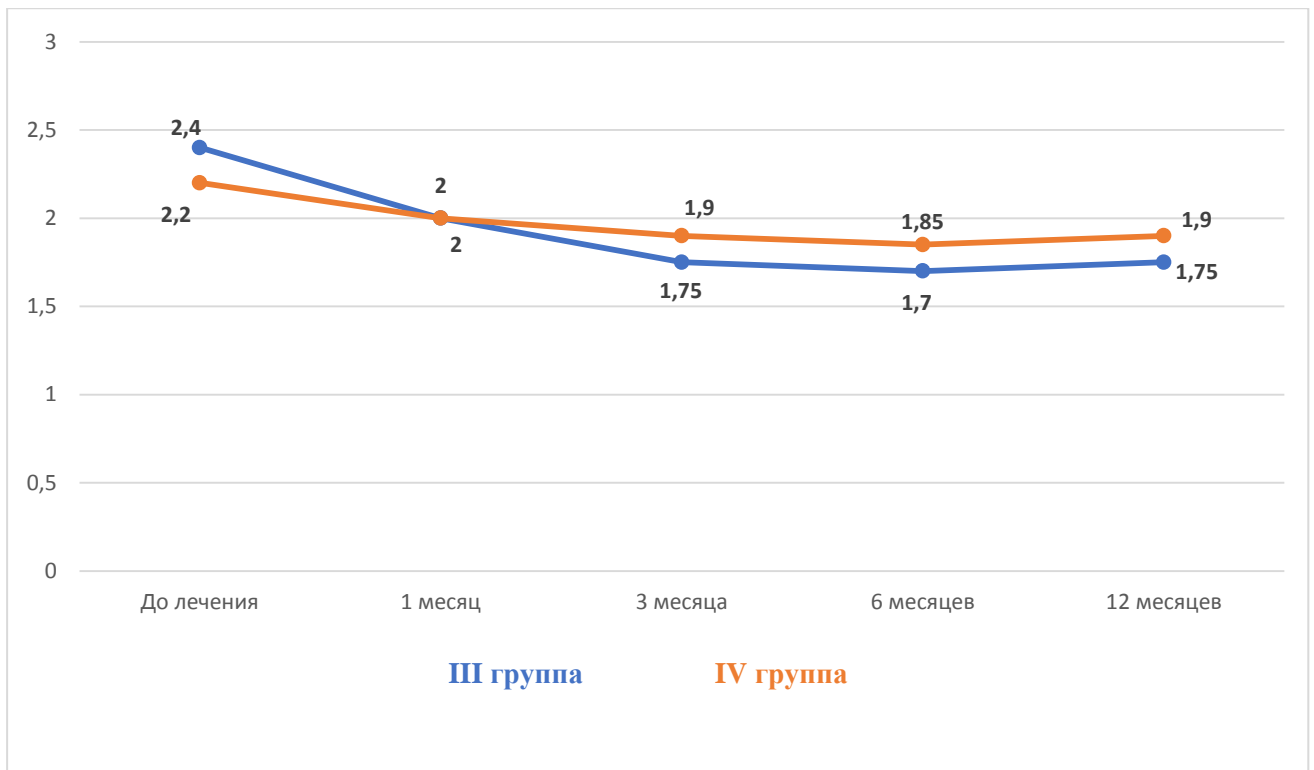


Рисунок 50 – Динамика изменений эндотелина-1 у пациентов III и IV групп

Было выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение уровня ИЛ–6 в III группе на фоне приема цилостазола через 1,3,6 и 12 месяцев относительно показателей IV группы (Рисунок 51).

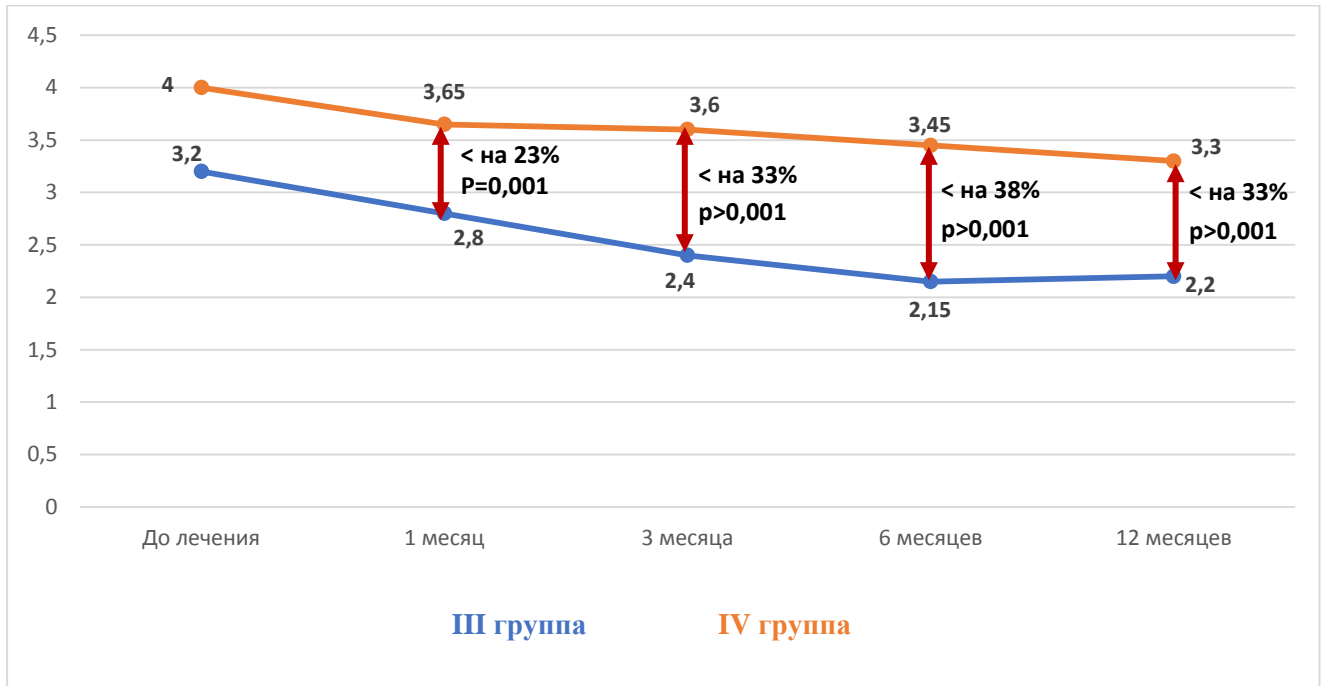


Рисунок 51 – Динамика изменений интерлейкина-6 у пациентов III и IV групп

При анализе липидного спектра, у пациентов III групп на фоне приема цилостазола отмечалось статистически значимое снижение уровней ОХ (Рисунок 52), ТГ (Рисунок 53), ЛПНП (Рисунок 54) и повышение уровня ЛПВП (Рисунок 55) через 1,3,6 и 12 месяцев относительно показателей IV группы ($p > 0,05$).

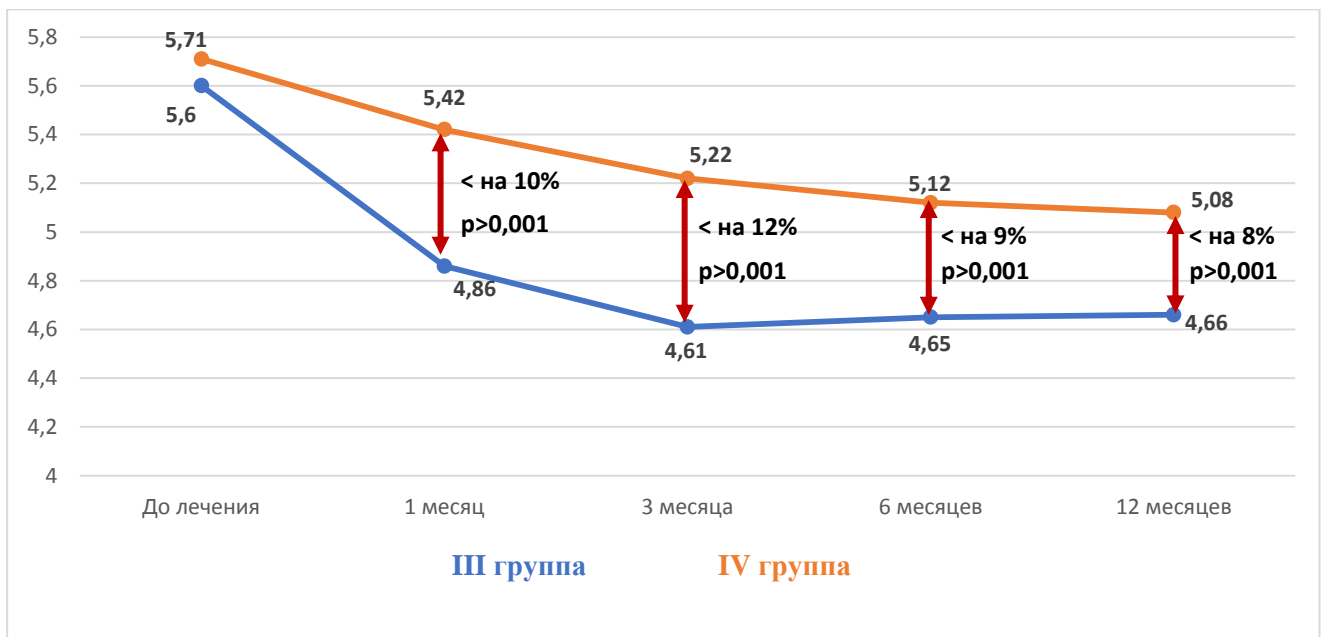


Рисунок 52 – Динамика изменений холестерина у пациентов III и IV групп

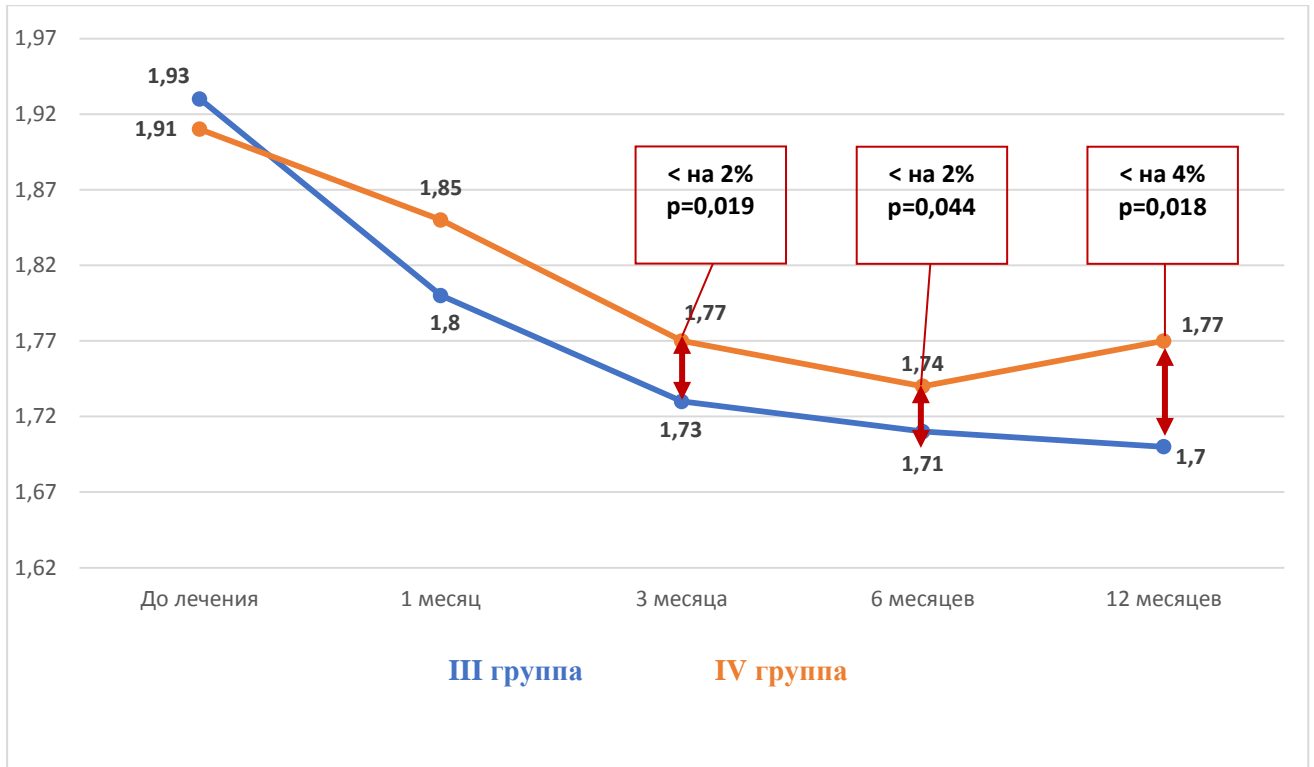


Рисунок 53 – Динамика изменений триглицеридов у пациентов III и IV групп

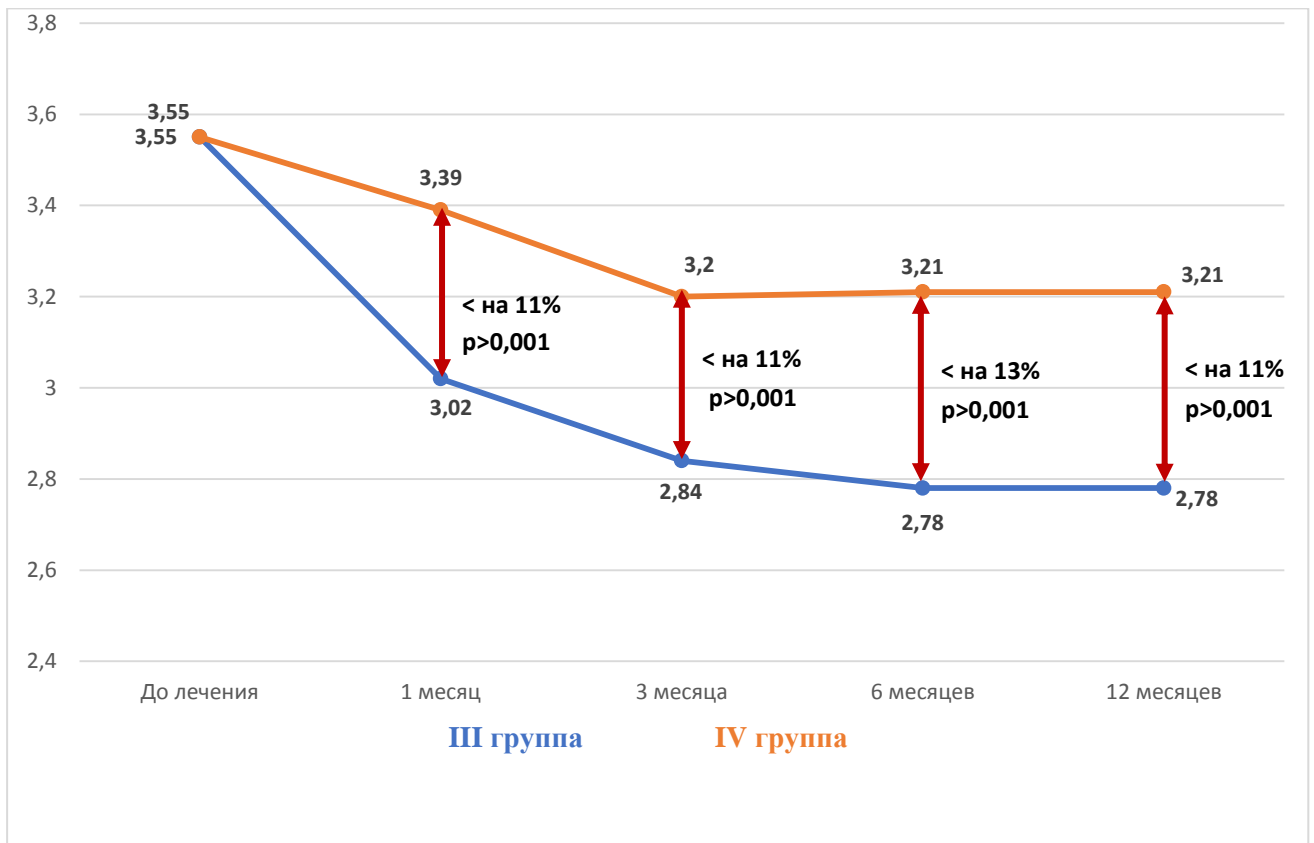


Рисунок 54 – Динамика изменений ЛПНП у пациентов III и IV групп

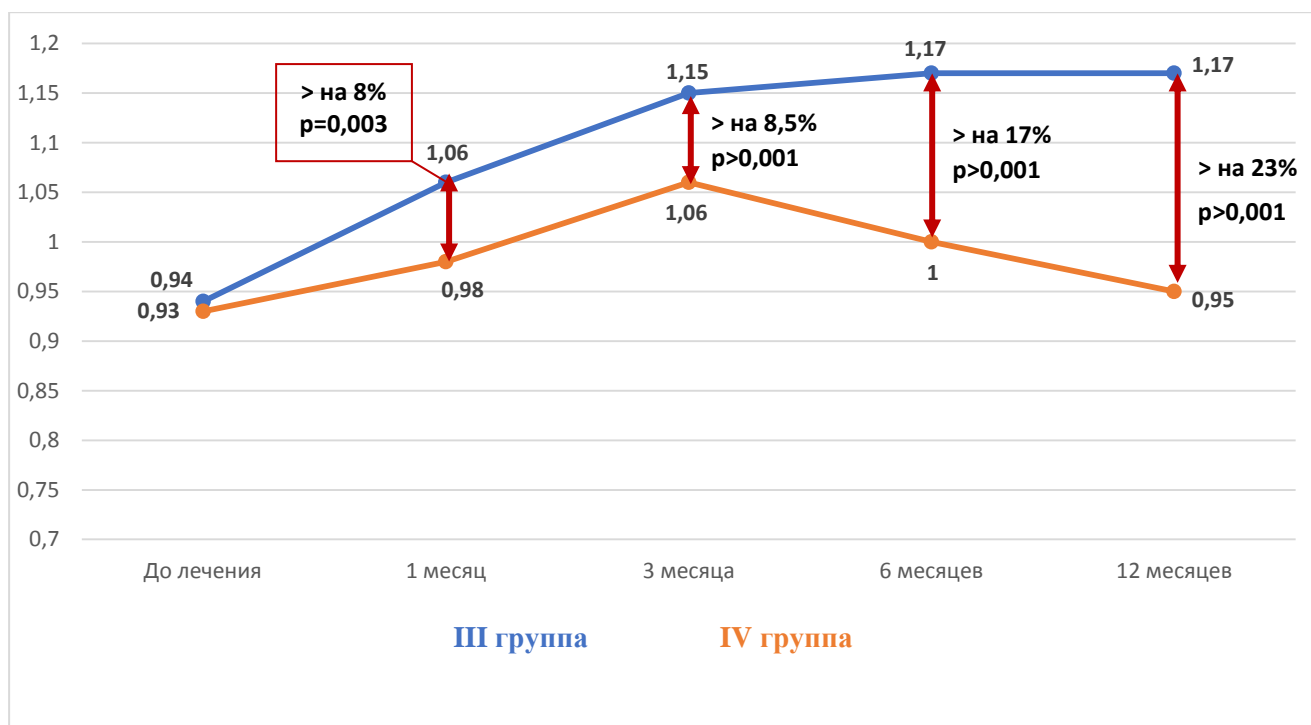


Рисунок 55 – Динамика изменений ЛПВП у пациентов III и IV групп

По данным УЗДС артерий нижних конечностей первичная проходимость в обеих группах составила 100%.

У пациентов III группы по результатам УЗДГ (Таблица 17) было зафиксировано значимое ($p < 0,001$) повышение показателя лодыжечно–плечевого индекса через 1, 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения относительно показателей IV группы (Рисунок 56).

Таблица 17 – Динамика результатов ультразвуковой доплерографии у пациентов III и IV групп

Группа	Показатели	V ₀	V ₁	V ₃	V ₆	V ₁₂
III	Медиана	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7
	Нижняя-Квартиль	0,6	0,7	0,7	0,7	0,6
	Верхняя-Квартиль	0,675	0,7	0,7	0,7	0,7
IV	Медиана	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
	Нижняя-Квартиль	0,6	0,6	0,6	0,6	0,5
	Верхняя-Квартиль	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
p		0,639	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001



Рисунок 56 – Динамика изменений ЛПИ у пациентов III и IV групп

При оценке показателей тредмил-теста в группе с цилостазолом был отмечен статистически значимый ($p < 0,001$) прирост безболевого пройденного расстояния через 1 месяц от начала терапии относительно данных контрольной группы (Рисунок 57). При сравнении дистанции безболевой ходьбы через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев получено статистически достоверное ($p < 0,001$) повышение показателей у III группы по сравнению с IV группой (Таблица 18).

Таблица 18 – Динамика результатов тредмил-теста у пациентов III и IV групп

Группа	Показатели	V ₀	V ₁	V ₃	V ₆	V ₁₂
III	Медиана	217,5	450	455	440	425
	Нижняя-Квартиль	200	436,25	450	430	410
	Верхняя-Квартиль	250	487,5	507,5	487,5	465
IV	Медиана	250	250	250	235	210
	Нижняя-Квартиль	230	242,5	250	220	190
	Верхняя-Квартиль	280	280	277,5	250	220
p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

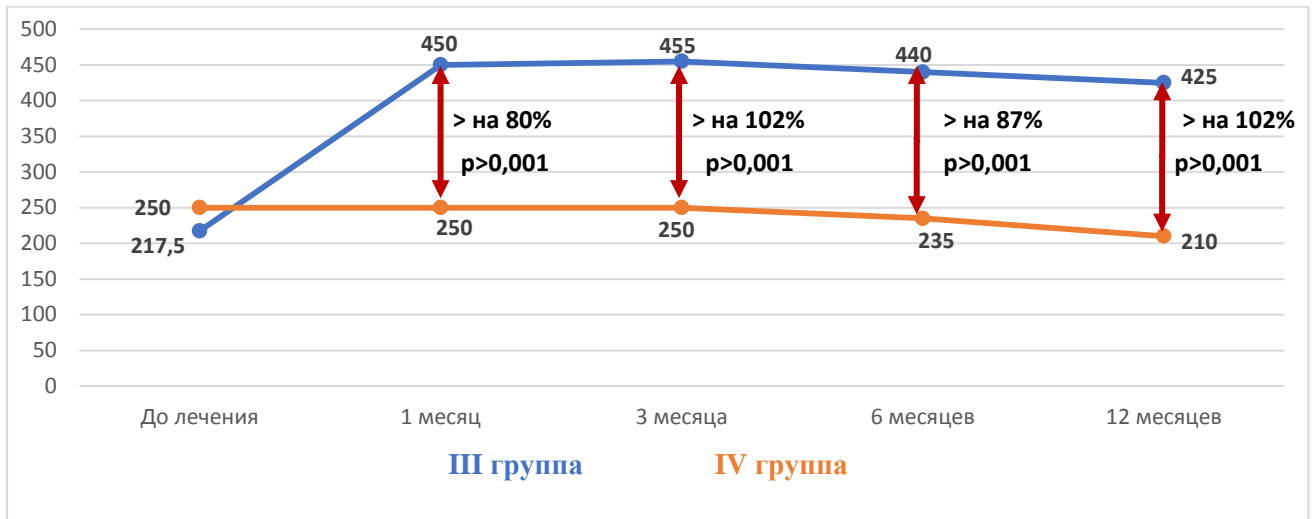


Рисунок 57 – Динамика изменений ДБХ у пациентов III и IV групп

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Представленные клинические примеры позволяют продемонстрировать и оценить варианты антиагрегантной терапии у пациентов с ОААНК после эндоваскулярных вмешательств и у пациентов с ПХ.

Клинический пример № 1

Больной Б., 1961 г.р. поступил в ГБУ РО ОКБ с диагнозом облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Стеноз артерии подвздошно-бедренного сегмента, III стадия заболевания. Диагноз подтвержден при ангиографическом исследовании (Рисунок 58).

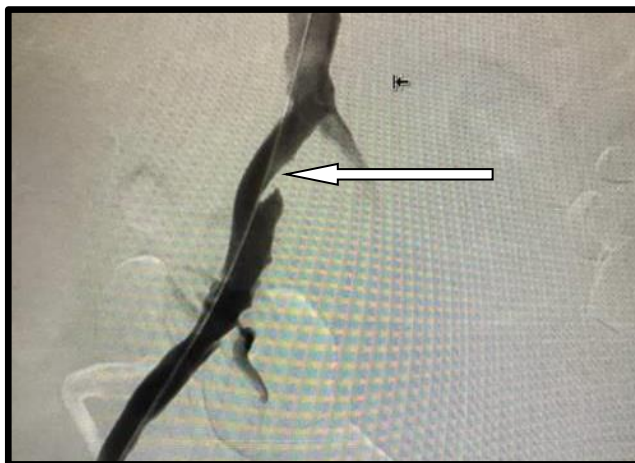


Рисунок 58 – Аортоартериография. Стеноз общей подвздошной артерии
Рентгенэндоваскулярное вмешательство: баллонная ангиопластика и стентирование общей подвздошной артерии справа (Рисунок 59).

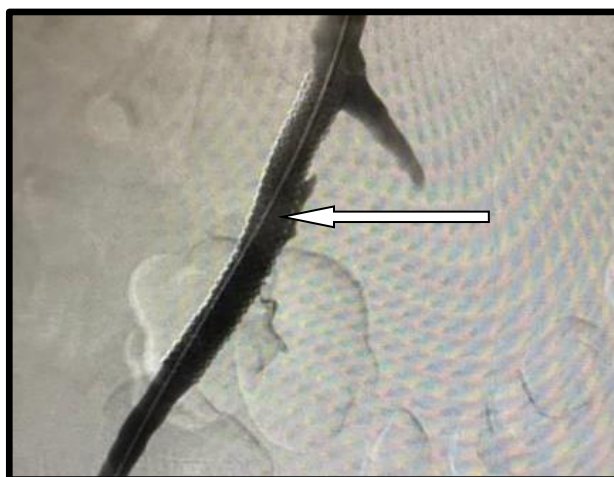


Рисунок 59 – Баллонная ангиопластика и стентирование общей подвздошной артерии справа

В первый месяц после эндоваскулярного вмешательства были назначены - ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг 1 раз в сутки, клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки и аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки под контролем липидного спектра. Через 1 месяц была проведена замена клопидогреля на цилостазол в дозе 100 мг 2 раза в сутки с продолжением терапии на 2 месяца.

УЗДС контроль области реконструкции общей подвздошной артерии проведен через 1,3, 6 и 12 месяцев - зона стента проходима, без гемодинамически значимых стенозов (Рисунок 60).

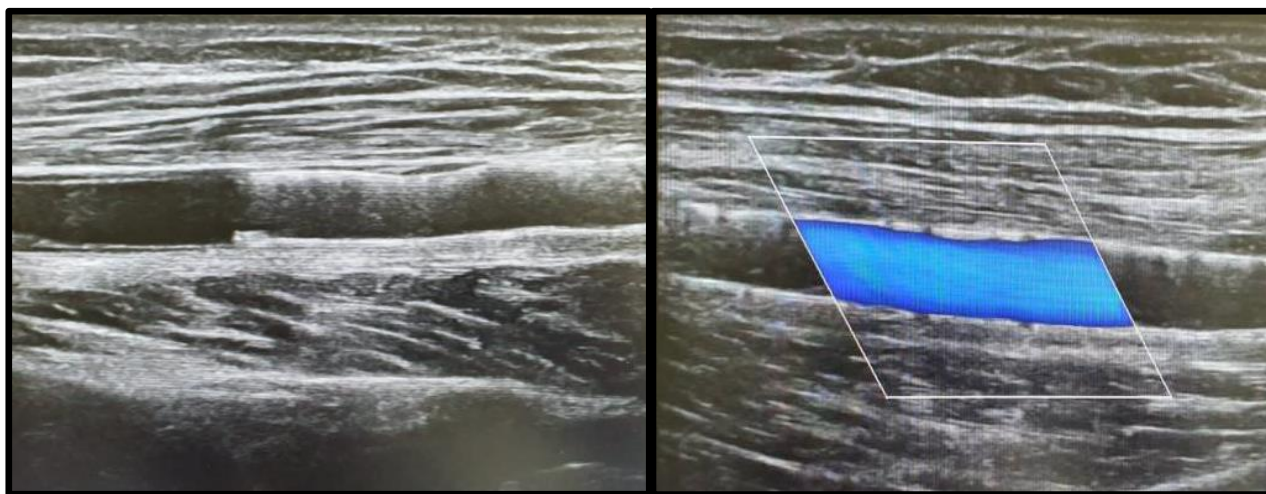


Рисунок 60 – Ультразвуковое дуплексное сканирование - контроль зоны реконструкции общей подвздошной артерии через 12 месяцев

Через 1 месяц наблюдения ДБХ увеличилась с исходных 190мм до 1000мм. При дальнейшем наблюдении было отмечено незначительное снижение ДБХ через 3 месяца до 950мм, через 6 месяцев до 860мм и через 12 месяцев до 820мм.

Показатель ЛПИ через 1 и 3 месяца вырос до 1 относительно исходных данных – 0,6. Через 6 и 12 месяцев отмечается незначительное снижение показателя ЛПИ до 0,9.

При оценке маркеров функционального состояния эндотелия исходный уровень eNOS и PG2 был понижен, а уровень ET-1 и IL-6 повышен. Через 1, 3, 6 и 12 месяцев было отмечено значимое повышение уровня eNOS и PG2 и снижение уровня ET-1 и IL-6. Динамика биохимического статуса и основных биохимических маркеров функционального состояния эндотелия представлена в Таблице 19.

Таблица 19 – Динамика биохимического статуса и основных биохимических маркеров функционального состояния эндотелия

Показатели	V0 [исх.]	V1 [1 мес.]	V3 [3 мес.]	V6 [6 мес.]	V12 [12 мес.]
eNOS, нг/мл	10,53	171,56	255,34	273,45	262,47
PG2, нг/мл	15577,31	24808,73	27179,77	29827,51	27695,43
ET-1, нг/мл	2,6	2	1,6	1,5	1,8
IL-6, нг/мл	3,2	2,8	2,4	2,6	2,6
ОХ, ммоль/л	5,3	4,93	4,85	4,7	4,81
ТГ, ммоль/л	1,86	1,7	1,59	1,5	1,55
ЛПНП, ммоль/л	4,21	3,63	3,16	2,74	2,56
ЛПВП, ммоль/л	0,98	1,18	1,24	1,25	1,26

Данный клинический пример демонстрирует, что включение цилостазола в двойную антиагрегантную терапию способствует поддержанию уровня ЛПИ и ДБХ на одном уровне после проведения рентгенэндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностей. Предотвращает развитие рестенозов зоны реконструкции в ближайшем и отдаленном периоде после вмешательств. Положительно влияет на биохимические маркеры функционального состояния эндотелия.

Клинический пример № 2

Больной Б., 1957 г.р. поступил в ГБУ РО ОКБ с диагнозом облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Стеноз артерии подвздошно-бедренного сегмента, III стадия заболевания. Диагноз был подтвержден при ангиографическом исследовании (Рисунок 61).

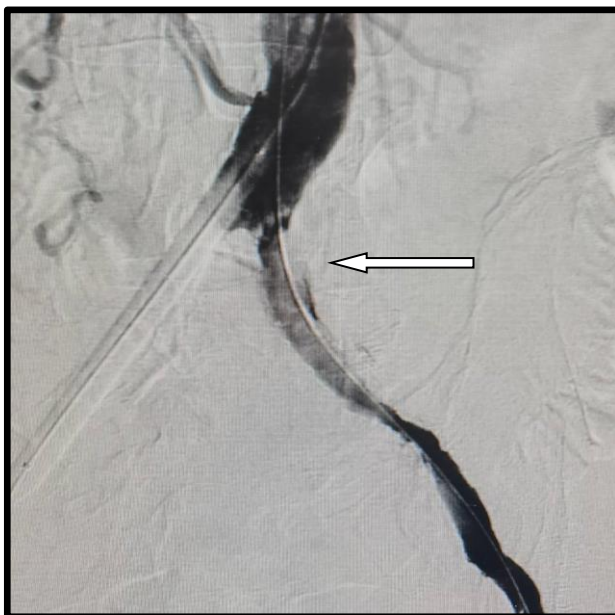


Рисунок 61 – Аортоартериография. Стеноз общей подвздошной артерии слева

Рентгенэндоваскулярное вмешательство: баллонная ангиопластика и стентирование общей подвздошной артерии слева (Рисунок 62).

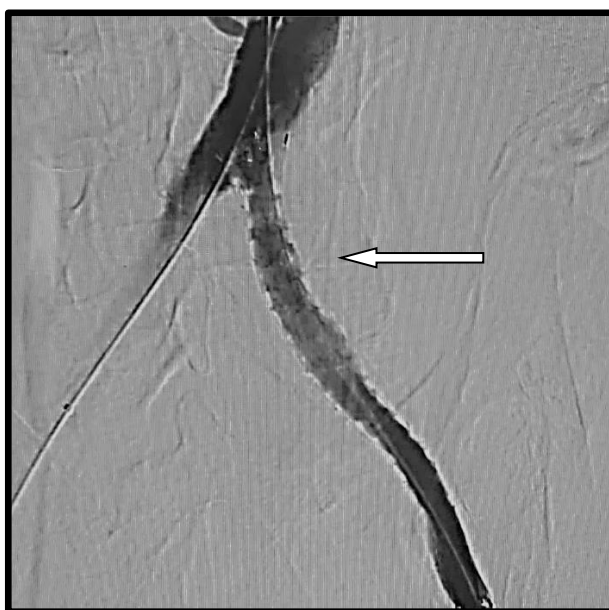


Рисунок 62 – Баллонная ангиопластика и стентирование общей подвздошной артерии слева

После эндоваскулярного вмешательства были назначены - ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг 1 раз в сутки, клопидогрел в дозе 75 мг 1 раз в сутки и аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки.

УЗДС контроль области реконструкции общей подвздошной артерии проведенный через 3 и 6 месяцев выявил наличие рестеноза ранее

реконструированного участка общей подвздошной артерии. Через 12 месяцев на контроле было выявлено наличие гемодинамически значимого рестеноза ранее реконструированного участка общей подвздошной артерии (Рисунок 63).

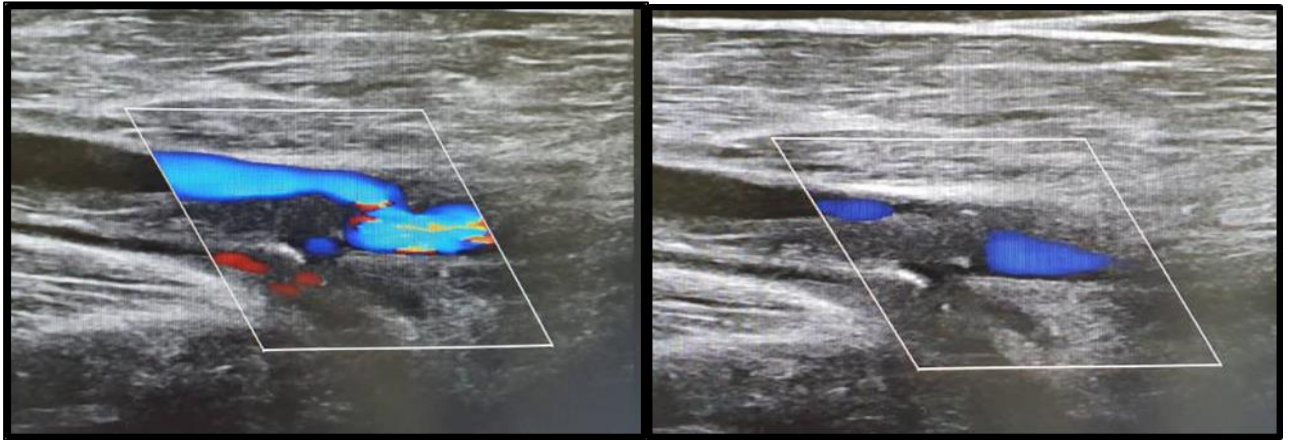


Рисунок 63 – Ультразвуковое дуплексное сканирование - контроль зоны реконструкции общей подвздошной артерии через 12 месяцев

Через 1 месяц после эндоваскулярного вмешательства и начала терапии ДБХ увеличилась с исходных 170м до 900м. При дальнейшем наблюдении было отмечено значимое снижение ДБХ через 3 месяца до 780м, через 6 месяцев до 500 м и через 12 месяцев до 400м.

Показатель ЛПИ до вмешательства составил 0,5. Через 1 месяц на фоне проведенного вмешательства с последующей терапией показатель ЛПИ увеличился до 1. При дальнейшем контроле ЛПИ было отмечено снижение показателя – через 3 месяца до 0,8, через 6 и 12 месяцев до 0,6.

При оценке маркеров функционального состояния эндотелия исходный уровень eNOS и PG2 был снижен, а уровень ET-1 и IL-6 повышен. Через 1 месяц после вмешательств был отмечен прирост уровня eNOS и PG2, при контроле через 3,6 и 12 месяцев отмечается снижение уровня eNOS и PG2. При оценке уровня ET-1 отмечалось его снижение через 1 месяц и повышение через 3, 6 и 12 месяцев. Было отмечено незначительное снижение уровня IL-6 через 1 и 3 месяца, при контрольных визитах через 6 и 12 месяцев наблюдался прирост уровня IL-6 близкий с исходными значениями. Динамика биохимического статуса и основных биохимических маркеров функционального состояния эндотелия представлена в Таблице 20.

Таблица 20 – Динамика биохимического статуса, а также результатов лодыжечно-плечевого индекса и тредмил-теста

Показатели	V0 [исх.]	V1 [1 мес.]	V3 [3 мес.]	V6 [6 мес.]	V12 [12 мес.]
eNOS, нг/мл	5,42	53,78	44,92	40,61	34,45
PG2, нг/мл	6987,29	10428,29	10695,32	9500,76	9195,43
ET-1, нг/мл	3,3	2	2,2	2,5	2,5
IL-6, нг/мл	4,6	4,4	4,1	4,3	4,5
ОХ, ммоль/л	5,2	4,8	4,51	4,6	4,85
ТГ, ммоль/л	2,04	1,86	1,74	1,69	1,7
ЛПНП, ммоль/л	3,62	3,15	3	2,76	2,86
ЛПВП, ммоль/л	1,1	1,13	1,17	1,2	1,21

Учитывая полученные данные можно сделать следующие выводы. Стандартная двойная антиагрегантная терапия с клопидогрелем способствует кратковременному улучшению показателей УЗДС, ЛПИ и ДБХ в 1 месяц наблюдения после эндоваскулярных вмешательств. При последующих контрольных визитах на 3, 6 и 12 месяцы было отмечено динамическое снижение показателей ЛПИ близких к исходному значению, сокращение более чем в половину безболевого пройденного расстояния и развитие рестеноза зоны реконструкции до гемодинамически значимых изменений к 12 месяцу наблюдения. При оценке биохимических маркеров функционального состояния эндотелия была получена положительная динамика в 1 месяц наблюдения с последующим регрессией показателей через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения.

Клинический пример № 3

Больной А., 1952 г.р. поступил в ГБУ РО ОКБ с диагнозом облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Стеноз артерии бедренно-подколенного сегмента, ПА стадия заболевания. В качестве консервативной терапии в течение трех месяцев были назначены - цилостазол в

дозе 100 мг 2 раза/сутки и аторвастатин в дозе 10 мг 1 р/сутки (под контролем липидного спектра).

На момент включения в исследование показатель ЛПИ со стороны пораженной конечности составил – 0,6. УЗДГ контроль с измерением ЛПИ через 1,3,6 и 12 месяцев составлял – 0,7.

При оценке результатов тредмил-теста ДБХ до включения в исследование составила 250м, через 1 месяц дистанция возросла до 440м, через 3 месяца данный показатель вырос до 500м. При дальнейшем наблюдении была отмечена незначительная тенденция к снижению ДБХ, так через 6 месяцев она составила 480м, а через 12 месяцев –450м.

При оценке маркеров функционального состояния эндотелия исходный уровень eNOS и PG2 был понижен, а уровень ET-1 и IL-6 повышен. Через 1, 3, 6 и 12 месяцев было отмечено значимое повышение уровня eNOS и PG2 и снижение уровня ET-1 и IL-6. Динамика биохимического статуса и основных биохимических маркеров функционального состояния эндотелия представлена в Таблице 21.

Таблица 21 – Динамика биохимического статуса и основных биохимических маркеров функционального состояния эндотелия

Показатели	V0 [исх.]	V1 [1 мес.]	V3 [3 мес.]	V6 [6 мес.]	V12 [12 мес.]
eNOS, нг/мл	12,81	24,08	28,39	30,23	30,54
PG2, нг/мл	13082,24	17572,51	19936,5	19861,01	19796,83
ET-1, нг/мл	2,5	2,2	1,9	1,8	1,7
IL-6, нг/мл	2,7	2	1,8	1,7	1,7
ОХ, ммоль/л	5,75	4,96	4,85	4,9	4,93
ТГ, ммоль/л	2,16	1,95	1,78	1,72	1,7
ЛПНП, ммоль/л	3,79	3,17	2,96	2,84	2,79
ЛПВП, ммоль/л	0,8	0,97	1,08	1,15	1,17

Данный клинический пример показывает эффективность цилостазола у пациентов с перемежающейся хромотой за счет повышения и удержания на одном уровне показателя ЛПИ и ДБХ, а также за счет положительного влияния на биохимические маркеры функционального состояния эндотелия.

Клинический пример № 4

Больной Р., 1950 г.р. поступил в ГБУ РО ОКБ с диагнозом облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. Стеноз артерии бедренно-подколенного сегмента, ПА стадия заболевания. В качестве консервативной терапии в течение трех месяцев были назначены - АСК в дозе 75 мг 1 р/сутки и аторвастатин в дозе 10 мг 1 р/сутки (под контролем липидного спектра).

До начала лечения показатель ЛПИ составил – 0,6. На фоне терапии через 1 месяц наблюдения показатель ЛПИ остался неизменным. Через 3, 6 и 12 месяцев показатель ЛПИ со стороны пораженной конечности составлял – 0,5.

ДБХ до включения в исследование составила 250 м, через 1 месяц снизилась до 230 м, через 3, 6 и 12 месяцев до 200 м.

При оценке маркеров функционального состояния эндотелия изначально уровень eNOS и PG2 был снижен, а уровень ET-1 и IL-6 повышен. Через 1 и 3 месяцев отмечалось незначительное повышение уровня eNOS, с дальнейшей тенденцией к снижению через 6 и 12 месяцев. Уровень PG2 незначительно возрастал на всех этапах исследования. Отмечалось незначительное снижение уровня ET-1 через 3 месяца от начала терапии, с последующим повышением через 6 и 12 месяцев. Уровень IL-6 через 1 и 3 месяцев оставался на исходном уровне, через 6 и 12 месяцев отмечался прирост IL-6 выше исходного значения.

Динамика биохимического статуса и основных биохимических маркеров функционального состояния эндотелия представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Динамика биохимического статуса и основных биохимических маркеров функционального состояния эндотелия

Показатели	V0 [исх.]	V1 [1 мес.]	V3 [3 мес.]	V6 [6 мес.]	V12 [12 мес.]
eNOS, нг/мл	4,52	9,61	10,95	10,46	8,54
PG2, нг/мл	17746,51	18089,46	18428,26	19488,01	18516,83
ET-1, нг/мл	3	3	2,8	3	3,1
IL-6, нг/мл	1,2	1,2	1,2	1,3	1,3
ОХ, ммоль/л	5,9	4,96	4,88	4,9	4,93
ТГ, ммоль/л	1,73	1,65	1,67	1,7	1,7
ЛПНП, ммоль/л	3,16	3,07	2,95	2,84	2,79
ЛПВП, ммоль/л	0,78	0,97	0,94	0,86	0,81

Клинический пример с применением АСК в качестве антиагрегантного препарата продемонстрировал следующие результаты. Показатель ЛПИ в 1 месяц от начала терапии находился на одном уровне, снижение было отмечено на 3 месяц наблюдения, в дальнейшем динамика не изменялась. При контрольных наблюдениях через 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдалось снижение ДБХ относительно исходных показателей. Показатели биохимических маркеров функционального состояния эндотелия имели незначительную положительную динамику в первые 3 месяца наблюдения, при дальнейшем наблюдении отмечалось регрессирование уровня маркеров.

Анализ полученных данных позволяет рекомендовать цилостазол для профилактики образования рестенозов после эндоваскулярных вмешательств, а также для лечения больных с перемежающейся хромотой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) являются одной из актуальных проблем современной медицины. Остаются крайне высокими показатели заболеваемости и распространённости ЗАНК, по-прежнему отмечается тенденция к росту частоты ампутаций у пациентов с ЗАНК. В последние годы разработаны и внедрены в клиническую практику новые эффективные методы фармакотерапии ЗАНК, что позволило значительно улучшить прогноз у данной категории пациентов и добиться улучшения исходов.

Последние десятилетия отмечены бурным ростом частоты выполнения эндоваскулярных вмешательств на артериях нижних конечностях, которые в настоящее время рассматриваются в качестве приоритетного метода реваскуляризации. Разрабатывается ряд новых технологий для улучшения исходов эндоваскулярных вмешательств, включая применение баллонов с лекарственным покрытием, использованием новых конструкций стентов.

В настоящее время эндоваскулярная реваскуляризация рассматривается как стандарт лечения при большинстве случаев ЗАНК. Одной из существенных проблем, возникающих после проведения эндоваскулярных вмешательств, является высокая частота развития рестеноза внутри стента.

Большое значение имеет дальнейшее изучение патофизиологических механизмов развития рестеноза, уточнение прогностической значимости отдельных биомаркеров. Особенно перспективными представляются биомаркеры воспаления и эндотелиальной дисфункции с учетом современного понимания механизмов развития рестеноза.

Среди перспективных подходов к лечению рестеноза можно отметить применение цилостазола, эффективность которого была показана в ряде исследований после эндоваскулярных вмешательств на коронарных и периферических артериях.

Тем не менее, большинство данных были получены в ретроспективных исследованиях. Дальнейшее изучение эффективности цилостазола может иметь

большое значение для улучшения исходов эндоваскулярных вмешательств на нижних конечностях.

В исследование вошли 160 пациентов с ОААНК II–III стадией по классификации А.В. Покровского–Фонтейна, которые были разделены на 4 группы по 40 человек. Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии.

Пациентам I и II группы были проведены рентгенэндоваскулярные вмешательства в виде баллонной ангиопластики и стентирования.

Пациентам I группы в качестве консервативного лечения в первый месяц после операции дополнительно к базисной терапии (ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в сутки, аторвастатин 10 мг 1 раз в сутки под контролем липидного спектра), всем пациентам был назначен клопидогрел 75 мг раз в сутки. Через 1 месяц после начала терапии в опытной группе было проведено замещение клопидогреля на цилостазол 100 мг 2 раза в сутки, с продолжением терапии в течение 2 месяцев.

Пациенты II группы получали базисную терапию с препаратом клопидогрел в течение 3 месяцев согласно Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями периферических артерий.

Пациенты III и IV групп получали исключительно консервативную терапию.

Пациенты III группы получали в качестве консервативной терапии в течение трех месяцев цилостазол в дозе 100 мг 2 раза/сутки и аторвастатин в дозе 10 мг 1 р/сутки (под контролем липидного спектра).

Пациентам IV группы в качестве консервативной терапии был рекомендован АСК в дозе 75 мг 1 р/сутки и аторвастатин в дозе 10 мг 1 р/сутки (под контролем липидного спектра).

Во время клинического исследования не было зарегистрировано ни одного случая серьезной нежелательной реакции и побочного явления при использовании цилостазола в дозе 100 мг 2 раза в сутки.

У всех пациентов было проведено взятие образцов венозной крови непосредственно до, через 1, 3, 6 и 12 месяцев после начала лечения. Всем пациентам проводилась комплексная оценка биохимического статуса путем определения маркеров эндотелиальной дисфункции (eNOS, ИЛ-6, PGI₂, ET-1) методом иммуноферментного анализа на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции (eNOS, PGI₂, ET-1, ИЛ-6) определялся в нанограммах на миллилитр (нг/мл).

Оценка зоны реконструкции после рентгенэндоваскулярных вмешательств осуществлялась с использованием ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей, ультразвуковой доплерографии с определением лодыжечно-плечевого индекса, а также измерением дистанции безболевого ходьбы. Полученные показатели мониторировались до, через 1, 3, 6 и 12 месяцев после начала исследования.

У пациентов I группы через 3 месяца после операции, на фоне приёма цилостазола, отмечается существенное увеличение уровня eNOS ($p=0,001$) и снижение уровня ИЛ-6 ($p<0,001$) по сравнению со значениями II группы. Положительная динамика eNOS и ИЛ-6 продолжает прослеживаться и на более поздних сроках после рентгенэндоваскулярных вмешательств. Через 6 и 12 месяцев было отмечено дальнейшее повышение уровня eNOS ($p=0,001$) и снижение уровня ИЛ-6 ($p<0,001$) в сравнении со II группой пациентов.

У пациентов III и IV групп, получавших в качестве лечения консервативную терапию, прослеживалась тенденция к увеличению значения показателя eNOS через 1, 3, 6 и 12 месяцев относительно данных, полученных перед началом лечения ($p<0,05$). При межгрупповом сравнении наблюдаются статистически достоверно более высокие показатели eNOS на фоне терапии цилостазолом у пациентов III группы через 1, 3, 6 и 12 месяцев ($p<0,001$) относительно IV группы.

При сравнении исходного уровня PGI₂ I и II группы были достоверно сопоставимы. Через 1 месяц после эндоваскулярных вмешательств у пациентов I группы был отмечен более низкий уровень PGI₂ по сравнению со II группой. Через 3 месяца на фоне приема цилостазола уровень PGI₂ стал статистически

незначительно, но выше по сравнению со II группой. Был отмечен статистически значимый прирост уровня PGI₂ в I группе с цилостазолом через 6 месяцев ($p=0,049$) и через 12 ($p=0,001$) месяцев относительно данных II группы.

При межгрупповом сравнении консервативных групп уровень PG₂ статистически значимо увеличивался у пациентов III группы с цилостазолом через 6 месяцев ($p=0,007$) и 12 ($p=0,003$) месяцев относительно показателей IV группы.

При внутригрупповом анализе I и II группы через 1 месяца после рентгенэндоваскулярного вмешательства отмечалось существенное снижение уровня ET-1 у пациентов I группы ($p=0,002$) и II группы ($p<0,001$). Через 3 месяца после вмешательства положительная динамика сохраняется, уровень ET-1 продолжает снижаться в обеих группах ($p<0,05$) по сравнению с их исходными значениями и значениями через 1 месяц ($p<0,001$) (Таблица 2). При межгрупповом сравнении обращает на себя внимание статистически значимое снижение уровня ET-1 на фоне приема цилостазола в I группе через 3, 6 и 12 месяцев после эндоваскулярных вмешательств по сравнению с показателями пациентов II группы ($p<0,001$) (Таблица 2).

При межгрупповом анализе консервативных групп не было выявлено статистически достоверной динамики уровня ET-1 между III и IV группами ($p>0,05$). При внутригрупповом сравнении выявлена статистически значимая ($p<0,001$) тенденция к снижению уровня ET-1 через 1, 3, 6 и 12 месяцев относительно показателя, зарегистрированного перед включением в исследование.

При межгрупповом анализе оперативных групп было получено статистически достоверное увеличение ЛПИ у пациентов I группы на фоне приема цилостазола через 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения по сравнению с показателями II группы ($p<0,001$). По результатам УЗДГ у пациентов консервативной III группы было зафиксировано достоверно значимое повышение показателя лодыжечно-плечевого индекса через 1, 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения относительно показателей IV группы ($p<0,001$).

В ходе нашего исследования с помощью корреляционного анализа была выявлена взаимосвязь между уровнем IL-6 и ЛПИ и риском развития рестеноза зоны артериальной реконструкции после эндоваскулярных вмешательств через 3 месяца. Вероятность развития рестеноза находилась в обратной зависимости от исходного показателя ЛПИ и прямой зависимости от уровня IL-6. Чем выше абсолютные значения IL-6, и, чем ниже показатель ЛПИ, тем выше вероятность развития рестеноза в послеоперационном периоде. После проверки прогностической модели методом ROC-анализа подтверждена значимость модели, подобраны оптимальные пороги классификации. Площадь под ROC-кривой составила 0.896 ± 0.044 с 95% ДИ: 0.81-0.982. Значимость модели – <0.001 .

Также в ходе проведенного корреляционного анализа нами была выявлена взаимосвязь между уровнем IL-6, уровнем eNOS и фактором риска – курением и риском развития рестеноза зоны реконструкции через 12 месяца после эндоваскулярных вмешательств ($r = 0.581$). Согласно полученной модели, чем выше значения IL-6, и, чем ниже уровень eNOS, тем выше вероятность развития рестеноза через 12 месяца после эндоваскулярных вмешательств. Площадь под ROC-кривой составила $0,908 \pm 0.033$ с 95% ДИ: 0,843-0,974. Значимость модели – $<0,001$.

При анализе показателя ДБХ был выявлен прирост во всех группах ($p < 0,05$). Выявлены статистически значимые увеличение дистанции безболевого ходьбы у пациентов I группы через 3 месяца ($p = 0.028$) и через 12 месяцев ($p = 0.008$) по сравнению с показателями II группы. При оценке показателей тредмил-теста в консервативных группах в III группе на фоне приема цилостазола был отмечен статистически значимый ($p < 0,001$) прирост безболевого пройденного расстояния через 1 месяц от начала терапии относительно IV группы. При сравнении дистанции безболевого ходьбы через 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев получено статистически достоверное повышение показателей у III группы по сравнению с IV группой ($p < 0,001$).

По данным УЗДС артерий нижних конечностей через 3 месяца у 13 (32,5%) пациентов контрольной группы и у 7 (17,5%) пациентов I группы отмечается

гиперплазия интимы в зоне реконструкции с развитием рестеноза (>30% стеноза) в зоне артериальной реконструкции ($p < 0,05$). Через 6 месяцев частота рестеноза наблюдается у 10 (25%) пациентов I группы и у 15 (37,5%) II группы ($p = 0,04$), через 12 месяцев – у 18 (45%) пациентов I группы и у 26 (65%) II группы ($p = 0,04$). Необходимости в повторных вмешательствах не возникло, кровообращение в артериях нижних конечностей было компенсировано.

Через 3 месяца после вмешательств был выявлен тромбоз ранее реконструированной зоны у 1 (2,5%) пациента II группы. Через 6 месяцев тромбоз зоны реконструкции выявлен у 2 (5%) пациентов II группы, через 12 месяцев – у 5 (12,5%) пациентов. Пройодимость зоны реконструкции у пациентов I группы составила 100%.

По данным УЗДС артерий нижних конечностей первичная проходимость в консервативных группах (III и IV) составила 100%.

При анализе липидного спектра, в I группе с цилостазолом было зарегистрировано статистически значимое уменьшение уровня ОХ ($p = 0,014$), ТГ ($p < 0,001$), ЛПНП ($p = 0,002$) через 3 месяца и уменьшение уровня ОХ ($p < 0,001$), ТГ ($p < 0,001$), ЛПНП ($p < 0,001$) – через 6 и 12 месяцев после эндоваскулярных вмешательств при сравнении с показателями II группы. Уровень ЛПВП статистически значимо возрастает у пациентов I группы через 3 месяца ($p = 0,002$), 6 месяцев ($p < 0,001$) и 12 месяцев ($p < 0,001$) относительно II группы.

В ходе межгруппового анализа консервативных групп выявлено статистически значимое снижение на фоне терапии цилостазолом уровня ОХ, ЛПНП и повышение уровня ЛПВП через 3, 6 и 12 месяцев ($p < 0,001$).

За время исследования не было зарегистрировано ни одного случая серьезной нежелательной реакции и побочного явления от введения цилостазола.

ВЫВОДЫ

1. После эндоваскулярных вмешательств на фоне приема цилостазола в позднем послеоперационном периоде (3, 6 и 12 месяцев) отмечается повышение уровня эндотелиальной синтазы оксида азота ($p < 0,05$) и уровня простациклина ($p < 0,001$), снижение уровня эндотелина-1 ($p < 0,001$) и уровня интерлейкина-6 ($p < 0,001$) по сравнению с показателями контрольной группы.

2. На фоне приема цилостазола отмечается снижение частоты рестенозов после эндоваскулярных вмешательств через 3 месяца до 17,5% пациентов, через 6 месяцев – до 25% и через 12 месяцев – до 45% ($p < 0,05$). Частота развития тромбоза зоны реконструкции после эндоваскулярных вмешательств составила 0% ($p < 0,05$).

3. Частота рестеноза после рентгенэндоваскулярных вмешательств через 3 месяца составила 32,5%, через 6 месяцев – 37,5%, через 12 месяцев – 65%. Частота развития тромбоза зоны реконструкции через 3 месяца после вмешательств составила 2,5%, через 6 месяцев – у 5% пациентов, через 12 месяцев – у 12,5% пациентов.

4. Повышение уровня интерлейкина-6 и снижение показателя лодыжечно-плечевого индекса коррелируют с развитием рестеноза через 3 месяца после эндоваскулярных вмешательств ($r = 0,572$).

5. Развитие рестеноза после эндоваскулярных вмешательств через 12 месяцев коррелирует с повышенным уровнем интерлейкина-6, сниженным уровнем эндотелиальной синтазы оксида азота и фактором риска – курением ($r = 0,581$).

6. На фоне приема цилостазола в составе консервативной терапии отмечается повышение уровня эндотелиальной синтазы оксида азота ($p < 0,05$) и уровня простациклина ($p < 0,001$), снижение уровня интерлейкина-6 ($p < 0,001$) по сравнению с показателями контрольной группы, а также снижение уровня общего холестерина, ЛПНП и повышение уровня ЛПВП через 3, 6 и 12 месяцев ($p < 0,001$).

7. При оценке показателей тредмил-теста в группе с цилостазолом был отмечен статистически значимый ($p < 0,001$) прирост безболевого проходимого расстояния через 1 месяц – на 80%, через 3 – на 102%, через 6 месяцев – на 87% и через 12 месяцев – на 102% по сравнению с контрольной группой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, которым планируются эндоваскулярные вмешательства в виде баллонной ангиопластики и стентирования на артериях нижних конечностей, необходимо до вмешательства и в сроки 1,3,6 и 12 месяцев определять уровень эндотелиальной синтазы оксида азота и интерлейкина-6, показатель лодыжечно-плечевого индекса с целью прогнозирования развития рестеноза в отдаленном послеоперационном периоде.

2. У пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей IIb-III стадиями заболевания по классификации Покровского-Фонтейна после стентирования артерий нижних конечностей целесообразно назначить через 1 месяц после рентгенэндоваскулярных вмешательств цилостазол с целью профилактики рестенозов и тромбозов зоны реконструкции.

3. У пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с IIa стадией заболевания по классификации Покровского-Фонтейна рекомендовано принимать цилостазол в составе комплексной терапии для предотвращения прогрессирования заболевания.

4. При понижении уровня эндотелиальной синтазы оксида азота и простациклина и повышении уровня эндотелина-1 и интерлейкина-6, как основных маркеров дисфункции эндотелия, пациентам требуется более частое наблюдение у сосудистого хирурга с ультразвуковым дуплексным сканированием артерий нижних конечностей и ультразвуковой доплерографией с измерением лодыжечно-плечевого индекса 1 раз в 3 месяца.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДБХ – дистанция безболевого ходьбы

ЗАНК – заболевания артерий нижних конечностей

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

КИНК – критическая ишемия нижних конечностей

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей

ОХ – общий холестерин

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПХ – перемежающаяся хромота

СД – сахарный диабет

ТГ – триглицериды

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЭД – эндотелиальная дисфункция

eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

ЕТ-1 – эндотелин-1

IL-6 – интерлейкин-6

PG2 – простаглицлин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аронов, Д.М. Профилактика и лечение атеросклероза / Д.М. Аронов. – М.: Триада-Х, 2000. – 247 с. – Текст : непосредственный.
2. Васильченко, Е. М. Динамика частоты ампутаций нижней конечности в городе Новокузнецке. Ретроспективное исследование / Е.М. Васильченко. – Текст : непосредственный // Медицина в Кузбассе. – 2018. – Т.17, № 4. – С. 5-10.
3. Гавриленко, А.В. Результаты хирургических реваскуляризаций у больных после стентирования артерий нижних конечностей / А.В. Гавриленко, А.Э. Котов, Д.В. Шаталова. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 165-169.
4. Менард, М.Т. Роль эндоваскулярной терапии в лечении критической ишемии нижних конечностей / М.Т. Менард. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. –Т. 20, №1. – С. 53– 59.
5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. - Москва, 2019. – 89 с. – Текст : непосредственный.
6. Особенности поражения артерий нижних конечностей и клинические исходы эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом с критической ишемией нижних конечностей и хронической болезнью почек / Н.Л. Аюбова, О.Н. Бондаренко, Г.Р. Галстян [и др.]. – Текст : непосредственный // Сахарный диабет. – 2013. – Т.16, №4. – С. 85-94.
7. Покровский, А.В. Клиническая ангиология: руководство для врачей: в 2-х томах / А.В. Покровский. – Москва: Медицина, 2004. – Текст : непосредственный.
8. Савельев, В.С. Критическая ишемия нижних конечностей / В.С. Савельев, В.М. Кошкин. – Москва: Медицина, 1997. – Текст : непосредственный.
9. Шрёдер, Ю. Эндоваскулярные вмешательства на периферических сосудах / Ю. Шрёдер. – Москва: Медпресс-информ. изд., 2014. – Текст : непосредственный.

10. A better effect of cilostazol for reducing in-stent restenosis after femoropopliteal artery stent placement in comparison with ticlopidine / I. Ikushima, K. Yonenaga, H. Iwakiri [et al.]. – Text : visual // *Med Devices (Auckl)*. – 2011. – Vol. 4. – P. 83-9.
11. A fully coupled framework for in silico investigation of in-stent restenosis / S. Li, L. Lei, Y. Hu [et al.]. – Text : visual // *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. – 2019. – Vol. 22, № 2. – P. 217-228.
12. A Meta-analysis of Long-term Mortality and Associated Risk Factors following Lower Extremity Amputation / J.R. Stern, C.K. Wong, M. Yerovinkina [et al.]. – Text : visual // *Ann Vasc Surg*. – 2017. – Vol. 42. – P. 322-327.
13. A polymer-coated, paclitaxel-eluting stent (Eluvia) versus a polymer-free, paclitaxel-coated stent (Zilver PTX) for endovascular femoropopliteal intervention (IMPERIAL): a randomised, non-inferiority trial / W.A. Gray, K. Keirse, Y. Soga [et al.]; IMPERIAL investigators. – Text : visual // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392, № 10157. – P. 1541-1551. PMID: 30262332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32262-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32262-1)
14. A prognostic risk index for long-term mortality in patients with peripheral arterial disease / H.H. Feringa, J.J. Bax, S. Hoeks [et al.]. – Text : visual // *Arch Intern Med*. – 2007. – Vol. 167, № 22. – P. 2482–2489.
15. A study of prevalence of peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus patients in a teaching hospital / V. Shukla, J. Fatima, M. Ali, A. Garg. – Text : visual // *The Journal of the Association of Physicians of India*. – 2018. – Vol. 66, № 5. – P. 57–60.
16. Addition of cilostazol to aspirin therapy for secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a randomized, open-label trial / H. Ueda, A. Kido, S. Matsuhisa [et al.]. – Text : visual // *Am Heart J*. – 2016. – Vol. 173. – P. 134e42.
17. Akalu, Y. Peripheral Arterial Disease and Its Associated Factors among Type 2 Diabetes Mellitus Patients at Debre Tabor General Hospital, Northwest Ethiopia / Y. Akalu, A. Birhan. – Text : visual // *J Diabetes Res*. – 2020. – Vol. 2020. – P. 9419413.

18. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2018 update: a report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, S.S. Virani, C.W. Callaway [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137, № 12. – P. e67–e492.

19. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: A supplement to the inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II): The TASC steering committee / M.R. Jaff, C.J. White, W.R. Hiatt [et al.]. – Text : visual // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2015. – Vol. 86, № 4. – P. 611-25.

20. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis / F.G. Fowkes, G.D. Murray, I. Butcher [et al.]; Ankle Brachial Index Collaboration. – Text : visual // *JAMA*. – 2008. – Vol. 300, № 2. – P. 197-208.

21. Antithrombotic therapy for postinterventional management of peripheral arterial disease / D. Zavgorodnyaya, T.B. Knight, M.J. Daley, P.G. Teixeira. – Text : visual // *Am J Health Syst Pharm*. – 2020. – Vol. 77, № 4. – P. 269-276.

22. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. – Text : visual // *BMJ*. – 2002. – Vol. 324, № 7329. – P. 71-86.

23. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials / J.S. Berger, M.J. Krantz, J.M. Kittelson, W.R. Hiatt. – Text : visual // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301, № 18. – P. 1909-19.

24. Association between asymmetric dimethylarginine and in-stent restenosis tissue characteristics assessed by optical coherence tomography / W.C. Huang, H.I. Teng, H.Y. Chen [et al.]. – Text : visual // *Int J Cardiol*. – 2019. – Vol. 289. – P. 131-137.

25. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men / M.M. Joosten, J.K. Pai, M.L. Bertolia [et al.]. – Text : visual // JAMA. – 2012. – Vol. 308, № 16. – P. 1660-7.
26. Bacon, C.R. Endothelin peptide and receptors in human atherosclerotic coronary artery and aorta / C.R. Bacon, N.R. Cary, A.P. Davenport. – Text : visual // Circ Res. – 1996. – Vol. 79. – P. 794– 801.
27. Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery / M. Schillinger, S. Sabeti, C. Loewe [et al.]. – Text : visual // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 1879–1888.
28. Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions / P. Dick, H. Wallner, S. Sabeti [et al.]. – Text : visual // Catheter Cardiovasc Interv. – 2009. – Vol. 74. – P. 1090–1095.
29. Barton, M. Endothelin: 30 Years From Discovery to Therapy / M. Barton, M. Yanagisawa. – Text : visual // Hypertension. – 2019. – Vol. 74, № 6. – P. 1232-1265.
30. Behavioral Counseling and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Women: A Review of Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force / C.D. Patnode, J.T. Henderson, J.H. Thompson [et al.]. – Text : visual // Ann Intern Med. – 2015. – Vol. 163, № 8. – P. 608-21.
31. Beneficial effects of NO-releasing derivative of flurbiprofen (HCT-1026) in rat model of vascular injury and restenosis / P. Maffia, A. Ianaro, R. Sorrentino [et al.]. – Text : visual // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2002. – Vol. 22, № 2. – P. 263-7.
32. Bernatchez, J. The epidemiology of lower extremity amputations, strategies for amputation prevention, and the importance of patient-centered care / J. Bernatchez, A. Mayo, A. Kayssi. – Text : visual // Semin Vasc Surg. – 2021. – Vol. 34, № 1. – P. 54-58.
33. Bevan, G.H. Evidence-Based Medical Management of Peripheral Artery Disease / G.H. Bevan, K.T. White Solaru. – Text : visual // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2020. – Vol. 40, № 3. – P. 541-553.

34. Biancari, F. Meta-analysis of the prevalence, incidence and natural history of critical limb ischemia / F. Biancari. – Text : visual // *J Cardiovasc Surg (Torino)*. – 2013. – Vol. 54, № 6. – P. 663-669.
35. Buerger's disease: providing integrated care / P. Klein-Weigel, T.S. Volz, L. Zange, J. Richter. – Text : visual // *J Multidiscip Health*. – 2016. – Vol. 9. – P. 511-518.
36. Cacoub, P.P. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial / P.P. Cacoub, D.L. Bhatt, P.G. Steg; CHARISMA Investigators. – Text : visual // *Eur Heart J*. – 2009. – Vol. 30. – P. 192–201.
37. Cilostazol activates function of bone marrow-derived endothelial progenitor cell for re-endothelialization in a carotid balloon injury model / R. Kawabe-Yako, M. Ii, O. Masuo [et al.]. – Text : visual // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – P. e24646.
38. Cilostazol and atherogenic dyslipidemia: a clinically relevant effect? / M. Rizzo, E. Corrado, A.M. Patti [et al.]. – Text : visual // *Expert Opin Pharmacother*. – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 647-655.
39. Cilostazol enhances mobilization and proliferation of endothelial progenitor cells and collateral formation by modifying vasculo-angiogenic biomarkers in peripheral arterial disease / T.H. Chao, S.Y. Tseng, I.C. Chen [et al.]. – Text : visual // *Int J Cardiol*. – 2014. – Vol. 172, № 2. – P. e371-e374.
40. Cilostazol for intermittent claudication / R. Bedenis, M. Stewart, M. Cleanthis [et al.]. – Text : visual // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014. – P. CD003748.
41. Cilostazol increases patency and reduces adverse outcomes in percutaneous femoropopliteal revascularisation: a meta-analysis of randomised controlled trials / A.M. Benjo, D.C. Garcia, J.S. Jenkins [et al.]. – Text : visual // *Open Heart*. – 2014. – Vol. 1, № 1. – P. e000154.
42. Cilostazol induces PGI₂ production via activation of the downstream Epac1/Rap1 signaling cascade to increase intracellular calcium by PLCepsilon and to

activate p44/42 MAPK in human aortic endothelial cells / A. Hashimoto, M. Tanaka, S. Takeda [et al.]. – Text : visual // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. e0132835.

43. Cilostazol is associated with improved outcomes after peripheral endovascular interventions / C.J. Warner, S.W. Greaves, R.J. Larson [et al.]. – Text : visual // J Vasc Surg. – 2014. – Vol. 59, № 6. – P.1607-1614.

44. Cilostazol suppression of arterial intimal hyperplasia is associated with decreased expression of sialyl Lewis X homing receptors on mononuclear cells and E-selectin in endothelial cells / T. Takigawa, H. Tsurushima, K. Suzuki [et al.]. – Text : visual // J Vasc Surg. – 2012. – Vol. 55. – P. 506e16.

45. Cilostazol, not aspirin, reduces ischemic brain injury via endothelial protection in spontaneously hypertensive rats / N. Oyama, Y. Yagita, M. Kawamura [et al.]. – Text : visual // Stroke. – 2011. – Vol. 42, № 9. – P. 2571-2577.

46. Cilostazol: a Review of Basic Mechanisms and Clinical Uses / R.Y. Kherallah, M. Khawaja, M. Olson [et al.]. – Text : visual // Cardiovasc Drugs Ther. – 2021. – Apr 16. doi: 10.1007/s10557-021-07187-x. Epub ahead of print.

47. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis / A. Lerman, B.S. Edwards, J.W. Hallett [et al.]. – Text : visual // N Engl J Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 997–1001.

48. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events / D.L. Bhatt, K.A. Fox, W. Hacke [et al.]; CHARISMA Investigators. – Text : visual // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 1706–1717.

49. Color Doppler Ultrasonography Is a Useful Tool for Diagnosis of Peripheral Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Ankle-Brachial Index 0.91 to 1.40 / K.Y. Hur, J.E. Jun, Y.J. Choi [et al.]. – Text : visual // Diabetes Metab J. – 2018. – Vol. 42, № 1. – P. 63-73.

50. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis / F.G. Fowkes, D. Rudan, I. Rudan [et al.]. – Text : visual // Lancet. – 2013. – Vol. 382, № 9901. – P. 1329-1340.

51. Concomitant Drug-Coated Balloon Angioplasty With Bail-Out Use of Eluvia Drug-Eluting Stent: Is There Any Downside to a Double Dose of Paclitaxel? / S. Giannopoulos, E.A. Secemsky, P.A. Schneider, E.J. Armstrong. – Text : visual // *J Invasive Cardiol.* – 2022. – Vol. 34, № 6. – P. E469-E476. PMID: 35652710.

52. Cornelissen, A. The effects of stenting on coronary endothelium from a molecular biological view: Time for improvement? / A. Cornelissen, F.J. Vogt. – Text : visual // *J Cell Mol Med.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 39-46.

53. Coronary artery disease in peripheral vascular patients: a classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management / N.R. Hertzner, E.G. Beven, J.R. Young [et al.]. – Text : visual // *Ann Surg.* – 1984. – Vol. 199, № 2. – P. 223-233.

54. Criqui, M.H. Epidemiology of peripheral artery disease / M.H. Criqui, V. Aboyans. – Text : visual // *Circulation Research.* – 2015. – Vol. 116, № 9. – P. 1509–1526.

55. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events? / A. Hedman, P. Thomas Larsson, Mahbubul Alam [et al.]. – Text : visual // *Int J Cardiol.* – 2007. – Vol. 120, № 1. – P. 108–14.

56. Dashwood, M.R. Endothelin-1 and atherosclerosis: potential complications associated with endothelin-receptor blockade / M.R. Dashwood, J.C. Tsui. – Text : visual // *Atherosclerosis.* – 2002. – Vol. 160, № 2. – P. 297-304.

57. de Donato, G. Evaluation of Clinical Outcomes After Revascularization in Patients With Chronic Limb-Threatening Ischemia: Results From a Prospective National Cohort Study (RIVALUTANDO) / G. de Donato, F. Benedetto, F. Stilo; RIVALUTANDO Collaborators. – Text : visual // *Angiology.* – 2021. – Vol. 72, № 5. – P. 480-489.

58. Durable clinical effectiveness with paclitaxel-eluting stents in the femoropopliteal artery: 5-year results of the Zilver PTX randomized trial / M.D. Dake, G.M. Ansel, M.R. Jaff [et al.]. – Text : visual // *Circulation.* – 2016. – Vol. 133. – P.1472–1483.

59. Effects of oral cilostazol 100 mg BID on long-term patency after percutaneous transluminal angioplasty in patients with femoropopliteal disease undergoing hemodialysis: a retrospective chart review in Japanese patients / H. Ishii, Y. Kumada, T. Toriyama [et al.]. – Text : visual // *Clin Ther.* – 2010. – Vol. 32, № 1. – P. 24-33.

60. Efficacy of cilostazol on platelet reactivity and cardiovascular outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from a metaanalysis of randomised trials / S. Bangalore, A. Singh, B. Toklu [et al.]. – Text : visual // *Open Heart.* – 2014. – Vol. 1, № 1. – P. e000068.

61. Eikelboom, J.W. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease / J.W. Eikelboom, S.J. Connolly, J. Bosch; COMPASS Investigators. – Text : visual // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 1319–1330.

62. Endemann, D.H. Endothelial dysfunction / D.H. Endemann, E.L. Schiffrin. – Text : visual // *J Am Soc Nephrol.* – 2004. – Vol. 15, № 8. – P. 1983-92.

63. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: Additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index / G. Brevetti, A. Silvestro, V. Schiano, M. Chiariello. – Text : visual // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 2093–2098.

64. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update / P.M. Vanhoutte, H. Shimokawa, M. Feletou, E.H. Tang. – Text : visual // *Acta Physiol (Oxf).* – 2017. – Vol. 219, № 1. – P. 22-96.

65. Endothelial dysfunction as predictor of angina recurrence after successful percutaneous coronary intervention using second generation drug eluting stents / R.A. Montone, G. Niccoli, F. Vergni [et al.]. – Text : visual // *Eur J Prev Cardiol.* – 2018. – Vol. 25, № 13. – P. 1360-1370.

66. Endothelial Dysfunction of Patients with Peripheral Arterial Disease Measured by Peripheral Arterial Tonometry / K. Igari, T. Kudo, T. Toyofuku, Y. Inoue. – Text : visual // *Int. J. Vasc. Med.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 3805380.

67. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches / D.J. Medina-Leyte, O.

Zepeda-García, M. Domínguez-Pérez [et al.]. – Text : visual // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 3850.

68. Endothelin ETA receptor blockade restores NO-mediated endothelial function and inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / M. Barton, C.C. Haudenschild, L.V. d'Uscio [et al.]. – Text : visual // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1998. – Vol. 95. – P. 14367–14372.

69. Endothelin in atherosclerosis: importance of risk factors and therapeutic implications / L.V. d'Uscio, M. Barton, S. Shaw, T.F. Lüscher. – Text : visual // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2000. – Vol. 35, № 4 (Suppl 2). – P. S55-59.

70. Endothelin-1 and endothelin converting enzyme-1 in human atherosclerosis--novel targets for pharmacotherapy in atherosclerosis / C. Ihling, B. Bohrmann, H.E. Schaefer [et al.]. – Text : visual // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2004. – Vol. 2, № 3. – P. 249-58.

71. Endothelin-1 mRNA expression by peripheral blood monocytes in IgA nephropathy / T. Nakamura, I. Ebihara, I. Shirato [et al.]. – Text : visual // *Lancet.* – 1993. – Vol. 342. – P. 1147–1148.

72. Endothelin-A receptor antagonist-mediated vasodilatation is attenuated by inhibition of nitric oxide synthesis and by endothelin-B receptor blockade / M.C. Verhaar, F.E. Strachan, D.E. Newby [et al.]. – Text : visual // *Circulation.* – 1998. – Vol. 97. – P. 752–756.

73. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population / M.R. Nehler, S. Duval, L. Diao [et al.]. – Text : visual // *J Vasc Surg.* – 2014. – Vol. 60, № 3. – P. 686–695.e2.

74. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) the task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the

European Society for Vascular Surgery (ESVS) / V. Aboyans, J.B. Ricco, M.E.L. Bartelink [et al.]. – Text : visual // *Eur Heart J.* – 2018. – Vol. 39. – P. 763–816.

75. Evaluation and treatment of patients with lower extremity peripheral artery disease: consensus definitions from Peripheral Academic Research Consortium (PARC) / M.R. Patel, M.S. Conte, D.E. Cutlip [et al.]. – Text : visual // *J Am Coll Cardiol.* – 2015. – Vol. 65, № 9. – P. 931-941.

76. Exercise for intermittent claudication / R. Lane, A. Harwood, L. Watson, G.C. Leng. – Text : visual // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 12:CD000990.

77. Farber, A. The Current State of Critical Limb Ischemia: A Systematic Review / A. Farber, R.T. Eberhardt. – Text : visual // *JAMA Surg.* – 2016. – Vol. 151, № 11. – P. 1070-1077.

78. Firnhaber, J.M. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment / J.M. Firnhaber, C.S. Powell. – Text : visual // *Am Fam Physician.* – 2019. – Vol. 99, № 6. – P. 362-369.

79. Foley, T.R. Contemporary evaluation and management of lower extremity peripheral artery disease / T.R. Foley, E.J. Armstrong, S.W. Waldo. – Text : visual // *Heart.* – 2016. – Vol. 102, № 18. – P. 1436–1441.

80. Forstermann, U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease / U. Forstermann. – Text : visual // *Pflugers Arch.* – 2010. – Vol. 459. – P. 923–939.

81. From endothelial dysfunction to atherosclerosis / S. Sitia, L. Tomasoni, F. Atzeni [et al.]. – Text : visual // *Autoimmun Rev.* – 2010. – Vol. 9, № 12. – P. 830-4.

82. Gerhard-Herman, M.D. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / M.D. Gerhard-Herman, H.L. Gornik, C. Barrett. – Text : visual // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135, № 12. – P. e726-e779.

83. Gimbrone, M.A. Jr. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis / M.A. Gimbrone Jr, G. García-Cardeña. – Text : visual // *Cardiovasc Pathol.* – 2013. – Vol. 22, № 1. – P. 9-15.

84. Guideline-Oriented Therapy of Lower Extremity Peripheral Artery Disease (PAD) - Current Data and Perspectives / J. Kersting, L. Kamper, M. Das, P. Haage. – Text : visual // Rofo. – 2019. – Vol. 191, № 4. – P. 311-322.

85. Hadi, H.A. Endothelial dysfunction: Cardiovascular risk factors, therapy, and outcome / H.A. Hadi, C.S. Carr, J. Al Suwaidi. – Text : visual // Vasc. Health Risk Manag. – 2005. – Vol. 1. – P. 183–198.

86. Hartman, J. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy / J. Hartman, W.H. Frishman. – Text : visual // Cardiol Rev. – 2014. – Vol. 22, № 3. – P. 147-51.

87. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. – Text : visual // J Vasc Surg. – 2007. – Vol. 45, № 4. – P. 645-654.

88. Hess, C.N. Antithrombotic therapy for peripheral artery disease in 2018 / C.N. Hess, W.R. Hiatt. – Text : visual // JAMA. – 2018. – Vol. 319, № 22. – P. 2329–2330.

89. Hirsch, A.T. The global pandemic of peripheral artery disease / A.T. Hirsch, S. Duval. – Text : visual // Lancet. – 2013. – Vol. 382, № 9901. – P. 1312-4.

90. Ho, K.J. Diagnosis, classification, and treatment of femoropopliteal artery in-stent restenosis / K.J. Ho, C.D. Owens. – Text : visual // J Vasc Surg. – 2017. – Vol. 65, № 2. – P. 545-557.

91. Huynh, D.T.N. Therapeutic targets for endothelial dysfunction in vascular diseases / D.T.N. Huynh, K.S. Heo. – Text : visual // Arch Pharm Res. – 2019. – Vol. 42, № 10. – P. 848-861.

92. Iida, O. Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study / O. Iida, H. Yokoi, Y. Soga; STOP-IC investigators. – Text : visual // Circulation. – 2013. – Vol. 127, № 23. – P. 2307-15.

93. Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation / G. Patti, V. Pasceri, R. Melfi [et al.]. – Text : visual // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 1. – P. 70-5.

94. Infante, T. Novel Insights Regarding Nitric Oxide and Cardiovascular Diseases / T. Infante, D. Costa, C. Napoli. – Text : visual // *Angiology*. – 2021. – Vol. 72, № 5. – P. 411-425.

95. Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease / E.M. Willigendael, J.A. Teijink, M.L. Bartelink [et al.]. – Text : visual // *J Vasc Surg*. – 2004. – Vol. 40, № 6. – P. 1158-65.

96. Inhibition of neointimal formation after balloon injury by cilostazol, accompanied by improvement of endothelial dysfunction and induction of hepatocyte growth factor in rat diabetes model / M. Aoki, R. Morishita, S. Hayashi [et al.]. – Text : visual // *Diabetologia*. – 2001. – Vol. 44. – P. 1034e42.

97. In-stent restenosis in the superficial femoral artery / L. Razzouk, S. Aggarwal, F. Gorgani, A. Babaev. – Text : visual // *Ann Vasc Surg*. – 2013. – Vol. 27, № 4. – P. 510-24.

98. Interleukin 6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis / Y. Hojo, U. Ikeda, T. Katsuki [et al.]. – Text : visual // *Heart*. – 2000. – Vol. 84. – P. 83–87.

99. Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecule / J. Amar, J. Fauvel, L. Drouet [et al.]. – Text : visual // *J Hypertens*. – 2006. – Vol. 24. – P. 1083–88.

100. Interleukin-6 and interleukin-10 gene polymorphism, endothelial dysfunction, and postoperative prognosis in patients with peripheral arterial disease / A.L. Stoica, E. Stoica, I. Constantinescu [et al.]. – Text : visual // *J Vasc Surg*. – 2010. – Vol. 52, № 1. – P. 103-9.

101. Interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in young post-myocardial infarction patients / B. Erzen, M. Sabovic, M. Sebestjen [et al.]. – Text : visual // *Cardiology*. – 2007. – Vol. 107, № 2. – P. 111-6.

102. Interventions for lower extremity peripheral artery disease / J.S. Hiramoto, M. Teraa, G.J. de Borst, M.S. Conte. – Text : visual // *Nat Rev Cardiol.* – 2018;15(6):332-350.
103. Jude, E.B. Peripheral arterial disease in diabetes - a review / E.B. Jude, I. Eleftheriadou, N. Tentolouris. – Text : visual // *Diabetic Medicine.* – 2010. – Vol. 27, № 1. – P. 4–14.
104. Kirchengast, M. Endothelin receptor blockade and in-stent restenosis / M. Kirchengast. – Text : visual // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2001. – Vol. 38 (Suppl 2). – P. S31-4.
105. Kithcart, A.P. ACC/AHA Versus ESC Guidelines for Diagnosis and Management of Peripheral Artery Disease: JACC Guideline Comparison / A.P. Kithcart, J.A. Beckman. – Text : visual // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 72, № 22. – P. 2789-2801.
106. Klein, A.J. Endovascular treatment of lower extremity peripheral arterial disease / A.J. Klein, C.B. Ross. – Text : visual // *Trends Cardiovasc Med.* – 2016. – Vol. 26, № 6. – P. 495-512.
107. Kumbhani, D.J. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry / D.J. Kumbhani, P.G. Steg, C.P. Cannon; REACH Registry Investigators. – Text : visual // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35, № 41. – P. 2864-72.
108. Lambert, M.A. Medical management of critical limb ischaemia: where do we stand today? / M.A. Lambert, J.J. Belch. – Text : visual // *J Intern Med.* – 2013. – Vol. 274, № 4. – P. 295-307.
109. Lee, M.S. In-stent Restenosis / M.S. Lee, G. Banka. – Text : visual // *Interv Cardiol Clin.* – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 211-220.
110. Literature review and meta-analysis of the efficacy of cilostazol on limb salvage rates after infrainguinal endovascular and open revascularization / K. Desai, B. Han, L. Kuziez [et al.]. – Text : visual // *J Vasc Surg.* – 2021. – Vol. 73, № 2. – P. 711-721.e3.

111. Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: Two new prospective studies and a systematic review / J. Danesh, S. Kaptoge, A. Mann [et al.]. – Text : visual // PLoS Med. – 2008. – Vol. 5, № 4. – P. e78.

112. Long-term outcomes and risk stratification of patency following nitinol stenting in the femoropopliteal segment: retrospective multicenter analysis / O. Iida, Y. Soga, K. Hirano [et al.]. – Text : visual // J Endovasc Ther. – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 753-61.

113. Long-term results of the S.M.A.R.T. Control(TM) stent for superficial femoral artery lesions, J-SMART registry / K. Suzuki, O. Iida, Y. Soga [et al.]. – Text : visual // Circ J. – 2011. – Vol. 75, № 4. – P. 939-44.

114. Lower Extremity Arterial Disease as a Predictor of Incident Atrial Fibrillation and Cardiovascular Events / A.S. Tseng, M. Girardo, C. Firth [et al.]. – Text : visual // Mayo Clin Proc. – 2021. – Vol. 96, № 5. – P. 1175-1183.

115. Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: a contemporary narrative review / M. Nativel, L. Potier, L. Alexandre [et al.]. – Text : visual // Cardiovasc Diabetol. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 138.

116. Lysis, A.J. Atherosclerosis / A.J. Lysis. – Text : visual // Nature. 2000. – Vol. 407. – P. 233–241.

117. Marx, S.O. Vascular smooth muscle cell proliferation in restenosis / S.O. Marx, H. Totary-Jain, A.R. Marks. – Text : visual // Circ Cardiovasc Interv. – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 104-11.

118. McNally, M.M. Acute Limb Ischemia / M.M. McNally, J. Univers. – Text : visual // Surg Clin North Am. – 2018. – Vol. 98, № 5. – P. 1081-1096.

119. Meta-analysis of studies evaluating the effect of cilostazol on major outcomes after carotid stenting / G. Galyfos, G. Geropapas, F. Sigala [et al.]. – Text : visual // J Endovasc Ther. – 2016. – Vol. 23. – P. 186e95.

120. Minha, S. In-stent restenosis of drug-eluting stents / S. Minha, A.D. Pichard, R. Waksman. – Text : visual // Future Cardiol. – 2013. – Vol. 9, № 5. – P. 721-31.

121. Modifiable risk factor burden and the prevalence of peripheral artery disease in different vascular territories / J.S. Berger, J. Hochman, I. Lobach [et al.]. – Text : visual // *J Vasc Surg.* – 2013. – Vol. 58, № 3. – P. 673-81.e1.

122. Moncada, S. Adventures in vascular biology: a tale of two mediators / S. Moncada. – Text : visual // *Philos Trans R. Soc Lond B Biol Sci.* – 2006. – Vol. 361, № 1469. – P. 735-759.

123. Morishita, R. A scientific rationale for the CREST trial results: evidence for the mechanism of action of cilostazol in restenosis / R. Morishita. – Text : visual // *Atheroscler Suppl.* – 2005. – Vol. 6. – P. 41e6.

124. Moriya, J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis / J. Moriya. – Text : visual // *J Cardiol.* – 2019. – Vol. 73, № 1. – P. 22-27.

125. Munjal, A. Atherosclerosis: orchestrating cells and biomolecules involved in its activation and inhibition / A. Munjal, R. Khandia. – Text : visual // *Adv Protein Chem Struct Biol.* – 2020. – Vol. 120. – P. 85-122.

126. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the RESILIENT randomized trial / J.R. Laird, B.T. Katzen, D. Scheinert [et al.]; RESILIENT Investigators. – Text : visual // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2010. – Vol. 3. – P. 267–76.

127. No predictive value of serum interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in identifying patients with a first restenosis, recurrent restenosis or a history of restenosis / B. Hudzik, J. Szkodzinski, W. Romanowski [et al.]. – Text : visual // *Eur Cytokine Netw.* – 2009. – Vol. 20, № 3. – P. 135-9.

128. Norgren, L. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) / L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy; TASC II Working Group. – Text : visual // *J Vasc Surg.* – 2007. – Vol. 45 (Suppl S). – P. S5-S67.

129. Outcomes among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study / A.A. Bavry, R.D. Anderson, Y. Gong [et al.]. – Text : visual // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55. – P. 48–53.

130. Outcomes of Lower Extremity Endovascular Revascularization: Potential Predictors and Prevention Strategies / F. Biscetti, E. Nardella, M.M. Rando [et al.]. – Text : visual // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 4. – P. 2002.
131. Oxidative stress and antioxidant treatment in patients with peripheral artery disease / P. Koutakis, A. Ismaeel, P. Farmer [et al.]. – Text : visual // *Physiol. Rep.* – 2018. – Vol. 6. – P. e13650.
132. Oxidative Stress and Arterial Dysfunction in Peripheral Artery Disease / A. Ismaeel, R.S. Brumberg, J.S. Kirk [et al.]. – Text : visual // *Antioxidants (Basel).* – 2018. – Vol. 7, № 10. – P. 145.
133. Oxidative-stress-mediated arterial dysfunction in patients with peripheral arterial disease / L. Loffredo, A. Marcocchia, P. Pignatelli [et al.]. – Text : visual // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 608–612.
134. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results / M.D. Dake, G.M. Ansel, M.R. Jaff [et al.]. – Text : visual // *Circ Cardiovasc Interv.* – 2011. – Vol. 4. – P. 495–504.
135. Paravastu, S.C. Beta blockers for peripheral arterial disease / S.C. Paravastu, D.A. Mendonca, A. Da Silva. – Text : visual // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol. 2013, № 9. – P. CD005508.
136. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence / H. Reinecke, M. Unrath, E. Freisinger [et al.]. – Text : visual // *Eur Heart J.* – 2015. – Vol. 36, № 15. – P. 932-938.
137. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study / W.T. Meijer, A.W. Hoes, D. Rutgers [et al.]. – Text : visual // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1998. – Vol. 18, № 2. – P. 185–192.
138. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis / L.H. Eraso, E. Fukaya, E.R. Mohler 3rd [et al.]. – Text : visual // *Eur J Prev Cardiol.* – 2014. – Vol. 21, № 6. – P. 704-11.
139. Peripheral artery disease / R. Morley, A. Sharma, A. Horsch, R. Hinchliffe. – Text : visual // *BMJ.* – 2018. – P. j5842. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5842>

140. Pernow, J. New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus / J. Pernow, A. Shemyakin, F. Böhm. – Text : visual // *Life Sci.* – 2012. – Vol. 91, № 13-14. – P. 507-16.

141. Plasma asymmetric dimethylarginine predicts restenosis after coronary angioplasty / A. Derkacz, M. Protasiewicz, R. Poręba [et al.]. – Text : visual // *Arch Med Sci.* – 2011. – Vol. 7, № 3. – P. 444-8.

142. Plasma levels of C-reactive protein and interleukin-10 predict late coronary in-stent restenosis 6 months after elective stenting / A. Zurakowski, W. Wojakowski, T. Dzielski [et al.]. – Text : visual // *Kardiologia Pol.* – 2009. – Vol. 67, № 6. – P. 623-30.

143. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement / A. Kastrati, A. Schomig, S. Elezi [et al.]. – Text : visual // *J Am Coll Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 1428–36.

144. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease / N. Gokce, J.F. Keaney Jr, L.M. Hunter [et al.]. – Text : visual // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1769–1775.

145. Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery / A.L. Huang, A.E. Silver, E. Shvenke [et al.]. – Text : visual // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. – Vol. 27, № 10. – P. 2113-9.

146. Preoperative smoking is associated with early graft failure after infrainguinal bypass surgery / S. Selvarajah, J.H. Black 3rd, M.B. Malas [et al.]. – Text : visual // *J Vasc Surg.* – 2014. – Vol. 59, № 5. – P. 1308-14.

147. Preprocedural inflammatory markers do not predict restenosis after successful coronary stenting / A.H. Gomma, G.M. Hirschfield, J.R. Gallimore Jr [et al.]. – Text : visual // *Am Heart J.* – 2004. – Vol. 147. – P. 1071–1077.

148. Pre-procedural plasma levels of C-reactive protein and interleukin-6 do not predict late coronary angiographic restenosis after elective stenting / A. Segev, S. Kassam, C.E. Buller [et al.]. – Text : visual // *Eur Heart J.* – 2004. – Vol. 25, № 12. – P. 1029-35.

149. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in Chinese patients with lower extremity peripheral arterial disease: a cross-sectional study on 653 patients / Z. Li, H. Yang, W. Zhang [et al.]. – Text : visual // *BMJ Open*. – 2021. – Vol. 11, № 4. – P. e042926.

150. Prevention of Femoropopliteal In-Stent Restenosis With Cilostazol: A Meta-Analysis / O. Iftikhar, K. Oliveros, A.J. Tafur, A.I. Casanegra. – Text : visual // *Angiology*. – 2016. – Vol. 67, № 6. – P. 549-55.

151. Primary patency of long-segment self-expanding nitinol stents in the femoropopliteal arteries / S. Sabeti, W. Mlekusch, J. Amighi [et al.]. – Text : visual // *J Endovasc Ther*. – 2005. – Vol. 12. – P. 6–12.

152. Prognostic value of inflammatory markers alone and in combination with blood lipids in patients with stable coronary artery disease / A. Hoffmeister, D. Rothenbacher, M. Kunze [et al.]. – Text : visual // *Eur J Intern Med*. – 2005. – Vol. 16. – P. 47–52.

153. Raised interleukin 6 concentrations as a predictor of postangioplasty restenosis / T. Suzuki, S. Ishiwata, K. Hasegawa [et al.]. – Text : visual // *Heart*. – 2000. – Vol. 83. – P. 578.

154. Recurrent Drug-Eluting Stent In-Stent Restenosis: A State-of-the-Art Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Management / A.D. Singh, A.K. Singal, A. Mian [et al.]. – Text : visual // *Cardiovasc Revasc Med*. – 2020. – Vol. 21, № 9. – P. 1157-1163.

155. Relations between plasma von Willebrand factor or endothelin-1 and restenosis following carotid artery stenting / H. Yang, J.X. Xu, X.Z. Kong [et al.]. – Text : visual // *Med Princ Pract*. – 2012. – Vol. 21, № 6. – P. 538-42.

156. Relationship between noninvasively measured endothelial function and peripheral arterial disease / F.J. Maldonado, J.D.H. Miralles, E.M. Aguilar [et al.]. – Text : visual // *Angiology*. – 2009. – Vol. 60. – P. 725–731.

157. Restenosis after Coronary and Peripheral Intervention: Efficacy and Clinical Impact of Cilostazol / G. de Donato, F. Setacci, M. Mele [et al.]. – Text : visual // *Ann Vasc Surg*. – 2017. – Vol. 41. – P. 300-307.

158. Restenosis after stent implantation for superficial femoral artery disease in patients treated with cilostazol / Y. Soga, O. Iida, K. Hirano [et al.]. – Text : visual // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2012. – Vol. 79, № 4. – P. 541-8.

159. Risk factors for mortality among individuals with peripheral arterial disease / S.M. Amrock, C.Z. Abraham, E. Jung [et al.]. – Text : visual // *Am J Cardiol.* – 2017. – Vol. 120, № 5. – P. 862–867.

160. Risk Factors, Mechanisms and Treatments of Thromboangiitis Obliterans: An Overview of Recent Research / M.D. Li, Y.F. Wang, M.W. Yang [et al.]. – Text : visual // *Curr Med Chem.* – 2020. – Vol. 27, № 35. – P. 6057-6072.

161. Sigvant, B. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease / B. Sigvant, F. Lundin, E. Wahlberg. – Text : visual // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2016. – Vol. 51, № 3. – P. 395–403.

162. Six-month results of stenting of the femoropopliteal artery and predictive value of interleukin-6: Comparison with high-sensitivity C-reactive protein / S. Guo, Z. Zhang, L. Wang [et al.]. – Text : visual // *Vascular.* – 2020. – Vol. 28, № 6. – P. 715-721.

163. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis / G.A. Antoniou, R.K. Fisher, G.S. Georgiadis [et al.]. – Text : visual // *Vascul Pharmacol.* – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 79-87.

164. Stoner, M.C. Reporting standards of the Society for Vascular Surgery for endovascular treatment of chronic lower extremity peripheral artery disease / M.C. Stoner, K.D. Calligaro, R.A. Chaer; Society for Vascular Surgery. – Text : visual // *J Vasc Surg.* – 2016. – Vol. 64, № 1. – P. e1-e21.

165. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials appraising the impact of cilostazol after percutaneous coronary intervention / G.G. Biondi-Zoccai, M. Lotrionte, M. Anselmino [et al.]. – Text : visual // *Am Heart J.* – 2008. – Vol. 155. – P. 1081e9.

166. The association of diabetes mellitus with clinical outcomes after coronary stenting: a meta-analysis / S.Y. Qin, Y. Zhou, H.X. Jiang [et al.]. – Text : visual // PLoS One. – 2013. – Vol. 8,№ 9. – P. e72710.

167. The Glu298Asp polymorphism in endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary in-stent restenosis / T. Suzuki, K. Okumura, T. Sone [et al.]. – Text : visual // Int J Cardiol. – 2002. – Vol. 86,№ 1. – P. 71-6.

168. The Role of Circulating Biomarkers in Peripheral Arterial Disease / G. Saenz-Pipaon, E. Martinez-Aguilar, J. Orbe [et al.]. – Text : visual // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22,№ 7. – P. 3601.

169. The role of interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in predicting restenosis within stented infarct-related artery / J. Szkodzinski, A. Blazelonis, K. Wilczek [et al.]. – Text : visual // Int J Immunopathol Pharmacol. – 2009. – Vol. 22,№ 2. – P. 493-500.

170. Trends in the national outcomes and costs for claudication and limb threatening ischemia: angioplasty vs bypass graft / T. Sachs, F. Pomposelli, A. Hamdan [et al.]. – Text : visual // J Vasc Surg. – 2011. – Vol. 54,№ 4. – P. 1021-1031.e1.

171. Two-year life expectancy in patients with critical limb ischemia [published correction appears in JACC / Y. Soga, O. Iida, M. Takahara [et al.]. – Text : visual // Cardiovasc Interv. – 2015. – Vol. 8,№ 2. – P. 376.

172. Tyrrell, D.J. Ageing and atherosclerosis: vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6 / D.J. Tyrrell, D.R. Goldstein. – Text : visual // Nat Rev Cardiol. – 2021. – Vol. 18,№ 1. – P. 58-68.

173. Use of statins in lower extremity artery disease: a review / G. Gargiulo, G. Giugliano, L. Brevetti [et al.]. – Text : visual // BMC Surg. – 2012. – Vol. 12 (Suppl 1). – P. S15.

174. Usefulness of endothelin(A) receptor antagonists for the prevention of in-stent restenosis in patients with stable angina pectoris or silent myocardial ischemia / Z.S. Kyriakides, S.N. Psychari, T.M. Kolettis [et al.]. – Text : visual // Am J Cardiol. – 2003. – Vol. 91,№ 4. – P. 476-9.

175. van den Berg, J.C. In-stent restenosis management: the best is yet to come / J.C. van den Berg. – Text : visual // *J Cardiovasc Surg (Torino)*. – 2017. – Vol. 58, № 4. – P. 508-517.

176. Vascular gene expression in mice overexpressing human endothelin-1 targeted to the endothelium / S.M. Simeone, M.W. Li, P. Paradis, E.L. Schiffrin. – Text : visual // *Physiol Genomics*. – 2011. – Vol. 43. – P.148–160.

177. Vrsalovic, M. Antithrombotic Therapy in Lower Extremity Artery Disease / M. Vrsalovic, V. Aboyans. – Text : visual // *Curr Vasc Pharmacol*. – 2020. – Vol. 18, № 3. – P. 215-222.

178. Weintraub, W.S. The pathophysiology and burden of restenosis / W.S. Weintraub. – Text : visual // *Am J Cardiol*. – 2007. – Vol. 100, № 5A. – P. 3-9.

179. Williams, D.T. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology: response to Moulik, Mtonga, and Gill / D.T. Williams, P. Price, K.G. Harding. – Text : visual // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26, № 11. – P. 3199–3200.