

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

БОБРОВСКАЯ

Елена Анатольевна

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ
СТЕНОТИЧЕСКИХ ОККЛЮЗИЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ
НА АОРТО-ПОДВЗДОШНО-БЕДРЕННОМ СЕГМЕНТЕ

14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант

доктор медицинских наук,

профессор Виктор Анатольевич Лазаренко

Курск - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1 Современное состояние проблемы реконструктивно-восстановительных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей.....	17
1.2 Предикторы стенотических окклюзий зоны реконструкции магистральных артерий.....	36
1.3 Функциональная активность эндотелия и его дисфункция при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей.....	51
1.4 Состояние микроциркуляторного русла при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей.....	67
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	74
2.1 Общая характеристика морфологических данных исследования.....	74
2.2.1 Общая характеристика клинических данных исследования.....	75
2.2.2 Инструментальные методы исследования.....	84
2.2.3 Лабораторные методы исследования.....	86
2.2.4 Морфологические методы исследования.....	89
2.2.5 Методы статистического анализа.....	91
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СОСУДИСТЫХ АНАСТОМОЗОВ.....	92
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	100
4.1 Оценка ближайших результатов реконструктивных операций.....	100
4.2 Динамика фракций липидного профиля и показателей коагулограммы у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей до и после реконструктивных вмешательств.....	103
4.3 Эндотелиальная дисфункция у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей и ее особенности до и после реконструктивных вмешательств.....	108

4.4 Состояние иммунного статуса у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей до и после реконструктивных вмешательств.....	126
4.5 Особенности функционирования системы микроциркуляции и механизмов регуляции тканевого кровотока у больных облитерирующим атеросклерозом при различных уровнях поражения артериального русла и типах реваскуляризирующих операций.....	140
4.6 Взаимоотношения маркеров эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса и состояния микроциркуляции у пациентов у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей.....	157
4.7 Морфологические изменения артериальной стенки и сосудистых анастомозов до выполнения реконструктивных вмешательств и при развитии стеноза зоны реконструкции.....	175
4.8 Разработка диагностического алгоритма развития стенотической окклюзии зоны реконструкции после операций на брюшной аорте и артериях нижних конечностей.....	186
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	195
ВЫВОДЫ.....	219
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	223
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	225
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	227

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей, согласно эпидемиологическим исследованиям, в общей популяции составляет от 2% до 11% [78, 161, 381]. Лечение пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, является крайне актуальной задачей. Частота симптомной ишемии нижних конечностей в РФ составляет 173 883 случаев [263]. Пациенты с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей имеют значительно более высокие среднегодовые расходы на здравоохранение по сравнению со взрослым населением в целом [385]. Особенности окклюзирующих поражений являются тенденция к неуклонному прогрессированию атеросклеротического процесса, высокие показатели инвалидности, числа ампутаций и летальность. Частота высоких ампутаций у больных при поражении артерий подвздошно-бедренного, подколенного сегментов, которым не выполнялась реваскуляризация как в связи с отсутствием условий для операции, так и с отказом пациента от операции составляет 75,5% [207].

Основным подходом в лечении пациентов облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей с окклюзионно-стенотическим поражением аорто-подвздошно-бедренной зоны остается стратегия своевременной прямой реваскуляризации [1, 96, 195, 201, 291, 349], позволяющая сохранить конечность у 86% больных в раннем послеоперационном периоде и у 78% больных через год после операции [201].

Общее количество артериальных оперативных вмешательств за последние годы неуклонно увеличивается. Так в 2017 г. в РФ выполнено 80028 операций, что на 11,4% больше по сравнению с 2016 г. [185]. Реконструктивные операции в Российской Федерации при поражении аорто-подвздошного и инфраингвинального сегментов составляют 41,6% от общего количества артериальных операций при различных сосудистых заболеваниях, выполняемых в ангиохирургических центрах и отделениях [185].

Наряду с открытыми реконструкциями аорто-бедренной зоны в последние годы растет количество эндоваскулярных вмешательств при этой патологии: в 2017 году в РФ выполнено 4401 ангиопластики и стентирования при синдроме Лериша, что на 8,11% больше по сравнению с 2016 годом (4044 операций) [185, 212].

Прогресс в лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей во многом связан с внедрением новых способов диагностики, позволяющих выбрать оптимальный вариант и объем операции и избежать тактических ошибок, а также сочетанием интенсивного комплексного консервативного и хирургических методов в предоперационном и послеоперационном периодах. Однако, несмотря на достижения современной ангиохирургии, одной из наиболее значимых проблем, как открытых, так и эндоваскулярных реваскуляризирующих операций, является стеноз в зоне артериальной реконструкции и эндоваскулярного вмешательства, ограничивающий результаты реконструктивной хирургии окклюзионно-стенозных поражений аорты и артерий нижних конечностей [97, 170].

По данным некоторых авторов, частота рестенозического поражения достигает от 6% до 70% [9, 20, 138, 143, 170, 253, 367], что является причиной повторных артериальных операций, сопряженных с большей летальностью [241].

Многочисленные исследования посвящены изучению наиболее значимых клинических предикторов развития стенозов и окклюзий зон сосудистых анастомозов и стентов, в том числе предложены и маркеры дестабилизации атеросклеротической бляшки [260]. В последние годы большое внимание уделяется активному исследованию сосудистого эндотелия и его роли в патогенезе как атеросклеротического поражения, так и его осложнений в реконструктивной ангиохирургии, в том числе и послеоперационных окклюзионно-стенозных проблемах [175, 281].

Выделяют несколько форм эндотелиальной дисфункции: вазомоторную, ангиогенную, гемостатическую, адгезионную, при которых вырабатываются разные биологические маркеры [29, 250].

Сформировалось представление об эндотелиальной дисфункции в развитии тромбозов зон реконструкций и формировании рестенотических процессов. Учитывая, что сосудистый эндотелий регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, адгезии, миграции клеток крови в сосудистую стенку, сосудистый тонус [29, 30, 96, 274, 281], возрастает актуальность изучения его функционального состояния у больных облитерирующим атеросклерозом не только на системном, но и на локальном уровне, как в до-, так и в послеоперационном периоде.

В последнее время в патогенезе осложнений широко обсуждается воспалительная теория [10, 260], при этом сам воспалительный процесс является следствием ответной реакции эндотелия артерий на действие повреждающих факторов, к которым относят С-реактивный белок, окисленные липопротеины низкой плотности, гипергомоцистеинемию, антифосфолипидные антитела, цитокины [9, 10, 12, 25, 99, 218, 353, 570].

Определение в крови факторов повреждения сосудистой стенки является косвенным методом оценки выраженности эндотелиальной дисфункции [30]. Гомоцистеин рассматривается независимым предиктором сердечно-сосудистых катастроф. Показано, что атерогенные факторы вызывают апоптоз эндотелиоцитов, в результате чего возрастает проницаемость стенки сосудов для цитокинов, липидов, факторов роста, увеличивается адгезия лейкоцитов, происходит активация факторов коагуляции, а также уменьшается синтез оксида азота [31]. Характер гемостазиологических изменений у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, определяемый гиперфибриногенемией, гиперкоагуляцией, повышенной агрегацией тромбоцитов, создает угрозу развития тромботических осложнений в зоне реконструкции, а сосудистая стенка при облитерирующем поражении утрачивает способность синтеза антитромбогенных факторов в резонанс локальной гипоксии. Большой интерес представляет изучение функции эндотелия сосудов, регулирующего местные процессы гемостаза, обеспечивая атромбогенность сосудистой стенки [178].

Реакция сосудистой стенки на открытое хирургическое и эндоваскулярное вмешательство достаточно сложна и определяется состоянием артерии, травмой как в зоне сосудистого шва и эндартерэктомии, так и в зоне баллонной ангиопластики, что неразрывно связано с изменениями эндотелиальной функции, воспалительной реакцией на операционную травму и инородный материал (сосудистый протез, шовный материал, стент) [55, 94, 96, 163, 171, 194, 199, 241].

Само оперативное вмешательство, неизбежно сопровождающееся функциональными сдвигами жизненно важных органов и систем, индуцирующее психологический и физический стресс, наряду с использованием наркотических анальгетиков и анестезирующих препаратов, на фоне основного атеросклеротического патологического процесса, обуславливает формирование иммунодефицитных состояний [75, 137]. Все это приводит к снижению защитных возможностей организма пациента, эндотелиальной дисфункции и увеличивает риск осложнений. В работах [75] установлено, что облитерирующий атеросклероз сосудов в стадии критической ишемии обуславливает у пациентов иммунодефицит Т-звена, дисбаланс по В-звеньям иммунитета и накопление патологических циркулирующих иммунных комплексов. Единичные публикации отражают участие цитокинов в развитии стенотических изменений после реваскуляризирующих вмешательств [193]. Цитокины, в частности, ИЛ-1, проявляют целый ряд системных и локальных эффектов, являясь главным медиатором развития как местной воспалительной реакции в сосудистой стенке, так и в целом острофазового ответа на уровне организма [32, 152]. Анализ ключевых параметров иммунного ответа у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей до и после оперативного вмешательства является актуальным. Представляет интерес изучение исходного состояния местного ответа и степень выраженности изменений после оперативных вмешательств.

Одним из актуальных и важных вопросов является изучение состояния местного кровотока в развитии стенотических окклюзий зон артериальных реконструкций. Необходимо отметить, что исследования, посвященные

комплексному анализу предикторов стенотических окклюзий как на системном, так и на локальном уровне после хирургических вмешательств немногочисленны, порой разноречивы, а прогностические модели развития стенозов зоны сосудистых анастомозов и стенозов в стенке до сих пор несовершенны, в связи с этим проведение настоящего исследования является актуальным.

Углубление знаний о патогенетических закономерностях формирования и течения послеоперационных осложнений позволит оптимизировать методы патогенетической коррекции, построения прогноза и принятия научно обоснованных решений в лечебной практике.

Степень разработанности темы

Множество работ российских и зарубежных ученых посвящено повышению эффективности результатов лечения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, в частности поиску предикторов развития стенотических окклюзий зоны артериальных реконструкций. В научных работах исследуются прогностические и диагностические возможности различных методов исследования и маркеров. Однако в доступных источниках научной литературы не выявлено комплексного анализа клинических, инструментальных и лабораторных информативных признаков и изменений, происходящих в системной гемодинамике и нижних конечностях, что делает необходимым разработку методов, позволяющих обеспечивать комплексный подход к ранней диагностики стенотических поражений зоны артериальной реконструкции с учетом типа реваскуляризирующих операций и построение прогностических моделей прогнозирования. Такой подход создаст возможность применения персонализированных схем профилактики и лечения пациентов облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при различных уровнях окклюзионно-стенотических поражений аорты и магистральных артерий нижних конечностей и типах реконструктивно-восстановительных операций.

Цель исследования: улучшить результаты реконструктивно-восстановительных операций на аорто-подвздошно-бедренном сегменте у больных с облитерирующим атеросклерозом путем разработки прогностических

критериев стенотических окклюзий на основе анализа клинико-биохимических, морфофункциональных, инструментальных данных.

Задачи исследования

1. Изучить морфологическую структуру стенотических окклюзий реконструктивных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей.

2. Исследовать регионарную и микроциркуляторную гемодинамику у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после реконструктивно-восстановительных вмешательств.

3. Изучить динамическую информативность маркеров эндотелиальной дисфункции у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в до- и послеоперационном периодах при реконструктивных и восстановительных вмешательствах в системном и местном кровотоке.

4. Оценить иммунологический статус у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после реконструктивных и восстановительных вмешательств в системном и местном кровотоке.

5. Провести корреляционный анализ микроциркуляторных изменений с уровнем маркеров эндотелиальной дисфункции, показателями иммунного ответа в динамике до и после реконструктивных и эндоваскулярных вмешательств.

6. Разработать способ прогнозирования стенотических окклюзий после реконструктивных и восстановительных вмешательств на аорте и магистральных артериях нижних конечностей.

Научная новизна

Установлено, что у пациентов с облитерирующим атеросклерозом аорты и артерий нижних конечностей после реконструктивных вмешательств причиной стенотической окклюзии в зоне сосудистого анастомоза является хроническое воспаление с гиперплазией неоинтимы в виде послойной ее организации вследствие непрерывно продолжающейся гиперплазии.

Доказано, что эндотелиальная дисфункция и нарушения иммунного статуса на локальном уровне являются самостоятельным фактором развития и прогрессирования стеноза зоны артериальной реконструкции.

Показано снижение фибринолитической активности в местном кровотоке пораженной конечности до операции. Повышение концентрации PAI-1 (на 5,9%, $p=0,03$ в I и на 9,8%, $p=0,0001$ в III группах) и недостаточная секреция t-PA (16%, $p=0,0006$ в III группе) создают дисбаланс фибринолитической активности. Установлен факт увеличения концентрации факторов, повреждающих эндотелий в местном кровотоке (ГЦ (43,9%, $p<0,001$ и 50%, $p<0,001$ в I и II группах), окисленных ЛПНП (4,4%, $p<0,001$ и 6%, $p<0,001$ во II и III группах), маркеров эндотелиальной дисфункции (sVCAM-1 на 41,7%, $p<0,001$, 24%, $p=0,012$, 16,9%, $p=0,037$ в I, II и III группах) по сравнению с системным уровнем.

Установлен факт нарастания провоспалительных цитокинов в послеоперационном периоде. Выявлена дисиммуноглобулинемия между показателями системного и местного кровотока, сохраняющаяся в до- и в послеоперационном периодах. Диагностировано снижения концентрации ЦИК и окисленных ЛПНП в послеоперационном периоде.

Выявленные нарушения микроциркуляторного кровотока не нормализуются после хирургической реваскуляризации.

Установлено, что выраженность нарушений функции эндотелия и иммунного статуса усугубляются после оперативного вмешательства.

Впервые проведена комплексная оценка взаимоотношений параметров микроциркуляции, маркеров эндотелиальной дисфункции (аннексина V, молекул клеточной адгезии, ингибитора и тканевого активатора плазминогена), факторов, повреждающих эндотелий (гомоцистеина, окисленных ЛПНП), иммунного статуса (IgA, IgM, IgG, ЦИК, ИЛ-1, ИЛ-6) в системном и местном кровотоке у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при различных уровнях поражения и типах реваскуляризирующих операций.

Разработан новый подход к прогнозированию стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции на основе моделей логистической регрессии,

учитывающих комплексную оценку функционального состояния эндотелия, иммунного статуса, данных макро- и микроциркуляции тканей нижних конечностей, липидного спектра, гемореологии.

Предложены инструменты для проведения оперативных вмешательств на аорте: зажим аортальный (патент на полезную модель №145250), зажим для бокового отжатия сосудов (патент на полезную модель №154112), зажим для иссечения стенки аорты (патент на полезную модель №145251).

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления об эндотелиальных, иммунных нарушениях и микроциркуляторных механизмах на системном уровне и в пораженной конечности, лежащих в основе развития стенотических окклюзий зоны артериальных вмешательств, и особенностях их изменений в зависимости от варианта реконструктивно-восстановительных операций.

Результаты исследования окажут положительное влияние на расширение теоретических и практических знаний о патогенезе и механизмах развития стенотических окклюзий. Полученные результаты будут использованы в практическом здравоохранении и в учебной работе высших медицинских учебных заведений при подготовке научно-педагогических кадров медицинских вузов и могут служить основой для разработки мер по прогнозированию развития стенотических окклюзий зоны артериальных вмешательств.

Продемонстрирована перспективность использования комплексной оценки системного и местного кровотока нижних конечностей, направленной на анализ показателей функциональной активности эндотелия, иммунного статуса на системном и местном уровне, регионарной и микроциркуляторной гемодинамики, липидного профиля и гемостаза как предикторов риска развития стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции после реконструктивных и восстановительных вмешательств при облитерирующем поражении аорты и артерий нижних конечностей.

Представлена прогностическая модель развития стенотических осложнений зоны артериальной реконструкции в зависимости от типа реваскуляризирующих

операций, позволяющая определить перспективы повышения эффективности результатов реконструктивно-восстановительных операций у пациентов и своевременно оптимизировать лечебную тактику и персонифицированные профилактические мероприятия.

Использование инструментов для проведения оперативных вмешательств на аорте - зажима аортального, зажима для бокового отжатия сосудов позволит обеспечить хорошую фиксацию брюшного отдела аорты, не создавая повреждающего механического воздействия в зоне наложения инструмента на атеросклеротически измененную стенку сосуда; зажима для иссечения стенки аорты – позволит стандартизировать выполнение формирования иссекаемого фрагмента стенки брюшного отдела аорты по размеру и конфигурации с диаметром сосудистого протеза, обеспечить необходимую ангуляцию плоскости проксимального анастомоза.

Методология и методы диссертационного исследования

Для достижения поставленной цели и решения выбранных задач применялись: инструментальные (функциональной диагностики (ЛДФ), ультразвуковые, ангиографические), лабораторные (биохимические, гемостазиологические, иммунологические), морфологические методы исследования, методы статистической обработки.

Положения, выносимые на защиту

1. Основной причиной стенотических окклюзий в зоне сосудистого анастомоза после реконструктивных вмешательств на аорте и артериях нижних конечностей является хроническая продуктивная воспалительная реакция, определяющая персистенцию воспаления и гиперплазию неоинтимы с послойной организацией вследствие непрерывно продолжающейся гиперплазии.

2. У пациентов с облитерирующим атеросклерозом аорты и артерий нижних конечностей развиваются нарушения эндотелиальной функции с увеличением факторов, повреждающих эндотелий (ГЦ, окисленных ЛПНП), ростом маркеров эндотелиальной дисфункции (sVCAM-1), снижением фибринолитической активности (увеличение PAI-1 и недостаточная секреция t-

РА), нарушения иммунного статуса в виде дисбаланса основных классов иммуноглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов и цитокинов в пораженной конечности по сравнению с системным кровотоком.

3. При окклюзионно-стенотическом поражении аорто-подвздошно-бедренного артериального сегмента выявлены выраженные нарушения микроциркуляторного кровотока с разбалансировкой механизмов регуляции.

4. Хирургическая реваскуляризация сопровождается усугублением нарушений функционального состояния эндотелия и иммунного статуса (в системном и особенно в местном кровотоке) и не приводит к нормализации микроциркуляторных нарушений.

5. Пациентам с облитерирующим атеросклерозом и окклюзионно-стенотическим поражением аорты и магистральных артерий нижних конечностей при обследовании, наряду с оценкой макрогемодинамики, фракций липидного профиля, гемостаза, необходимо проводить комплексную оценку функционального состояния эндотелия, иммунного статуса в системном и местном кровотоке, учитывать состояние микроциркуляции тканей нижних конечностей.

6. Модели логистической регрессии, построенные на основе анализа макрогемодинамики, липидного спектра, гемореологии, маркеров эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса, состояния микроциркуляции и механизмов регуляции микрокровоотока, позволяют прогнозировать развитие стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции, учитывающие при бедренно-подколенных реконструкциях: возраст, уровень липопротеидов высокой и низкой плотности до операции, маркеров дисфункции эндотелия в системном кровотоке – sVCAM-1 до операции, окисленных ЛПНП после операции, резерва капиллярного кровотока до операции и показателя шунтирования базального кровотока после операции (со специфичностью 95,2% и чувствительностью 98,4%), при аорто-бедренных: в системном кровотоке уровень интерлейкина-1 до операции и t-РА после операции (со специфичностью 97,5% и чувствительностью 95,45%), при ТБА со стентированием подвздошных артерий: до операции ЛПИ,

уровень антитромбина III, PAУ-1 в системном кровотоке и резерв капиллярного кровотока после операции (со специфичностью 96,4% и чувствительностью 90%).

7. Для проведения оперативных вмешательств на аорте предложено использование зажима аортального (патент на полезную модель №145250), зажима для бокового отжатия сосудов (патент на полезную модель №154112) и зажима для иссечения стенки аорты (патент на полезную модель №145251).

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов исследования определена большим набором клинических наблюдений, современных инструментальных, биохимических и морфологических методов исследования и способов статистической обработки.

Результаты исследования внедрены в лечебную работу отделений сосудистой хирургии БМУ «Курская областная клиническая больница», ОБУЗ «Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», а также в учебный процесс кафедры хирургических болезней ФПО ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, кафедры общей хирургии и анестезиологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева».

Апробация диссертации

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на научных конференциях Курского государственного медицинского университета (Курск, 2009-2018); научной конференции молодых ученых, посвященной 60-летию Ин-та хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, «Современные методы диагностики и лечения заболеваний в клинике и в эксперименте» (Москва, 2005); 11, 13, 15 Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2005, 2007, 2009); Научно-практической конференции хирургов ЦФО РФ «Актуальные вопросы хирургии» (Ярославль, 2008; Орел, 2009); Двенадцатой ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией

молодых ученых (Москва, 2008); III Международной научной конференции молодых ученых - медиков (Воронеж, 2009); Втором Съезде хирургов Южного федерального округа с международным участием (Пятигорск, 2009); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ургентной хирургии» (Воронеж, 2010); VI Всероссийской конференции общих хирургов, объединенной с VI Успенскими чтениями, посвященной 200-летию со дня рождения великого русского хирурга Н.И. Пирогова (Тверь, 2010); XIV Съезде хирургов Республики Беларусь «Актуальные вопросы хирургии» (Витебск, 2010); Всероссийском форуме «Пироговская хирургическая неделя» (Санкт-Петербург, 2010); POSTER presentation XVI International Congress on Rehabilitation in Medicine and Immunorehabilitation that will be held together with the IV World Asthma & COPD Forum in Paris, France (Париж, 2011); VI научно-практической конференции хирургов Республики Карелия и Северо-западного Федерального округа России (Петрозаводск, 2011); XXIX Международной конференции «Новые направления и отдаленные результаты открытых и эндоваскулярных вмешательств в лечении сосудистых больных» (Рязань, 2014); 3-ей Межрегиональной конференции (с международным участием) «Наследственная и приобретенная патология свертывания крови - тромбозы и кровотечения: диагностика, профилактика, лечение, экономика» (Саратов, 2016); III Всемирном Конгрессе «Controversies in Thrombosis and Hemostasis» совместно с VIII Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2016); Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 45-летию отделения сосудистой хирургии ООКБ (Орел, 2017); Первом съезде хирургов ЦФО Российской Федерации (Рязань, 2017); XXXIV Международной конференции «Перспективы развития сосудистой хирургии в стране и ее регионах» (Ярославль, 2018).

Личный вклад автора

Состоит в непосредственном участии на всех этапах исследовательской работы. Автором проведены анализ и обобщение отечественных и зарубежных источников литературы по теме диссертации, совместно с научным

консультантом разработан дизайн исследования, определены цель, задачи. Автор принимал участие в формировании клинических групп исследования, самостоятельно проводил анкетирование, обследование, самостоятельно выполнял оперативное лечение и входил в состав оперирующих бригад, проводил наблюдение пациентов, взятие биологического и морфологического материала. Автором лично проведены анализ, интерпретация, обобщение, статистическая обработка полученных результатов, подготовка основных публикаций и докладов по выполненной работе.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 76 работ, из них 16 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 3 патента РФ на изобретения.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 290 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 50 рисунками.

Список литературы включает 576 источников, из них 284 отечественных и 292 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современное состояние проблемы реконструктивно-восстановительных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей составляют 20% всех видов сердечно-сосудистой патологии и лидируют в структуре инвалидизации и летальности [184]. Количество артериальных реконструктивных операций при окклюзионно-стенотических поражениях аорто-подвздошно-бедренного сегмента остается высоким из года в год [8, 185].

Число реконструкций аорто-бедренного сегмента, включая ангиопластику со стентированием, по данным ежегодных отчетов в Российской Федерации, в 2017 г. составило 11733 операции [185]. Вместе с тем, на фоне роста хирургических вмешательств, наблюдается тенденция к минимально-инвазивным операциям на брюшном отделе аорты [17]. Отмечается снижение открытых сосудистых операций на подвздошном артериальном сегменте: число аорто – бедренных реконструкций, по данным А.В. Покровского и соавт., в 2017 г. уменьшилось на 8,1% по сравнению с предыдущим годом [185]. Помимо стандартных аорто-бедренных реконструкций, широко используется методика полузакрытой эндартерэктомии из подвздошных артерий, на долю которой в общем числе операций приходится 11,1% [170, 185].

В настоящее время отдается предпочтение эндovasкулярным технологиям, являющихся альтернативой открытым реконструкциям аорто-подвздошного сегмента [138, 276, 429, 444, 520, 526, 553]. В России эндovasкулярные вмешательства при синдроме Лериша в 2017 г. составили 37,5% (4401 операция), что на 2,8% больше по сравнению с 2016 г. (34,7% (4044 операции)) [184, 185]. Доказаны их преимущества, заключающиеся в миниинвазивности, безопасности, низкой летальности, минимальных сроках стационарного лечения [35, 136, 142, 378]. Совершенствование техники, опыт хирурга и материальное обеспечение клиники позволяют проводить эндovasкулярную реканализацию при сложных

поражениях подвздошных артерий [211], независимо от классификации TASCII, включая типы C и D [295, 376] и полную окклюзию [518].

Развитие эндоваскулярной хирургии с внедрением стент-графтов демонстрирует хорошие результаты лечения при окклюзионно-стенотических поражениях аорто-подвздошного сегмента [170, 279, 379, 380, 465]. Так, альтернативой открытой хирургической реконструкции бифуркации аорты при сложных окклюзионных заболеваниях является методика CERAB «Covered Endovascular Reconstruction of the Aortic Bifurcation» [369, 401, 420, 534], позволяющая достичь технического успеха в 95,1% случаях, с первичной проходимостью 87,3% через 1 год и 82,3% через 2 года и вторичной проходимостью 95% и 95% через один и два 2 года соответственно [369]. K. Taeymans et al. демонстрируют трехлетний опыт эндоваскулярной реконструкции бифуркации аорты техникой CERAB при обширных поражениях аорто-подвздошного сегмента [547].

Эндоваскулярная терапия рассматривается в качестве первой линии лечения пациентов с поражением аорто-подвздошного сегмента [185, 361, 546].

Технический успех эндоваскулярного лечения при окклюзионно-стенотическом поражении общей и наружной подвздошных артерий составляет от 80% до 100% [73, 284, 444]. Первичная проходимость стентированных подвздошных сосудов через год достигает 83,0% - 97,49% [73, 444], через 2 года 79,9% [138, 389], вторичная проходимость через год, два и три года составляет соответственно 100%, 94%-100% [73, 444] и 94%-100% [444]. Результаты лечения несколько отличаются при stenотическом и окклюзионном поражении. Проходимость стентированных подвздошных сегментов при ангиопластике со стентированием составляет $97,49 \pm 1,5\%$ через 12 месяцев и $92,3 \pm 3,26\%$ через 24 месяца, что позволяет сохранить нижние конечности в сроки до 24 месяцев в $94,3 \pm 2,9\%$, а после реканализации окклюзии со стентированием $92,69 \pm 3,57\%$ и $81,96 \pm 6,63$ в те же сроки, с частотой сохранения конечности в $92,7 \pm 4,3\%$ [138].

В настоящее время расширяются показания к проведению эндоваскулярного лечения аорто-подвздошного сегмента с позиции

протяженности и характера поражения [170]. Интервенция при хронической окклюзии наружной подвздошной артерии среди 377 успешно проведенных стентирований демонстрирует общую первичную проходимость через 1 год 78%, вторичную - 92%, однако сопряжена с низким уровнем показателей к 5 годам - 8,2% и 15,4% соответственно [452].

Несмотря на то, что чрескожная транслюминальная ангиопластика и стентирование широко используются при стенотических и окклюзионных поражениях подвздошных артерий, нет однозначной точки зрения на позицию выбора указанных опций.

Показаниями к стентированию являются: неэффективность ангиопластики с выраженной диссекцией, ограничивающей кровоток, эластическим рекойлом, градиентом давления более 10-15 мм рт.ст., рестеноз после выполненной ранее ангиопластики, хронические окклюзии [284], при этом лучшие отдаленные результаты отмечают при первичном стентировании [60, 543, 555, 434]. Так при стентировании первичные и вторичные результаты составляют 84% и 92% соответственно, что достоверно лучше, чем при баллонной ангиопластике - 79% и 89% соответственно [60].

J. Bekken et al. [306] проанализировали результаты двух рандомизированных контролируемых исследований с общим числом участников 397 пациентов, сравнивающих чрескожную транслюминальную ангиопластику и первичное стентирование при окклюзионном поражении подвздошных артерий. Однако, неоднородность этих двух исследований не позволила исследователям объединить данные. Авторы считают, что общее качество доказательств является низким из-за небольшого числа включенных исследований, различий в типах пациентов, которые были включены, и способе сообщения результатов.

Несмотря на то, что показания к эндоваскулярному вмешательству определены согласительными документами [154, 423], эндоваскулярное или гибридное лечение рассматривают как действительный подход к поражениям типа C и D TASCII [552]. Отдельные авторы показали лучшие результаты после стентирования по сравнению с баллонной ангиопластикой при поражении типа C

и D. Так 3-, 5 - и 10-летняя проходимость после баллонной ангиопластики у больных в группе TASCII C и D составила 67%, 54% и 50%, а после стентирования 88%, 82% и 75%, соответственно [533]. Исследование [464] продемонстрировало приемлемые результаты эндоваскулярного лечения аорто-подвздошного поражения TASCII типа C и D, однако с лучшим как техническим успехом, так и двухлетней первичной проходимостью в группе TASCII C, составляющей 94,9% против 88,4% в группе TASCII D.

Приемлемые долгосрочные результаты первичного стентирования при сложной окклюзии подвздошных артерий показано и другими авторами [442]. Суммарные коэффициенты первичной проходимости через 1, 3, 5, и 10 лет составили 90%, 88%, 83%, и 71% в группе TASC II C и D и 95%, 91%, 88%, и 83% в группе TASCII A и B соответственно, хотя процедура занимала относительно больше времени (167 ± 63 минуты против 112 ± 47 минут, $p < 0,001$) и ассоциирована со значимо более высокой частотой осложнений (9% против 3%, $p = 0,014$) при поражении типа C и D по сравнению с TASCII A и B [442].

Отмечается также рост числа операций на инфраингвинальном сегменте. В Российской Федерации в 2017 г. их количество составило 21625 операций, а в 2016 г. - 20965 [185]. Продолжают широко развиваться методики эндоваскулярного лечения интрангвинальных поражений [8, 184, 212, 300, 463]. Растет количество эндоваскулярных методов и вариантов лечения наиболее сложных анатомических сегментов, таких как подколенная артерия [360, 446, 557, 560]. Частота непосредственного клинического успеха реканализации хронической протяженной окклюзии поверхностной бедренной и подколенной артерий достигает 90% - 100% [176, 379, 527, 377]. Первичная проходимость стентированного сегмента через год составляет 74,7% - 75,2%, через два - 72% [176], вторичная проходимость через год - 89,9% [377].

L.A. Garcia et al. [530] демонстрируют эффективное эндоваскулярное лечение поражений бедренно-подколенного сегмента, основанное на результатах многоцентрового проспективного исследования SUPERB в 46 центрах США. Первичная проходимость через 12 месяцев после баллонной ангиопластики и

стентирования поверхностной бедренной и подколенной артерий выше щели коленного сустава была достигнута у 78,9% больных. Стент Supera обеспечивал высокую эффективность по сравнению с другими стентами в бедренно-подколенной позиции, что подтверждено авторами через 3 года наблюдения [529].

Несмотря на существующие руководящие принципы ведения пациентов с хронической ишемией конечностей и реваскуляризации, разработанные научными сообществами сосудистых хирургов [154, 423, 520], существуют значительные разногласия в подходах лечения пациентов с инфраингвинальным поражением артерий и оптимальная начальная стратегия реваскуляризации бедренно-подколенного сегмента остается неопределенной для пациентов с заболеваниями периферических артерий [469].

Ряд обзорных статей посвящены современным научно обоснованным методам реваскуляризации инфраингвинальных поражений артериального русла [53, 234, 472].

Группа авторов под руководством И.И. Затевахина приводит анализ результатов открытых реконструкций и эндоваскулярных вмешательств у 327 пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением поверхностной бедренной артерии. Первичная проходимость через три года в группе больных после БПШ с использованием протеза ПТФЭ составила 63,7%, после аутовенозного шунтирования 77,5%, в группе эндоваскулярных операций 52,9%, а через пять лет - 49,4%, 68,9%, 43,7% соответственно [167].

Сравнительная эффективность открытых и эндоваскулярных вариантов реваскуляризации оценена в многочисленных публикациях. Существуют значительные разногласия в отношении первичного шунтирования или первичного эндоваскулярного вмешательства [305, 317, 321, 340, 341, 342, 347, 354, 441, 418, 462, 497, 498, 536]. Одни исследования отдают предпочтения первичным эндоваскулярным вмешательствам [536], другие отмечают преимущества шунтирующих операций [305, 341, 497, 498], третьи демонстрируют сопоставимые результаты [317, 340, 342]. Оценка результатов

затруднена из-за отсутствия рандомизированных контролируемых испытаний и ограничена небольшими региональными ретроспективными рядами [469].

Эффективность методов открытой реконструкции эндоваскулярных вмешательств у больных с поражением инфраингвинального сегмента изучалась в исследованиях BASIL, BASILII, BEST-CLI [317, 318, 328, 390], которые не выявили статистически значимых различий между вариантами методик реваскуляризации по уровню выживаемости, смертельному исходу, количеству ампутаций. Однако эти исследования имели ряд ограничений [129], обусловленных неоднородностью групп, что не позволяет однозначно интерпретировать результаты.

Также одним из спорных и обсуждаемых вопросов является выбор наиболее оптимального эндоваскулярного метода как в зависимости от уровня, степени поражения сосудистого русла, так и степени ишемии.

Несмотря на эндоваскулярные стратегии реваскуляризации, рекомендуемые при поражениях типа А и В по TASCII [154, 423], продолжаются исследования по оценке эффективности эндоваскулярных вмешательств при типах С и D также и при поражении бедренно-подколенного артериального сегмента.

С.А. Папоян и соавт. продемонстрировали обнадеживающие непосредственные и отдаленные результаты эндоваскулярных вмешательств у 89 пациентов при длинных окклюзиях поверхностной бедренной артерии типов С и D по TASCII [169]. Есть публикации, демонстрирующие сопоставимые результаты вне зависимости от типа поражения [295, 419]. По другим данным, результаты операции обратно коррелировали с типом поражения по TASCII [439] - одногодичная первичная проходимость при типе А-С составляла $67\pm 6\%$, при типе D $61\pm 4\%$, $p < 0,05$, многоуровневыми интервенциями - $76\pm 5\%$ для одиночных и $49\pm 9\%$ для многоуровневых, $p = 0,002$, дистальными вмешательствами - $74\pm 5\%$ и $57\pm 7\%$ для бедренной и большеберцовой артерии, $p < 0,05$. Некоторые авторы показывают незначительные различия от типа поражения по TASCII, что позволяет отступать от рекомендаций TASCII [278].

В 2015 г. были опубликованы результаты исследований IN.PACT SFA и LEVANT 2, показавшие преимущество баллонов с лекарственным покрытием перед стандартной ангиопластикой при поражении поверхностной бедренной и подколенной артерий. Согласно результатам исследования IN.PACT SFA, первичная проходимость баллонов с лекарственным покрытием по сравнению с ангиопластикой через 12 месяцев составляла 82,2% против 52,4%, $p < 0,001$ [362], через 24 месяца - 78,9% против 50,1%, $p < 0,001$, с более низкой свободой от клинически обусловленной целевой реваскуляризации поражения (9,1% против 28,3%, $p < 0,001$) и низкими показателями рестеноза через 24 месяца (19,8% против 46,9%, $p < 0,001$) [367]. В исследовании LEVANT 2 [554] через 12 месяцев первичная проходимость у пациентов, перенесших ангиопластику баллоном с лекарственным покрытием Lutonix Paclitaxel, также была выше, чем у пациентов, перенесших стандартную ангиопластику (65,2% против 52,6%, $p = 0,02$). Однако, по данным исследования IN.PACT SFA, среди пациентов, проходящих лечение баллоном с лекарственным покрытием, отмечалась более высокая смертность (8,1% против 0,9%, $p = 0,008$), что вызывает в литературе ряд вопросов [517], затрудняя сравнения, и требует дальнейшего наблюдения. Исследование FOREST, вероятно, предоставит более подробную информацию в отношении оптимальных подходов эндоваскулярного лечения окклюзии бедренно-подколенного сегмента [489].

Заслуживает внимания выбор хирургического лечения пациентов при развитии критической ишемии [349]. В 2017 г. А.В. Гавриленко и соавт. [129] представлен обзор литературы, посвященный лечению этой категории больных, в котором дана сравнительная оценка результатов эндоваскулярных и открытых хирургических реваскуляризаций при критической ишемии конечности.

По мнению А.В. Гавриленко и соавт., первичные эндоваскулярные вмешательства, выполненные по показаниям, установленным TASC II, имеют доказанный успех в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей, однако при повторных и осложненных реконструкциях необходим индивидуальный подход с оценкой всех возможных рисков [43].

T.T. Tsai et al. [536] сообщили о результатах лечения 1858 пациентов с критической ишемией или перемежающейся хромотой из регистров в Колорадо и Калифорнии. Так, пациенты, перенесшие эндоваскулярное вмешательство, имели меньшую летальность в течение 30 дней по сравнению с пациентами, перенесшими шунтирование (0,2% против 3,8%), показатели выживаемости также были выше у пациентов после эндоваскулярных вмешательств, чем после шунтирования в течение 3 лет наблюдения.

Важной стратегией спасения конечностей у пациентов с многоуровневым поражением артериального русла является гибридное хирургическое вмешательство [50, 51, 52, 101, 205, 234, 240, 343, 346, 368, 408, 409, 410, 411, 426, 427, 500, 505, 552].

У пациентов при атеросклеротическом изменении бедренно-подколенно-тибиального артериального сегмента и критической ишемией БПШ в изолированный сегмент при наличии состоятельного русла оттока позволяет сохранить конечность в 64,6%, а пятилетняя проходимость шунта составляет 54,2% [88].

Результаты хирургического лечения с позиции проходимости реконструированных артерий при различных уровнях поражения отличаются. Наиболее благоприятные результаты хирургического лечения отмечаются после реконструктивных вмешательств на аорто-подвздошном сегменте. Результаты проходимости шунтов после бедренно-подколенных реконструкций представлены в довольно широких пределах - от 15% до 95% [1, 45, 206, 499, 509]. Так, пятилетняя проходимость шунтов после бедренно-подколенных реконструкций с использованием протезов из ПТФЭ составляет 47,8%-49%, аутовенозного трансплантата - 69%-71,4% [1, 509], а после бедренно-тибиальных - 15% для ПТФЭ протезов и 47% для аутовенозных [499]. Сохранение конечности через 5 лет при бедренно-подколенном шунтировании с использованием протезов из ПТФЭ составляет 35%-56,5% [1, 499], а при использовании аутовены - 81%-83,3% [1, 499]. У пациентов с диаметром протеза 8 мм и более через 1 год

функционировало 95% шунтов, с диаметром 6-7 мм - 60%, через 2 года - 90% и 50% соответственно [206].

Отдаленные результаты проходимости ангиопластики и стентирования стенозов в аорто-подвздошной зоне не отличаются от показателей открытой реконструктивной хирургии [142, 210]. Однако есть данные, что после шунтирования отмечается меньшее количество ампутаций [8, 40, 241, 318].

Стентирование в бедренно-подколенной зоне не улучшает отдаленные результаты [142, 341]. Есть данные, что окклюзия стента поверхностной бедренной и подколенной артерий может повлиять на сосуды-мишени у пациентов, которым может потребоваться последующее бедренно-подколенное шунтирование, что следует учитывать при выполнении стентирования [461], а результаты бедренно-подколенных реконструкций, выполняемых после эндоваскулярных процедур, хуже по сравнению с первичным шунтированием [318]. Аналогичные результаты после повторных процедур отмечены и другими авторами [398, 474, 485]. По данным V.W. Nolan et al. [485], независимыми предикторами увеличения годичной ампутации и окклюзии шунта являются: предыдущее эндоваскулярное вмешательство, предыдущее шунтирование, зависимость от диализа, использование протеза и дистальное (большеберцовое и стопное) шунтирование, при этом худшие исходы для вторичного шунтирования наблюдались независимо от предшествующего неудачного типа лечения (эндоваскулярного или открытого шунтирования). Интересные результаты F.K. Enzmann et al., доказывающие, что предыдущая неудачная ангиопластика берцовых артерий не оказала существенного влияния на дистальное шунтирование [549] по проходимости, сохранению конечности и показателю выживаемости по сравнению с первичным шунтированием. Авторами показано, что венозное большеберцовое шунтирование после предыдущей ангиопластики обеспечивает сопоставимые показатели. Так, первичная проходимость через год составила 55% в группе после первичного шунтирования и 53% в группе после неудачной ангиопластики, через три года 47% и 44% соответственно ($p=0,58$), вторичная проходимость составила через год 59% против 64%, через три года 52% против 55% ($p=0,36$).

Сопоставимые результаты были получены относительно сохранения конечностей: через год 96% против 90%, через три года 91% против 85% ($p=0,44$) и общей выживаемости: 91% против 97%, 85% против 92% через год и три года соответственно ($p=0,76$).

Отдельного внимания заслуживает оценка эффективности лечения пациентов после повторных реконструктивных операции или повторных эндоваскулярных вмешательств. Результатами работ А.В. Гавриленко и соавт. [208] показано, что в раннем послеоперационном периоде различий между повторными открытыми операциями и повторными эндоваскулярными вмешательствами нет. Результаты повторных вмешательств на ранее стентированном участке артерии нижних конечностей как повторной открытой реконструктивной операции, так и повторной эндоваскулярной реваскуляризации в отдалённом послеоперационном периоде не отличаются. Вместе с тем, повторные открытые реконструктивные операции в отдалённом послеоперационном периоде являются наиболее эффективным подходом лечения пациентов в стадии критической ишемии нижних конечностей.

Через 1-3 месяца после реваскуляризирующих операций в послеоперационном периоде у 43,8% больных с поражением артерий подвздошно-бедренного, подколенного и тибиальных сегментов наблюдается прогрессирование ишемии конечности, что приводит к необходимости выполнения высоких ампутаций [35]. По мнению Ю.А. Скугаря и соавт., характер течения раннего послеоперационного периода и первых 6 месяцев после операции является определяющим для сохранения конечности [231]. По данным авторов, 29,5% ампутаций выполнены в первый месяц, а 47,8% - в первое полугодие после операции. Однако первичная ампутация сокращает продолжительность жизни в послеоперационном периоде по сравнению с проведенной вторичной ампутацией. Так, через 18 месяцев после выписки из стационара смертность после первичной ампутации составляет 52%, после вторичной ампутации - 29% [41], что указывает на приоритет первичной реваскуляризации.

Вместе с тем, несмотря на многочисленные обзоры, оптимальная стратегия реваскуляризации инфраингвинальных поражений при хронической ишемии не определена [541] и остается дискуссионной, особенно в при критической ишемии [292]. J. Almasri et al. в 2018 г. опубликовали результаты метаанализа, в котором оценивались исходы процедур инингвинальной реваскуляризации у пациентов с критической ишемией, включающем 44 исследования с участием 8602 пациентов. Показано, что при использовании в качестве трансплантата большой подкожной вены отмечены наиболее высокие показатели проходимости через 1 и 2 года (первичная проходимость 87% и 78%, вторичная - 94% и 87% соответственно) по сравнению с другими вмешательствами. Результаты применения протеза значительно уступали венозному шунтированию с позиции ампутации и проходимости, особенно ниже щели коленного сустава через 2 года и старше. Стенты с лекарственным покрытием демонстрировали лучшую первичную проходимость через год, чем голые металлические стенты (73% против 50%), сопоставимую с баллонной ангиопластикой (66%). Выживаемость, большие ампутации и выживаемость без ампутаций в течение двух лет были сопоставимы между эндоваскулярными вмешательствами и шунтированием с использованием вен, а применение протеза было сопряжено с более высокими показателями потери конечностей [292]. Вместе с этим, по мнению авторов, существует ряд вопросов, касающихся гетерогенности в группах риска пациентов, степени ишемии конечности, анатомического поражения, не включающих пролонгированные поражения большеберцовой артерии и лечение, что делает прямое сравнение результатов из текущей литературы сложной задачей.

По мнению отечественных ученых, тяжелые сопутствующие заболевания и высокий хирургический риск являются определяющими в выборе реваскуляризации. Ю.И. Казаков и И.Б. Лукин, считают, что при высоком хирургическом риске целесообразнее эндоваскулярная реконструкция, при низком - шунтирующие операции, а при среднем возможно выполнение обеих методик [86, 87]. J. Okazaki et al. [301], анализируя открытые хирургические и эндоваскулярные вмешательства с позиции заживления ран при критической

ишемии, отметили, что выполнение артериальной реконструкции ассоциируется с наибольшей эффективностью заживления трофических расстройств, по сравнению с эндоваскулярным вмешательством по времени, скорости заживления и периодом, свободным от язвы. Аналогичные данные получены В.Н. Золкиным и соавт.: полное заживление трофических язв через 6 месяцев после артериальной реконструкции отмечено в 71% случаев, а после эндоваскулярного лечения в 19% [283].

На результаты шунтирующих операций влияет большое количество факторов. Пройодимость шунта зависит от: типа операции, материала шунта [166], длины шунта, состояния свертывающей системы крови. По мнению большинства авторов, основное значение придается состоянию дистального русла, особенно при критической ишемии конечностей [209, 265]. При анализе результатов 660 артериальных реконструкций бедренно-подколенного артериального сегментов в отдаленном периоде Ю.А. Скугарь и соавт. показали зависимость сохранности конечности от метода реконструкции только после операции при критической ишемии, так, по данным авторов, наиболее эффективны операции с применением трансплантатов из ПТФЭ, позволяющие сохранить через 5 лет 77,1% конечностей, против 69,6% после аутовенозных реконструкций и 62,4% при применении трансплантатов из вельюрового дакрона с желатиновой пропиткой [231]. После операций, выполненных в стадии перемежающейся хромоты, показатели сохранности конечности после разных методов реконструкции существенно не различались. Другими исследователями, сравнивающими результаты различных методик артериальной реконструкции при критической ишемии нижних конечностей и поражением на уровне бедренно-подколенно-берцового артериального сегментов, отмечено, что использование только эндоваскулярных вмешательств в объеме баллонной ангиопластики бедренно-подколенного и берцовых сегментов приводит к усугублению степени хронической артериальной недостаточности нижней конечности в 62%, открытых оперативных вмешательств - в 19,61%, а при «гибридных» операциях - в 17,65% [240].

Характер ишемии является значимым фактором, определяющим проходимость шунтов. Так, проходимость бедренно-тибиальных шунтов при хронической ишемии составляет 68%, 59%, 58% через 1, 2 и 3 года, при острой - 64%, 56%, 42% соответственно, а уровень сохранения конечности при хронической ишемии 88%, 84%, 66% , при острой - 85%, 73%, 62% в те же сроки [166]. Критическая ишемия конечностей является негативным предиктором отдаленной проходимости [346].

А.В. Гавриленко и соавт. доложили о хирургическом лечении 473 пациентов с критической ишемией нижних конечностей касательно вида, методики хирургической реваскуляризации и пластического материала [247]. При выполнении БПШ выше щели коленного сустава тромбоз в ближайшем послеоперационном периоде возникал в 7,5-10,7% и не зависел от методики шунтирования. По мнению авторов, основными причинами развития тромбоза были механические факторы (перекрут шунта, повреждение стенки вены и неадекватно выполненная вальвулотомия). При выполнении операции ниже щели коленного сустава частота тромбоза достоверно зависела от методики шунтирования, достигая 8,5% при применении аутовенозных шунтов по методике *insitu*, 15,4% - при применении реверсированной аутовены и 37,0% при использовании синтетического протеза. По мнению А.В. Гавриленко и соавт., использование синтетического материала в этой позиции следует считать тактической ошибкой. Частота тромбозов при выполнении бедренно-берцового шунтирования колебалась в пределах 28,3-100%. Авторы считают, что доминирующими факторами развития тромбоза шунтов придистальных реконструкциях являются малый диаметр берцовых артерий, кальциноз стенок, состояние дистального русла и высокое периферическое сопротивление, а выбор пластического материала при дистальной реконструкции имеет принципиальное значение - использование аутовенозного шунтирования по методике *insitu*.

А.В. Покровский также акцентирует внимание на применении, по возможности, аутовены при операциях БПШ как ниже, так и выше щели коленного сустава [184]. М. Jackson et al. [537] показали, что окклюзия

аутовенозных шунтов по сравнению с синтетическими протезами протекает с меньшей выраженностью ишемии конечности.

Доказаны преимущества комбинированных трансплантатов по сравнению с протезами из ПТФЭ. Так, отдаленные результаты проходимости для комбинированного шунта через один и три года наблюдения составляют 74,5%, 19,6% против 60,8% и 8,6% для протеза из ПТФЭ, а сохранения конечности 94,1%, 84,3% для комбинированного шунта против 73,9%, 56,5% для ПТФЭ протеза [187] через один и три года соответственно.

Локализация дистального анастомоза определяет ближайшие результаты проходимости и не влияет на отдаленные результаты [166, 187].

Оценка состояния путей притока и оттока является важным фактором, влияющим на функционирование шунтов как в ранние, так и отдаленные сроки после операции и подчеркнута во многих исследованиях [19, 39, 45, 46, 59, 69, 76, 128, 131, 133, 146, 154, 186, 252, 262, 272, 294, 412, 492].

Адекватность путей оттока является одним из условий эффективности и эндоваскулярных процедур [3, 284, 417].

В.А. Батрашовым и соавт. [76] было отмечено, что у всех больных, которым выполнено бифуркационное аорто-бифemorальное шунтирование, выявлено значимое атеросклеротическое поражение воспринимающего русла: общей бедренной артерии в 56,3%, глубокой бедренной артерии в 100%, поверхностной бедренной артерии в 56,3%, а в 78,1% случаев отмечена ее окклюзия. Авторы подчеркивают значимость дистальной реконструкции при выполнении аорто-бедренного бифуркационного шунтирования пациентам с атеросклеротическим поражением аорты и аорто-подвздошного сегмента, которая бы обеспечила функционирование аорто-бедренного шунта.

Анализируются различные методологические подходы и комбинации, способствующие снижению локального периферического сопротивления в конечности и улучшению функционирования шунтов. Так, лучшей проходимости бедренно-тибиальных аутовенозных шунтов способствуют поясничная симпатэктомия и наложение артериовенозного соустья [90]. Хотя, по мнению

других авторов [247], поясничная симпатэктомия не оказывает статистически достоверного положительного влияния на функционирование шунта, но положительно отражается на индексе качества жизни больных с критической ишемией нижних конечностей. Применяя методику разгрузки дистального отдела шунта с помощью оставления от 1 до 3 неперевязанных коллатералей большой подкожной вены в качестве коллекторов, снижающих периферическое сосудистое сопротивление при бедренно-дистальной реконструкции, М.Д. Дибиров и соавт. достигли показателя кумулятивной проходимости шунта через год 75,1%, через 5 лет - 53,8%, сохранив конечность у 81,5% пациентов через год и у 64% больных через 5 лет [69].

Для оценки состояния русла оттока наиболее признанными являются: оценка периферического сопротивления по R.V. Rutherford (1997 г.) [492] и оценка распределения окклюзионно-стенотического поражения артерий нижних конечностей по A. Bollinger (1981 г.) [514].

При сумме баллов 1,0-4,0 состояние путей оттока шунтов расценивают как «хорошее», при 4,0-7,0 баллов как «удовлетворительное» и при 7,0-10 как «плохое» [186]. С. Ljungman et al. в своем исследовании отметили, что в зависимости от исходного состояния путей оттока через 3 года после операции удается сохранить конечность у 62% при «хороших», у 30% при промежуточных, а при «плохих» путях оттока в 10% [288]. Есть мнение, что эти шкалы имеют существенные недостатки при оценке русла оттока у больных с двухуровневой атеросклеротической окклюзией инфраингвинального сегмента в стадии критической ишемии, когда окклюзированы поверхностная бедренная артерии и все магистральные артерий голени [88], что позволило авторам разработать коэффициент состоятельности русла оттока, способный прогнозировать длительность работы шунта. Так при значении коэффициента $0,8 \pm 0,18$ средняя длительность проходимости шунта составляет $0,68 \pm 0,1$ года, при уровне $1,22 \pm 0,05$ - $2,33 \pm 0,58$ года, при значении $1,28 \pm 0,13$ - $3,80 \pm 1,30$ года, при значении $1,65 \pm 0,25$ - более 5 лет.

Обсуждаются тактические вопросы оптимизации кровотока в зоне ишемии, восстановления «ангиосомной» артерии [3, 239, 443, 532]. Рассматриваются различные точки зрения на причины развития осложнений как после открытых, так и эндоваскулярных процедур [329], учитывающие поражение магистральных артерий голени и прогрессирующее течение атеросклероза [11], многоуровневый характер поражения, приводящий к усугублению ишемии конечности [453].

Клинические факторы риска могут влиять на клинические исходы [330]. Факторы риска, ассоциированные с атеросклерозом, хорошо известны и освещены во многих работах [154, 310, 323, 345, 383, 423, 491, 501, 515]. D.L. Bhatt et al. приводят анализ данных о факторах риска атеросклероза и лечения 67888 пациентов в возрасте от 45 лет и старше в 44 странах с сердечно-сосудистыми заболеваниями, из них 8273 пациентов заболевания периферических артерий. Авторы отмечают, что пациенты во всем мире имели схожие профили факторов риска: артериальная гипертензия (81,8%), гиперхолестеринемия (72,4%) и сахарный диабет (44,3%), избыточная масса тела (39,8%), ожирение (26,6%) [491]. Статус курения является фактором риска рестеноза [466, 574]. Есть работы, указывающие на парадоксальный эффект, так, G. Ciccarelli выявил в качестве независимого предиктора первичной проходимости статус курения в течение последних 10 лет, и у этих пациентов, уже находившихся на двойной антитромбоцитарной терапии при поступлении, наблюдалась более низкая частота неблагоприятных событий, чем у некурящих пациентов. Причина этого наблюдения остается неясной и объясняется вариантом «парадокса курильщика» [487].

Негативно влияют на результаты хирургического лечения характер и тяжесть сопутствующих заболеваний, коррелирующие со снижением первичной проходимости, выживаемости и ампутацией [26, 192, 346, 409, 418, 482]. По данным Н.Б. Исмаилова, А.В. Веснина [84], у больных старше 70 лет в среднем имеется по 5,2 сопутствующих заболеваний, а ишемическая болезнь сердца встречается у 100% пациентов. Применение скрининговых систем SYNTAX, STS and EuroSCORE позволяет прогнозировать неблагоприятный исход у

кардиологических пациентов, а превентивная коронарная реваскуляризация - предотвратить развитие инфаркта миокарда [26].

Отягощающим фактором является наличие сахарного диабета [198, 286, 346, 409, 491], ассоциируемого с риском рестеноза [335]. Показатели кумулятивной проходимости шунтов через 3, 6 и 9 лет после реконструкции аорто-подвздошной зоны составили у пациентов с сахарным диабетом 82,8%, 76,8% и 72,3% соответственно, и 91,5%, 84,6% и 81,2% у пациентов без сахарного диабета, с частотой сохранения конечности после операции у пациентов с сахарным диабетом 84,2%, 79,8% и 78,9%, и у пациентов без диабета – 93,9%, 90,5% и 88,5% соответственно [165]. Кроме того, наличие сахарного диабета достоверно увеличивало летальность в более ранние сроки, через $56,0 \pm 2,4$ месяцев после артериальных реконструкций в сравнении с пациентами без диабета (через $62,4 \pm 1,9$ месяцев), составляя 43,1% и 28,9% соответственно. Вместе с тем, несмотря на наличие сахарного диабета, реконструктивные вмешательства позволили увеличить дистанцию безболевого ходьбы и сохранить конечность у 85,9% [165], а также опороспособную функцию стопы у 88% [209] пациентов при реконструкции аорто-подвздошной зоны, а при дистальных реконструкциях – у 82% и снизить частоту высоких ампутаций до 11% [209].

Высокий уровень гликированного гемоглобина ($HbA1c > 7,0\%$) в два раза увеличивает риск ампутации после реваскуляризации [404]. Однако, по данным В.Н. Золкина и соавт. [166], отдалённые результаты проходимости бедренно-тибиальных шунтов не зависят от наличия сахарного диабета, а определяются только двумя факторами: характером ишемии и протезным материалом.

Одним из неблагоприятных факторов риска является возраст больных [423, 503], при этом самые низкие показатели проходимости аутовенозных бедренно-подколенных шунтов отмечаются у больных в возрасте до 50 лет, составляя через 5 лет 7,7%, а наилучшие результаты выявлены в возрасте от 50 до 60 лет, где пятилетний показатель проходимости достигает 17,4% [11]. Неудовлетворительные отдаленные результаты лечения авторы связывают с высокой степенью активности атеросклеротического процесса у больных

молодого возраста, чаще имеющее злокачественное течение. В группе больных до 50 лет имело место повышение уровня свободного холестерина на 23,8% по сравнению со здоровыми лицами. Ю.И. Казаковым и соавт. доказано, что у больных именно в возрасте до 50 лет отмечаются грубые изменения липидного спектра крови, преимущественно фракций фосфолипидов, проявляющиеся снижением количества сфингомиелина и фосфотидилхолина на 2,5% и 4,4% и увеличением содержания фракций лизофосфотидил-этанолamina и фосфотидилинозитола на 4,5% и 9,7% по сравнению с лицами старше 50 лет.

Дислиппротеидемия, как фактор риска развития и прогрессирования атеросклероза, встречается у 73,3% пациентов с хирургической коррекцией сосудов нижних конечностей, среди которых наиболее часто диагностируется гиперхолестеринемия (61,7%) и гипертриглицеридемия (35%) [229], инициируя клиническую симптоматику в более раннем возрасте, оказывая влияние на отдаленные результаты хирургического лечения больных и являясь независимым предиктором снижения первичной проходимости [409]. Так, уже через 5 лет после реваскуляризирующей операции выявлены различия по частоте прогрессирования ишемии нижних конечностей: 51,1% больных с дислиппротеидемией против 25% в группе с нормолипидемией, а частота повторных операций составила соответственно 40,9% и 18,8%. Продолжительность жизни больных, оперированных на фоне дислиппротеидемии, на 8 лет меньше, чем в группе с нормальным уровнем липидов [229]. Снижение уровня ЛПВП у пациентов с заболеваниями периферических артерий достоверно ассоциировано с повышением риска развития осложнений, а также со смертностью [493].

Сотрудниками клиники факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого РГМУ под руководством В.С. Савельева были проведены научные исследования по диагностике и хирургическому лечению нарушений липидного метаболизма при ОААНК и сформирована концепция липидного дистресс-синдрома [68, 118, 226], что позволило по иному пересмотреть этиопатогенез атеросклероза и разработать принципиально новые методы диагностики и лечения.

Управление факторами риска после реваскуляризации имеет важное значение для улучшения долгосрочной выживаемости [331, 396, 427, 487, 491, 511, 520], которые или недооценены, или недостаточно контролируются. Так, отмечено, что пациенты не получают статины в 69,4% случаев, а антитромбоцитарные средства в 78,6% [491].

Одной из актуальных проблем ангиохирургии продолжает оставаться проблема стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции.

1.2 Предикторы стенотических окклюзий зоны реконструкции магистральных артерий

Проблема рестенотических окклюзий продолжает оставаться актуальной в структуре осложнений как эндоваскулярных, так и открытых вмешательств, составляя от 6% до 70% [9, 20, 138, 143, 170, 253, 367], а по некоторым данным достигая 74,7% [55].

L.A. Garcia et al. на основе анализа 403 ангиограмм, предложили ангиографическую классификацию рестеноза, ассоциированную с эндоваскулярными вмешательствами, характеризующуюся 5 типами: 1 - локальный краевой стеноз (проксимальный или дистальный в зависимости от местоположения), 2 - мультифокальный; 3 - умеренный, 4 - диффузный, 5 - окклюзия [304]. При этом уровень клинических рестенозов в стенке составляет 5%, а ангиографических 10% [329].

Частота рестенозов при операциях бедренно-подколенного шунтирования достигает – 67,3 - 74,7% [55, 143], а рестенотический процесс в дистальном анастомозе приводит к возврату и прогрессированию ишемии, что требует проведения повторных оперативных вмешательств.

Рестеноз в дистальном анастомозе после аорто-бедренных реконструкций составляет до 18% и не проявляется клинически, а диагностируется при ультразвуковом исследовании [55], при этом наличие стеноза дистального анастомоза более 50% и хронической ишемии нижних конечностей ПБ – III - IV стадии являются показанием к превентивным реконструктивным операциям [183], позволяющим достичь 87% проходимости аорто-бедренных протезов и 79% бедренно-подколенных шунтов в течение 5 лет наблюдения [252]. В 2017 г. при стенозах в области анастомоза, по данным отчетов, реконструкции дистальных анастомозов после аорто-бедренных вмешательств были выполнены в 401 случаев, что составило 8,28% от всех аорто-бедренных реконструкций (4840), включая 3158 бифуркационных и 1682 линейных АБШ [185].

Рестеноз после баллонной рентгенэндоваскулярной ангиопластики

бедренно-подколенного сегмента достигает 46%, подвздошно-бедренного сегмента - 34% [9, 55, 253]. Рестенозы внутри стента развиваются у 6-40% пациентов [9, 20, 253]. Частота рестеноза после стентирования бедренно-подколенного сегмента составляет от 15 до 33% [55, 276], аорто-подвздошного сегмента - от 7,1% до 22% [276], а окклюзия стентированного сегмента достигает 9,2% [138].

В современной литературе принято разделять рестенозы и окклюзии по срокам их возникновения после реконструктивных сосудистых вмешательств на магистральных артериях нижних конечностей [193, 217]. Различают ранние рестенозы, формирующиеся в течение первых двух недель после операции, средние, развивающиеся в течение года, и поздние, наступающие через год и далее послеоперационного периода. Вместе с тем, механизмы развития стенотических окклюзий в зависимости от сроков отличаются.

Как правило, в качестве ведущих причин ранней реокклюзии рассматривают погрешности в хирургической технике, недооценку гемодинамической значимости стенозов дистального или проксимального артериального русла как фактор адекватного состояния притока и оттока, а также нарушение свертывающей системы [247]. Согласно исследованиям М.Б. Темрезова, в процентном отношении основными причинами ранних тромбозов 50% составляют тактические причины, на долю технических погрешностей при выполнении реконструктивных операций приходится 15% и неадекватной антитромботической профилактики 35% [249]. Возникновение реокклюзии в позднем послеоперационном периоде связано с прогрессированием атеросклероза [252]. Самой распространенной группой осложнений являются средние рестенозы, которые, по мнению большинства авторов, возникают вследствие избыточной пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки, приводящей к окклюзии анастомоза. Гиперплазия интимы в 15-50% случаев является причиной рестеноза и тромбоза после сосудистых реконструкций в течение первого года после операции [55, 97, 121, 199, 253, 302].

Анализ современной литературы показывает, что основу формирования

рестеноза составляет защитная реакция на повреждение. Общеизвестно, что после оперативного вмешательства в сосудистой стенке развивается воспалительная реакция [20, 217, 241].

В качестве пускового момента рассматриваются механическое повреждение сосудистой стенки, возникающее при хирургических вмешательствах (открытые реконструктивные операции, эндоваскулярные процедуры), химическое и токсическое воздействие эндотоксинов, экзотоксинов, микроорганизмов, состояние ишемии, являющиеся индукторами первой фазы повреждения [23]. И.Н. Староверов [241] доказал, что рестеноз возникает вследствие травмы как внутренней стенки артерии при эндартерэктомии, так и адвентиции при интраоперационной мобилизации сосуда. При этом независимо от вида повреждения, стенка артерии реагирует однотипными патофизиологическими механизмами, направленными на восстановление анатомической и функциональной целостности сосудистой стенки. Однако длительность, интенсивность протекания данного процесса и нарушение регуляции влияют на дальнейшее развитие событий, приводя к гиперактивации универсального ранозаживляющего ответа через патологическое образование неоинтимы и стеноз зоны реконструкции [23].

П.Г. Швальб и соавт. [55] указывают на развитие гиперплазии в основном в дистальном анастомозе. Преимущественная локализация в дистальном анастомозе также доказана и в ряде других работ, где сосудистая стенка подвергается особым гидродинамическим воздействиям [11, 258]. Показано высокое содержание фибриногена/фибрина в субэндотелии и наличие и интрамуральных тромбов в области дистального анастомоза, чему способствуют турбулентные потоки крови в области дистального анастомоза [180, 258, 401]. Влияние гемодинамического удара на артериальную стенку [74, 528] вызывает повреждение эндотелия и влияет на фенотип ГМК и их синтетическую активность [258].

Анализируя огромный отечественный и зарубежный опыт, В.С. Козырева и соавт. сообщают об иммунологических механизмах формирования рестенозов

после повреждения сосудистой стенки. По их мнению, повреждение эндотелиальных и ГМК клеток запускает необходимый процесс регенерации, а чрезмерная иммунологическая активность клеток приводит к гиперплазии [23].

Согласно современным представлениям, риск развития осложнений ассоциируют с воспалением и его персистенцией. При этом, хирургическое вмешательство рассматривается как сложный процесс, сопровождающийся психологическим, физическим стрессом организма на фоне основной патологии и вызывающий патогенетические изменения с повреждением анатомических структур, нарушением функций органов и систем, подвергшихся травме, общим нейро-гуморальным реакциям организма, фармакологическим воздействиям препаратов в процессе анестезии, способствуя формированию иммунодефицитных состояний [75, 137, 172]. Так, А.В. Максимов и соавт. [137], изучая инвазивность аорто-бедренных реконструкций показали, что уровень кортизола, одного из основных стресс-гормонов, значительно увеличивался в процессе операции на 288% при стандартной лапаротомии и на 162% при минилапаротомии. Наиболее часто клиническая манифестация проявляется при системном воспалении [117]. Вместе с тем, цитокины, в частности ИЛ-1, проявляют широкий спектр системных и локальных эффектов, являясь главным медиатором развития как местной воспалительной реакции в сосудистой стенке, так и острофазового ответа на уровне организма [152]. Атеросклероз связан с активацией иммунной системы [316, 395, 531]. Иницирующим звеном выступают механизмы врожденного иммунитета - Толл-подобные рецепторы, активация которых приводит к запуску разнообразных внутриклеточных путей передачи сигнала для синтеза провоспалительных цитокинов, которые могут способствовать развитию повреждения [10, 531].

Доказана роль иммунного воспаления в патогенезе стенотических реокклюзий, а также во влиянии на подверженность бляшки разрыву, наряду с такими факторами, как размер и консистенция липидного ядра, толщина и содержание коллагена в фиброзной покрышке, неоваскуляризация бляшки [260]. Основными клетками участниками воспалительного процесса являются моноциты

и Т-лимфоциты. Показано содержание в нестабильных бляшках Т-хелперов 1 типа и моноцитов [2].

Ряд публикаций посвящены анализу роли цитокинов и сложным молекулярно-клеточным взаимодействиям в механизмах прогрессирования атеросклероза и прогнозированию результатов артериальных реконструкций [47, 143]. В многочисленных работах показано, что цитокиновый баланс про- и противовоспалительных цитокинов определяет характер течения и исход оперативного вмешательства. Такие цитокины, как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 рассматриваются в качестве маркеров хронического воспаления сосудистой стенки, являясь предикторами сосудистых катастроф, их оценка позволяет выявить индивидуумов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [107, 151, 273].

М.Р. Кузнецов и соавт. [217] установили роль факторов гуморального и клеточного иммунитета в развитии повреждения сосудистой стенки в послеоперационном периоде. Так, по мнению авторов, важную роль играют циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), лимфоциты, несущие на поверхности молекулы адгезии CD 11b, цитотоксические лимфоциты CD8+, клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Кроме того, по данным авторов, негативное опосредованное воздействие их на гемодинамику реконструированных зон с течением времени только усиливается. Проанализировав показатели иммунного статуса у пациентов в до- и послеоперационном периодах и сопоставив их с данными артериальной гемодинамики, авторы выявили наличие высокой положительной зависимости между системным уровнем ЦИК в предоперационном периоде и увеличением скорости кровотока в проксимальном и дистальном анастомозе через 2, 3 и 6 месяцев после операции и высокой отрицательной взаимосвязи между уровнем ЦИК в местном кровотоке после операции и гемодинамическими показателями.

Имеются работы, посвященные полногеномным исследованиям по изучению полиморфных вариантов генов, ассоциированных как с атеросклерозом, так и с рестенозом [143, 223, 224]. Анализируя влияние полиморфных вариантов

генов на экспрессию про- и противовоспалительных интерлейкинов, Н.Н. Бурков и соавт. установили, что у пациентов с рестенозами биологических протезов более частая встречаемость полиморфных аллелей генов провоспалительных цитокинов, превышающая европейские значения, полиморфизм генов провоспалительных цитокинов TNF, ИЛ-8, ИЛ-6 является высокопродуцирующим, а полиморфизм гена противовоспалительного цитокина ИЛ-10 - низкопродуцирующим.

Вместе с тем, исследования Н.Г. Никифорова и соавт. [164] показали, что с секреция про- и противовоспалительных цитокинов имеет выраженные индивидуальные различия.

В современной литературе интимальная гиперплазия связана с пролиферацией ГМК [289, 358, 438, 575] как характерным ответом на повреждение, присущим любому артериальному бассейну [457, 467]. Выделяют два фенотипа ГМК: контрактильный и синтетический. Переход клеток синтетического фенотипа в контрактильный называют созреванием, а переход из контрактильного в синтетический – модуляцией [216, 539]. Именно с модуляцией фенотипа ГМК клеток связывают развитие рестеноза после шунтирующих вмешательств и ангиопластики коронарных артерий [510, 569].

Сложным остаются вопросы происхождения ГМК: трансформация их из ГМК мышечного слоя артерий при их модуляции или появление из незрелых стволовых ГМК стенки сосуда [365], а также клеточно-межклеточных взаимоотношений с участием экстрацеллюлярного матрикса артерий, который представлен структурными белками (коллагеном, эластином), гликозаминогликанами и протеогликанами, адгезивными гликопротеинами в развитии интимальной гиперплазии [216, 350, 457, 512, 539, 569]. Именно накопление компонентов внеклеточного матрикса рассматривается в качестве патогенетического механизма ремоделирования сосудистой стенки [20].

Обсуждается роль ГМК и эндотелиальных клеток-предшественников. Выход стволовых клеток в кровоток и их направленная миграция в зону повреждения регулируется фактором стромальных клеток stromalcell-

derivedfactor-1 α (SDF-1 α). Так, экспериментальные исследования J. Sheng et al. показали повышение содержания SDF-1 α в плазме крови после повреждения эндотелия и нормализацию его уровня до исходного к 7 суткам [506].

Изучая морфогенез рестенозов бедренной артерии после аорто-фemorального шунтирования, Б.В. Шехонин и соавт. [258] наблюдали наличие ГМК с признаками эмбрионального фенотипа в интимальных утолщениях в области дистального анастомоза, в неоинтима на протезах и во «вторичных» атеросклеротических бляшках в области рестеноза. Авторы полагают, что формирование рестенозов отражает стереотипную реакцию ГМК на повреждение независимо от его характера и происхождения клеток-предшественников.

Исследования последних лет направлены на поиск предикторов развития рестеноза.

Определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) в отношении прогнозирования проходимости реконструируемого сегмента не однозначно. Одни авторы показали высокую диагностическую значимость определения ЛПИ на дооперационном этапе [106, 111], по результатам других исследователей, данные ЛПИ не прогнозировали последующую окклюзию трансплантатов [294]. Так показано, что процесс рестеноза не определялся вариабельностью ЛПИ, гиперплазия неоинтимы развивалась при нормальном ЛПИ и первым ее клиническим признаком был тромбоз протеза [95].

Есть данные, указывающие на низкое диагностическое значение применения динамического ультразвукового ангиосканирования в оценке прогноза вероятности тромбоза шунта после реконструкций [366]. Авторы подтверждают регулярное использование ультразвукового мониторинга в качестве протокола наблюдения за бедренно-тибиальными, а не за бедренно-подколенными протезами [519], а диагностическая чувствительность ультразвукового исследования и положительная прогностическая ценность составляют 25% и 61,5% соответственно [424].

Успех оперативных вмешательств зависит от соблюдения массы деталей оперативной техники. К так называемым хирургическим предикторам развития и

стимуляции гиперплазии неоинтимы многие авторы относят особенности наложения анастомоза, угол наклона, уровень формирования анастомоза, несоответствие эластических свойств артерии и протеза, длину шунта, материал сосудистого протеза и шовного материала [77, 163, 168, 203, 228, 252, 261]. На основании вышеизложенных фактов некоторые авторы [302] выделяют подтипы гиперплазии интимы: вызванную непосредственным повреждением тканей сосудистой стенки и совокупностью гемодинамических факторов. Последнее подтверждается большей частотой рестенозов в области дистальных анастомозов шунтов, которые чаще выполняются по принципу «конец – в бок» [135].

Иной точки зрения придерживаются Л.С. Барбараш и соавт. в отношении того, что формирование анастомоза по типу «конец-в-конец» или «конец-в-бок» не влияет на частоту развития рестенозов в отдаленном послеоперационном периоде [144].

Среди факторов, способствующих возникновению реокклюзии стента, выделяют длину стента [389, 480, 481]. Высокий риск развития рестеноза стента отмечен при длине более 61 мм [389]. Показатели первичной проходимости для стентов менее 61 мм через 12 и 24 месяца составили $90,6\% \pm 4,5\%$ и $86,6\% \pm 5,8\%$, а для стентов более 61 мм - $67,7\% \pm 10,9\%$ и $60,2\% \pm 12,0\%$ соответственно ($p=0,016$). Интересные результаты опубликовали S. Feld et al., так при увеличении длины стента на 1 мм риск комбинированной конечной точки летальности или инфаркта миокарда увеличивается на 3% [480]. Также рассматривают тип и длину поражения, низкий остаточный стеноз, геометрию стента, влияние количества имплантированных стентов, материалов и покрытия, техники имплантации стента, вида ангиопластики, длины стентированного сегмента, а также стентирования двух артерий и более [138, 198, 276, 401, 533]. Рестенозы стентированных подвздошных сегментов более 50% наблюдались в случае одновременного стентирования общей и наружной подвздошной артерий [138]. Одним из наиболее важных факторов в прогнозировании потери первичной проходимости, по мнению R.R. Kruse et al. [391], является диаметр покрытого стента, в связи с чем в сосудах малого диаметра не рекомендуют использовать

покрытые стенты. Общая выживаемость без рестеноза, ампутации или операции выше при поражениях TASCII A и B ($69,6\% \pm 1,5\%$) по сравнению с поражениями TASCII C и D ($62,8\% \pm 1,9\%$, $p=0,001$) [376].

За последние годы увеличилось количество клинических и экспериментальных исследований, посвященных морфологическому состоянию сосудистой стенки [85, 96, 171].

Известно, что стенка артерии состоит из 3 оболочек – адвентициальной, средней и внутренней. Они образованы волокнистой соединительной тканью, гладкомышечной тканью и сосудистым эндотелием [221, 222]. Наиболее «реактивной» из них является рыхлая волокнистая ткань адвентиции и субэндотелиального слоя интимы вследствие присутствия здесь представителей различных клеточных дифферонов: фибробластического, моноцитарно-макрофагального, лимфоцитарного, гранулоцитарного. Установлено, что при наличии в препаратах стенок аорты и артерий морфометрических признаков воспаления и атеросклеротической деформации возрастает частота поздних тромботических осложнений в зоне реконструкции и более выражено прогрессирование тромботического процесса в артериях периферического русла дистальнее реконструкции [171, 194], а гемодинамически значимые рестенозы чаще возникают после дезоблитерирующих операций [241].

Одними из наиболее важных обстоятельств является реакция тканей стенки артерии на материал протеза, который принципиально можно классифицировать на две группы: биологического происхождения (ауто- и аллографты) и синтетические (плетеные, пористые) [80]. При использовании сосудистых протезов биологического происхождения реакция воспаления в зоне реконструкции минимальна, выраженная соединительнотканная капсула вокруг них не образуется, доминируют процессы резорбции материала шунта макрофагами.

В зависимости от доминирующего клеточного дифферона в инфильтрате вокруг протеза экссудативную и пролиферативную стадии разделяют на нейтрофильную, макрофагальную и фибробластическую фазы [22].

Следует отметить, что инициация механизмов фагоцитоза, происходящая в следствие адгезии клеток к протезу или же за счёт взаимодействий с медиаторами, приводит к высвобождению ферментов из специфических гранул и активации системы комплемента с образованием хемотаксического фактора C5a [303].

Имплантация любого синтетического материала в сосудистую стенку запускает процесс воспаления, протекающий в виде последовательной смены фаз воспалительно-регенеративного процесса [38]. В ходе последовательной реализации стадий асептического воспаления в зоне наложения анастомоза происходит последовательная смена доминирующих клеточных дифферонов от нерезидентных (лейкоцитарных) форм к резидентным (фибробластическому), приводящих к формированию волокнистого каркаса из коллагеновых волокон вокруг материала и накопление объёма аморфного межклеточного вещества.

При этом характер морфологических изменений артериальной стенки не зависит от типа синтетических материалов [149].

Есть работы, указывающие о необходимости учитывать степень кальциноза [138], которая независимо ассоциирована с увеличением степени ишемии [313].

Доказана важная роль атерогенных липопротеидов в развитии миоинтимальной гиперплазии [144, 258]. Помимо основных маркеров липидного метаболизма, важным показателем атерогенного сдвига и прогрессирования атеросклероза является увеличение соотношения апопротеин В-100 / апопротеин А-1 и гиперлиппротеидемия (а) [386]. В отношении прогностического значения ЛПНП существуют различные взгляды. По одним данным [236] установлена корреляция с уровнем ЛПНП и риском тромбоза в отдаленном периоде, а по другим не получено достоверных данных о связи липидного спектра и прогноза заболевания с позиции развития рестеноза [55].

Среди факторов, способствующих формированию рестенозов, рассматривают различные маркеры, являющиеся потенциальными источниками воспаления [502]. Показана прогностическая ценность фактора Виллебранда [89, 476], показателей прооксидантной системы и антиоксидантного статуса [91], С-

реактивного белка [9, 290, 421], фибронектина и фибриногена [89, 144, 476], который был достоверно выше при развитии стеноза в сроки от 3 до 18 месяцев после операции [144]. Морфологические исследования подтверждают, что аккумуляцию фибриногена/фибрина и воспаление на протезах следует рассматривать среди факторов, стимулирующих образование рестенозов [258].

Однако анализ литературных данных относительно прогностического влияния роли так называемых метаболических предикторов на развитие рестеноза и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий достаточно противоречив [32, 198], а порой и не специфичен, в связи с тем, что все они являются маркерами воспаления и в целом ассоциированы с кардиоваскулярным риском [62].

Такие же противоречивые данные о прогностическом влиянии интерлейкинов [9, 198, 421]. S.L. Chen et al. на большой популяции (n=1896) доказали независимое прогностическое влияние повышенного уровня ИЛ-6 на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и позднего стент-тромбоза [421]. М.В. Григорян и соавт. не получили подтверждения относительно влияния уровня ИЛ-6, как и других маркеров (sCD40L и sP-селектина), на развитие коронарного стеноза после эндоваскулярных вмешательств [198].

Диагностическая ценность определена в отношении уровня РФМК и Д-димера [15, 66, 89, 144, 430] как маркера гиперкоагуляции, предиктора прогрессирования ХОЗАНК и развития тромботических осложнений в период 2-4 года [430].

H.S. Rayt et al. [490], анализируя имеющуюся литературу, посвященную влиянию ангиопластики нижних конечностей и открытой хирургической реваскуляризации на коагуляцию, фибринолиз и активацию тромбоцитов, подчеркивают, что у пациентов с ишемией конечности имеется протромботический статус. Российскими учеными также отмечены нарушения в системе гемостаза [89, 144], соответствующие тромбофилии с недостаточной активностью естественных антикоагулянтов и снижением активности фибринолиза [108, 148, 161]. Описаны генетические дефекты, имеющие прямое или опосредованное отношение к нарушениям системы гемокоагуляции,

агрегационным свойствам тромбоцитов, системе фибринолиза, состоянию сосудистой стенки, носительство которых ассоциировано с тромбофилией [49, 214]. Мутация гена V фактора (генотип G1691A) и гена протромбина (генотип G20210A) имели ассоциацию с тромбозом шунтов у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование [548]. Среди факторов, сопряженных с формированием рестеноза после эндоваскулярных реваскуляризаций, рассматривают повышенное содержание тканевого фактора и фибриногена [551], комплекса тромбин-антитромбин [535]. Вместе с тем, интенсивность образования тромбина и активность системы протеина С в развитии рецидива клиники ИБС, обусловленных развитием рестеноза внутри стента, определяет развитие осложнений на сроке последующих трех лет наблюдения, а в течение первого года наиболее важными являлись степень стеноза левой огибающей артерии и нарушение регионарной сократимости в бассейне данной артерии [21].

Исследования В.В. Рыбачкова и соавт. установили степень генетического полиморфизма, ассоциированного с неэффективностью консервативного и хирургического лечения окклюзионных заболеваний артерий нижних конечностей [223, 224]. Так среди генов, ассоциированных с неэффективностью консервативной терапии, наибольшую клиническую значимость имеет гетерозиготная мутация генов цитохрома P-450 CYP2D6 (100%), CYP2C9 (100%), генов F5 (100%) и тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIA (100%). Гомозиготная мутация гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 определена у пациентов, которым была выполнена ампутация.

О.Ю. Матвиенко и соавт. [255] при оценке гемостатического потенциала у пациентов с ОААНК и явлениями хронической ишемии нижних конечностей выявили, что уровень фибриногена был повышен у 55%, активность фактора VIII у 34%, фактора Виллебранда у 52% больных, а активность антитромбина III, показатели АПТВ, ПТИ, тромбиновое время оставались в пределах нормальных значений. На основании проведенных исследований, авторы пришли к заключению, что используемые методы стандартной оценки состояния системы гемостаза не позволяют однозначно оценивать гиперкоагуляционный статус.

Независимым предиктором и фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и тромботической окклюзии является резистентность к аспирину и клопидогрелю [414, 455, 478, 483, 496, 561]. Аспиринорезистентность у пациентов с заболеваниями периферических артерий является существенным фактором риска реокклюзии подвздошно-бедренного стента [399], при этом резистентность к клопидогрелю ассоциирована с большим количеством клинико-демографических характеристик [338, 484] и повторных вмешательств после эндоваскулярного лечения заболеваний периферических артерий [338] по сравнению с аспирином. Анализируются значение реактивности тромбоцитов [405, 563], клинические и генетические факторы резистентности [308, 309, 370, 470, 475, 562], а также преимущества препаратов [525, 550]. Есть работы [475], указывающие, что фенотипирование тромбоцитарного ответа на клопидогрель было лучшим предиктором тромбоза стента, чем генотипирование. Так, агрегация тромбоцитов предсказала тромбоз стента в 2,4% с чувствительностью 90% и специфичностью 83%, чем исследование полиморфизма (с чувствительностью 30% и специфичностью 71%).

Важность антитромботической терапии после реконструктивных операций на артериях ниже паховой связки не подлежит сомнению и освещена в обзорных статьях [5, 12]. Вместе с тем алгоритм выбора адекватной антитромботической терапии после шунтирующих операций остается открытым. Значимость двойной дезагрегантной терапии подчеркивается рядом авторов [293, 436, 487]. А.С. Weiswenger et al. [293] проводят анализ существующих исследований с позиции применения двойной дезагрегантной терапии после реваскуляризирующих операций, включающих как шунтирование с использованием вены и протезов, так и эндоваскулярные процедуры у пациентов ОААНК. На основании анализа 14 исследований, 10 из которых были рандомизированными контролируемые, авторы приходят к заключению, что двойная дезагрегантная терапия является полезной для профилактики осложнений после реваскуляризации периферических артерий. Так, частота основных неблагоприятных событий в конечностях была снижена в группе пациентов, получавших двойную

дезагрегантную терапию, однако частота умеренных кровотечений была увеличена у пациентов этой группы, в то время как частота серьезных кровотечений оставалась одинаковой в обеих группах лечения. Вместе с тем продолжительность использования двойной дезагрегантной терапии не определена. Подчеркивается важность индивидуальной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с заболеваниями периферических артерий, позволяющей снизить частоту критической ишемии [314, 448, 450, 479, 496].

Ряд стратегий антитромбоцитарной терапии после реконструктивных вмешательств на магистральных артериях нижних конечностей отражены в последних публикациях 2017 года [286, 291]. Новой альтернативой ведения пациентов с ХЗАНК может стать применение новых оральных антикоагулянтов как после открытых, так и эндоваскулярных вмешательств, после одобрения регуляторными органами [6]. Сегодня в единственном исследовании COMPASS, сравнивающем комбинированную терапию аспирином и ривараксабаном 2,5 мг два раза в день и монотерапию ривароксабаном 5 мг два раза в день с монотерапией аспирином у больных с заболеваниями артерий нижних конечностей, показало, что риск больших ампутаций был снижен на 70%, риск развития острой ишемии на 44% [348].

Описаны инструментальные предикторы рестеноза [261] и методы диагностики и прогнозирования рестеноза [89, 193].

На сегодняшний день нет протеза и стента, которые бы решали проблему рестеноза, и актуальным остается поиск как «идеального» протеза [58, 80], так и стента [242] с хорошей долгосрочной проходимостью. Экспериментальные и клинические исследователи продолжают разрабатывать новые протезы, позволяющие улучшить проходимость и уменьшить рестеноз [202, 213]. Результаты клинического применения биопротезов артерий «КемАнгиопротез» в бедренно-подколенной позиции с различной антитромботической модификацией демонстрируют в два раза меньшую частоту рестеноза зон анастомозов биопротезов, обработанных низкомолекулярным гепарином «Клексан» по

сравнению с протезами, модифицированными нефракционированным гепарином, составляя 7,3% и 15,4% соответственно [254]. Продолжаются исследования, направленные на ингибирование развития гиперплазии интимы [289, 438]. Для терапии рестеноза предлагается генная терапия и терапевтический ангиогенез [358].

Послеоперационный рестеноз остается большой проблемой для лечения [298]. Хотя некоторые исследования пытались предотвратить рестеноз, вместе с тем на сегодняшний день нет еще оптимального лечения [433]. Предпринимаются попытки профилактики рестеноза. Так, М.К. Atigh et al. демонстрируют возможность доставки антипролиферативных средств (паклитаксел) сразу к медиальному слою артерии через перфузионные катетеры для предотвращения рестеноза [542]. Использование стентов с лекарственным покрытием позволило уменьшить частоту рестенозов внутри стента. Показаны их преимущества [352] и для лечения рестеноза после стентирования подвздошной артерии [364]. Несмотря на внедрение эндоваскулярных методов, их эффективность отмечена только в начальном периоде рестеноза, не более 20%, когда градиент давления в области стеноза при внутрисосудистом исследовании не выходит за рамки 10-15 мм рт. ст. [473].

Вопросы тактики при возникновении стенотических осложнений после реконструктивных операций, выбор оптимального объема повторной реконструктивной операции достаточно сложны и неоднозначны [18, 181, 541].

Таким образом, большое значение для раннего выявления и профилактики стеноза зоны артериальной реконструкции имеет поиск независимого предиктора рестеноза. По мнению большинства авторов, активация сосудистого эндотелия признана пусковым звеном в инициации пролиферативного процесса в сосудистой стенке [136]. Именно маркеры эндотелиальной дисфункции имеют достоверное прогностическое влияние на развитие неблагоприятных событий в отличие от принятых уже традиционных, таких как СРБ, sP-селектин, sCD40 лиганд, ИЛ-6 [198].

1.3 Функциональная активность эндотелия и его дисфункция при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей

С развитием фундаментальных и клинических исследований в настоящее время большой интерес представляет изучение состояния сосудистого эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Концепция общего сосудистого риска рассматривает облитерирующий атеросклероз с точки зрения прогностического значения процессов, происходящих вследствие дисфункции эндотелия [355, 507].

Функциональному состоянию эндотелия артерий в настоящее время уделяется большое внимание с позиции профилактики, лечения, прогнозирования результатов хирургического лечения ОААНК.

Швейцарский патоморфолог Вильгельм Гис (Wilhelm His, 1865) впервые ввел термин «эндотелий» [29, 281], которым определил эпителий, развившийся из среднего зародышевого листка. Луи-Антони Ранвье (Louis-Antoine Ranvier, 1874), французский врач-анатом и эмбриолог, предложил относить к эндотелию любой однослойный плоский эпителий - легочный эпителий, внутреннюю выстилку кровеносных, лимфатических сосудов, эпителиальные покровы серозных оболочек и суставных полостей [281].

В настоящее время к эндотелию относят внутреннюю выстилку кровеносных и лимфатических сосудов, отражающую доказанную структурную природу. Понятие об эндотелии как о ткани, «ответственной за сопряжение множества процессов в системе кровообращения» [274], началось с работ австралийского патолога Говарда Флори (Howard Walter Florey, 1945 г.), впервые обнаружившего мембранные микроструктуры эндотелия и межклеточные соединения, участвующие в транспортных процессах, диффузии через мембранные структуры эндотелиального слоя и межклеточные поры, а также установившего роль эндотелия в инициации атеросклеротических изменений сосудов [392]. Современное развитие науки позволило рассматривать эндотелий как «аутокринный, паракринный и эндокринный орган», являющийся активной

многофункциональной метаболической структурой сосудистой стенки [30, 320, 374, 384]. Эндотелий сосудов регулирует сосудистый тонус, рост и пролиферацию сосудистых клеток, тромбоз и фибринолиз, тромбоцитарную и лейкоцитарную адгезию, сосудистую проницаемость [30, 132, 140, 324, 372, 566]. Находясь под воздействием различных факторов, эндотелий сосудов синтезирует и выделяет различные биологически активные вещества - медиаторы.

Результаты исследования L. Green et al. [296.] показывают, что взрослый эндотелий содержит резидентные клетки-предшественники, которые потенциально могут быть использованы в качестве источника аутологичных клеток для клеточной терапии, ориентированной на васкулогенез.

Изменение секреторной активности эндотелиальных клеток под влиянием различных факторов приводит к структурным изменениям эндотелиоцитов и выполняемых ими функций как активных участников метаболических процессов, воспаления, иммунного ответа и отражает динамику активности этих процессов [82, 357].

В настоящее время сформировалось представление об эндотелиальной дисфункции, которая характеризуется как дисбаланс между факторами, обеспечивающими оптимальное течение эндотелийзависимых процессов в норме [102, 177, 178].

В последние годы эндотелиальная дисфункция активно изучается в рамках различных физиологических и патофизиологических состояний и заболеваний, а также объединяет огромный спектр нарушений сердечно-сосудистой системы [72, 110, 178, 264, 326, 351, 384, 544, 558]. Дисфункцию эндотелия следует рассматривать как начальное патогенетическое звено развития атеросклеротического поражения [102, 326, 507] и его прогрессирование с сохранением этой дисфункции [337, 374]. Выраженность эндотелиальной дисфункции и нарушения вазомоторной функции артерий коррелируют со степенью развития атеросклероза и риском сердечно-сосудистых осложнений. [175]. Кроме того, сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция в отдаленном

периоде после различных заболеваний способствует быстрому развитию и прогрессированию ОААНК [225, 226, 280].

Разработаны методы оценки функции эндотелия, которые делят на инвазивные (инструментальные и клинико-лабораторные) и неинвазивные (функциональные) [16, 63, 233, 488].

К функциональным инструментальным методам оценки эндотелиальной функции относят ультразвуковые методы (проба с реактивной гиперемией, определяющая эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии, метод ультразвуковой оценки с использованием функции цветного доплеровского картирования, определение толщины миоинтимального слоя сонных артерий, прямая катетеризация артерий) [14]. Степень эндотелий-зависимой вазодилатации зависит от способности эндотелиальных клеток продуцировать оксид азота (NO) в ответ на повышение силы напряжения сдвига на эндотелии [16]. Феномен основан на открытии эндотелиального фактора релаксации сосудов под влиянием NO, впервые выявленный исследованиями R.F. Furchgott. Метод провоцирует высвобождение NO, в результате чего вазодилатация может быть количественно определена как показатель вазомоторной функции [422].

Также используют фотоплетизмографию, видеобиомикроскопию, лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) [155].

Другим методом оценки выраженности дисфункции эндотелия является молекулярно-генетический с оценкой полиморфизма генов, отражающих функцию эндотелия: синтазы NO, фактора Виллебранда, метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), P-селектин лиганда, гена, кодирующего маркер апоптоза и др. [48, 267]. Критерием наличия генетически обусловленной эндотелиальной дисфункции Ю.Л. Шевченко и соавт. [274] считают наличие не менее трех гетерозиготных мутаций или одной гомозиготной.

Лабораторная диагностика эндотелиальной дисфункции предусматривает оценку содержания биохимических маркеров в плазме крови, синтезируемых эндотелием и отражающих его функциональное состояние [28, 30, 31, 190]: NO,

циркулирующих эндотелиоцитов, фактора Виллебранда, ингибитора и тканевого активатора плазминогена, адгезивных молекул эндотелия, эндотелина-1 и др.

К методам косвенной оценки функции эндотелия относят определение в крови факторов, повреждающих эндотелий, содержания которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией: гомоцистеина, С-реактивного протеина, липопротеина (а), цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, α -ФНО и др. [30].

Цитологические методы оценки состояния эндотелия предусматривают определение количества циркулирующих эндотелиоцитов по методике J. Hladovec в модификации Н.Н. Петрищева [64] методом проточной цитофлуориметрии [336], отражающих процессы повреждения интимы сосудов [572].

На сегодняшний день существуют методики определения практически всех основных маркеров эндотелиальной дисфункции, однако степень специфичности маркеров различна.

Гипертония, дислипидемия, курение рассматриваются как пусковые факторы качественных изменений эндотелия, инициирующих атеросклероз [440], а сам атеросклероз, как воспалительное заболевание [507]. Другие исследователи не выявили достоверной разницы в показателях эндотелиальной функции, оцененной по индексу реактивной гиперемии, в зависимости от возраста, курения и приема статинов, поражения одного или нескольких артериальных бассейнов [175].

Исследования А.Ю. Лазуткиной и соавт. представили данные, основанные на анализе наблюдения 7959 работников локомотивных бригад в течение шести лет, с позиции вероятности и времени развития атеросклероза аорты под воздействием установленных для него предикторов. Авторы показали неоднородность предикторов атеросклероза по поражающему эффекту и эндотелиальной дисфункции, реализующиеся как самостоятельно, так и в ассоциации с другими предикторами [123]. Показано, что с фактором выживания при исходе в атеросклеротический процесс коррелируют возраст, артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, стресс, гипертрофия миокарда левого желудочка, сахарный диабет. У разных предикторов имеется своя временная продолжительность [123] и время их действия соотносится со стадиями

эндотелиальной дисфункции: компенсации, субкомпенсации и декомпенсации [297].

В.Ф. Киричук, П.В. Глыбочко, А.И. Пономарева [102] классифицируют эндотелиальную дисфункцию также на 3 стадии, динамически отражающие перестройку эндотелия:

1 стадия – повышенная синтетическая активность эндотелиальных клеток;

2 стадия – нарушение сбалансированной секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, процессы межклеточного взаимодействия, систему гемостаза;

3 стадия – истощение эндотелия, сопровождающееся гибелью клеток и замедленными процессами регенерации эндотелия.

Выделяю несколько форм дисфункции эндотелия [30, 31, 179, 250]:

- вазомоторную - нарушение образования вазоактивных веществ;

- гемостатическую - изменение образования тромбогенных и атромбогенных эндотелиальных факторов;

- адгезионную - гипер- или гипоекспрессия эндотелиальных молекул адгезии;

- ангиогенную - избыточное образование ангиогенных факторов, изменение чувствительности эндотелиальных клеток к ангиогенным факторам.

Вазомоторную функцию эндотелия определяют по концентрации в крови NO, эндотелина-1, тромбоксана A₂, простаглицлина или их стабильных производных [30]. Эндотелиальная дисфункция прежде всего обусловлена дефицитом синтеза NO как важнейшего фактора-регулятора сосудистого тонуса [25, 140, 177, 191, 357], пролиферации и роста гладкой мускулатуры сосудов [188]. Отличительной особенностью NO является противовоспалительный эффект, обусловленный способностью блокировать синтез молекул адгезии и цитокинов [459], при этом описаны многочисленные его биологические эффекты [460], зависящие от его концентрация [30]. Вместе с тем оценка общего синтеза NO биохимическими методами, основанная на определении стабильных метаболитов нитратов и нитритов, очень трудоемка [30] в связи с «короткоживущей» молекулой NO [454].

Эндотелин-1 синтезируется в норме только при стимуляции эндотелия различными факторами, и его концентрация в норме не превышает 0,1–1,0 ммоль/мл, либо вообще в крови не определяется. Известны его реализующие воздействия в виде сокращения и расслабления в зависимости от вида активируемых рецепторов - ЕТА- или ЕТВ- рецепторов [30, 508]. Установлена роль эндотелина-1 в воспалении сосудов и формировании инееинтимы после повреждения сосудов, а также в вазоконстрикции и пролиферации клеток [564] и рестенозе [428].

Значительная роль в развитии дисфункции эндотелия отводится гомоцистеиновому механизму повреждения эндотелиальных клеток [268, 373, 522]. Показано, что повышенные концентрации гомоцистеина индуцируют активацию тромбоцитов, усиливают тромбогенез, коагуляцию крови и снижение фибринолиза [455].

Гомоцистеин (ГЦ) представляет собой серосодержащую аминокислоту, образующуюся в результате обмена метионина. При этом концентрация ГЦ определяется реакциями деметилирования с участием кофакторов витамина В6, цистатионин-β-синтетазы, МТНFR и реметилирования при участии фолата, витамина В12 и образованием цистеина и метионина соответственно [325, 570]. ГЦ включает суммарное содержание в плазме всех рассмотренных форм, так называемый общий ГЦ. В процентном соотношении: 1% характеризуется как восстановленный, свободный ГЦ, 15% ГЦ, 15% смешанные дисульфиды и 70% ГЦ связанного с белком. Отмечено, что при гипергомоцистеинемии (ГГЦ) часть ГЦ связывает содержащуюся концентрацию NO и переходит в нитрозотиолы, снижая внутриклеточную биодоступность NO. Другая часть ГЦ подвергается аутоокислению с образованием перекиси, супероксидных и гидроксидных радикалов, блокируя ферментные системы в окислительно-восстановительных реакциях, что лежит в основе теории «окислительного стресса» [54, 244]. В многочисленных работах отмечено, что ГГЦ является маркером высокого риска атеросклеротического поражения коронарных, мозговых и периферических сосудов [99, 230, 332]. Показано, что уровень ГЦ является независимым

предиктором развития ИБС и сопряжен с прогрессированием атеросклеротического процесса коронарных артерий [244], окклюзией венозных шунтов после реваскуляризации миокарда [494], рестенозом после ангиопластики и стентирования коронарных и подвздошных артерий [9, 431, 435], а также является прогностическим маркером высокого риска смертности больных после коронарного шунтирования [371].

ГЦ рассматривается также как фактор риска тромботических осложнений после операций на аорте и магистральных артериях у пациентов молодого возраста [7, 153]. С.Г. Сухановым и О.Н. Таубер было показано, что увеличение уровня ГЦ в плазме крови приводит к повреждению сосудистого эндотелия с развитием тромбофилии и прогрессированию атеросклеротического процесса [244]. Оказывая прямое повреждающее действие на эндотелиоциты, ГЦ стимулирует агрегацию тромбоцитов, V, X, XII факторов свертывания, нарушает функцию тканевого активатора плазминогена, ингибирует функцию естественных антикоагулянтов антитромбина III и протеина С [103], экспрессию тромбомодулина и NO [277], снижает синтез простаглицина, повышает агрегационные и адгезивные свойства тромбоцитов, блокирует связывание тканевого активатора плазминогена эндотелиоцитами [344].

Истинная роль ГЦ в патогенезе миоинтимальной гиперплазии не ясна, однако возможные механизмы связывают с тем, что ГЦ увеличивает продукцию провоспалительных цитокинов и факторов роста за счет активации эндотелиальных клеток, усиливает миграцию и пролиферацию ГМК [400].

При тромбооблитерирующих заболеваниях артерий статистически достоверное увеличение риска развития тромбоза, по данным В.М. Шмелевой и соавт., отмечается уже при уровне ГЦ выше 11,6 мкмоль/л [103]. Авторами на большом клиническом материале, включавшем 2050 пациентов в возрасте от 17 до 75 лет с артериальными и/или венозными тромбозами в анамнезе, показано, что у больных с артериальными тромбозами ГГЦ выявляется в 56% случаев, при этом риск развития повторного тромбоза у лиц с ГГЦ в 4,7 раз выше, чем у лиц с нормальным уровнем ГЦ, а общая частота встречаемости ГГЦ у больных ОААНК

составляет 72%, из них 53% - явная ГГЦ и 19% - скрытая ГГЦ, выявленная с использованием метиониновой нагрузки [103, 277]. Самой распространенной в популяции генетической предпосылкой ГГЦ является полиморфизм С677Т в гене МТНFR [538]. У пациентов с ОААНК на долю носителей ТТ генотипа гена МТНFR приходится всего 8%, а 52% составляют гетерозиготные носители Т аллеля и 40 % - носители СС генотипа гена МТНFR [103].

Данные Y. Iwama et al. [494] свидетельствуют о том, что повышенный уровень ГЦ в плазме крови является независимым фактором, ассоциированным со стенозом аутовенозного шунта. Уровень ГЦ в группе пациентов со стенозом более 50% был достоверно выше, чем в группе пациентов со стенозом менее 50% (11,2 против 9,1 мкмоль/л, $p=0,01$), при этом авторы не выявили достоверных различий в генотипах МТНFR между двумя группами.

А.В. Покровским и соавт., проводившими сравнительный анализ состояния ГЦ и системы гемостаза у 88 больных, в различные сроки перенесших реконструктивные операции на аорто-подвздошном сегменте, показано, что умеренное повышение уровня ГЦ, наряду с множеством других факторов риска атеротромботического процесса, является плохим прогностическим признаком. Так суммарное количество тромбозов шунтов и окклюзий магистральных сосудов нижних конечностей достоверно преобладало у больных с ГГЦ в сравнении с пациентами, имевшими нормальный уровень ГЦ (92 против 54). При этом наибольшее число тромбированных шунтов и окклюзированных сосудов преобладало у больных сахарным диабетом (54 против 38) [173].

Вместе с тем назначение препаратов фолиевой кислоты и витаминов группы В для снижения уровня ГЦ в действующих последних согласительных документах не признано, поскольку убедительных клинических результатов исследований, свидетельствующих о пользе применения этих препаратов у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей, не получено [154].

Существенную роль в активации эндотелия играет окислительный стресс, являющийся одним из важных факторов как патогенеза атеросклероза, так и дестабилизации атеросклеротической бляшки [157, 504]. Р.Е. Калинин и соавт.

при экспериментальном моделировании реперфузии было доказано, что окислительный стресс развивается в плазме крови в период с первых по 7 сутки, а в сосудистой стенке в период 3-7 суток [156]. Окислительный стресс в сосудистой стенке характеризуется «истощением резервно-адаптационного потенциала и преобладанием вторичных маркеров на фоне активации катепсинов В и L на 3 и 5 сутки», определяя структурное звено в патогенезе феномена «no-reflow» с характерными структурными изменениями интимы [96].

Окислительный стресс способствует образованию пула окисленных липопротеинов низкой плотности (окисленных ЛПНП), вызывающих индукцию цитокинов и металлопротеиназ, активацию воспалительного процесса [157, 407, 471, 504]. Именно перекисно-модифицированные ЛПНП непосредственно влияют на развитие эндотелиальной дисфункции, обладая прямым цитотоксическим действием на эндотелий [125, 394, 406, 556]. Доказана способность окисленных ЛПНП повреждать эндотелиальные и ГМК, способствовать усилению воспалительной реакции, клеточной пролиферации, стимулируя репликацию моноцитов – макрофагов, увеличивая экспрессию генов для макрофагального колониестимулирующего фактора и моноцитарного хемотактического протеина [12, 425, 437]. Многочисленными исследованиями показано ведущее влияние окисленных ЛПНП в инициации, прогрессировании и развитии осложнений атеросклероза [218]. Проникновение ЛПНП в сосудистую стенку и связывание с аполипопротеином и протеогликанами внеклеточного матрикса рассматривается как ключевой этап атерогенеза [158]. Описаны проатерогенные эффекты окисленных ЛПНП, которые приобретают способность связываться с ЛПНП-рецепторами макрофагов сквенджер-рецепторами макрофагов [158].

В последнее время внимание исследований направлено на изучение механизмов межклеточных взаимодействий. Именно адгезивные молекулы обеспечивают высокоселективное межклеточное взаимодействие эндотелиоцитов и клеток крови. Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе воспаления и иммунологических расстройств [119]. Адгезия лейкоцитов проходит в две стадии:

роллинга (прокатывания лейкоцитов вдоль эндотелия) и плотной адгезии (остановки лейкоцитов), связанных с различными адгезивными молекулами, последовательность и время экспрессии которых на лейкоцитах и эндотелии различно. Согласно данным литературы, выделяют три класса молекул межклеточной адгезии: селектины (Р-селектин, Е-селектин, L-селектин), интегрины, суперсемейство иммуноглобулинов. К последним принадлежит ряд молекул адгезии эндотелиальных клеток: молекулы межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecules) 1 (ICAM-1), 2 (ICAM-2) и 3 типа (ICAM-3), тромбоцитарно-эндотелиальные молекулы адгезии (platelet-endothelial cell adhesion molecule) (PECAM -1), молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (vascular cellular adhesion molecule-1) (sVCAM-1) [83, 275]. В физиологических условиях эндотелиальная клетка не экспрессирует молекулы адгезии. Увеличение концентрации последних на поверхности эндотелиальных клеток возникает при действии различных повреждающих факторов - увеличении напряжения линейного сдвига в определенном участке артерии, накоплении в субэндотелиальном пространстве окисленных липидов и липопротеидов. При воспалении активированные эндотелиальные клетки индуцируют экспрессию адгезивных молекул, под влиянием которых происходит усиление процессов иммунной адгезии, гиперагрегация форменных элементов крови с последующим тромбообразованием [178]. При этом различные молекулы адгезии дифференцированно и поэтапно включаются в процесс взаимодействия между клетками крови и эндотелием: высокий уровень экспрессии ICAM-2 постоянно выявляется на покоящихся эндотелиальных клетках и его экспрессия не усиливается при активации. В условиях неблагоприятных метаболических, гемодинамических и реологических нарушений молекулы адгезии могут способствовать возникновению тромботических осложнений [13]. sVCAM-1 или CD-106 экспрессируется на эндотелиальных клетках при активации. Лигандами для sVCAM-1 являются интегрины $\alpha 4\beta 1$ семейства VLA-4 (very late activation antigens, антигены поздней активации), экспрессирующиеся на лимфоцитах и моноцитах. Именно посредством взаимодействия sVCAM-1 и VLA-4

обеспечивается стойкая адгезия моноцитов к активированному эндотелию, что имеет важное значение как в инициации атеросклеротического процесса, так и в хронизации воспаления [275, 287]. sVCAM-1 коррелирует с характером атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей и степенью выраженности хронической артериальной недостаточности [122, 327, 403] и является общепризнанным маркером адгезионной формы дисфункции эндотелия [24, 30, 250]. Маркеры межклеточной адгезии могут выступать в качестве маркеров состояния сосудистой стенки и развития рестеноза после ангиопластики [23].

Доказана роль фактора Виллебранда, выделяющегося также только активированным эндотелием и являющегося медиатором адгезии тромбоцитов при повреждении стенки артерии [30, 456].

В качестве маркера повреждения эндотелия рассматривают эндотелиальные микрочастицы [334, 516], представляющие сложные везикулярные структуры, образованные из активированных или апоптотических эндотелиальных клеток, увеличивающиеся при эндотелиальной активации или в процессе апоптоза [359] и участвующие в свертывании, воспалении, эндотелиальной дисфункции, ангиогенезе [255].

Исследованиями Л.В. Васиной показано, что нарушение участия эндотелия в регуляции фибринолиза оказывает существенное влияние на динамику тромбоза [31]. К эндотелиальным факторам, влияющим на фибринолиз, относятся тканевой активатор плазминогена (t-PA) и ингибитор тканевого активатора плазминогена-1 (PAI-1). От соотношения активаторов и ингибиторов плазминовой системы зависит скорость и риск тромботических осложнений [567]. В норме сосудистый эндотелий поддерживает нетромбогенную поверхность. Кроме того, PAI-1 относится к веществам эндотелиального происхождения и практически не синтезируется в нормальных условиях, концентрация его в плазме крови возрастает при активации эндотелия, вместе с молекулами адгезии и эндотелином-1, t-PA синтезируется эндотелиальными клетками и секретируется в кровотоки после воздействия различных стимулов, являясь основным активатором

фибринолитической системы [120]. Нарушение фибринолиза и увеличение уровня PAI-1 установлено при критической ишемии. P. Chandy et al. показали снижение концентрации PAI-1 по сравнению с исходным уровнем после терапевтического ангиогенеза [545]. Кроме того, повышение частоты полиморфизма генов F5, PAI-1 и AGTR2:1675 приводит к ампутации конечности до 100% и преобладает при неэффективности реконструктивных операций [271].

Эндотелиальные клетки активируются как при контакте с клетками иммунной системы, так и под воздействием медиаторов иммунной системы. Отмечено участие цитокинов в развитии дисфункции эндотелия, регуляции клеточного цикла, реализации процессов регуляции сосудистого тонуса, ангиогенезе, дифференцировке и апоптозе [151].

Неотъемлемой частью программы клеточной гибели путем апоптоза является изменение мембраны клеток с экспонированием фосфатидилсерина на наружную поверхность клеточной мембраны [540]. Процесс апоптоза запускает каскад реакций воспаления и коагуляции [125, 322].

Неконтролируемый апоптоз эндотелиальных клеток способен усугубить течение облитерирующего атеросклероза на фоне прогрессирования эндотелиальной дисфункции [243]. Есть данные, что апоптоз эндотелиальных клеток приводит к уменьшению числа функционирующих мелких артерий и артериол [243, 307, 523], выключению части артериол из кровотока и полному их исчезновению [495]. Маркером апоптоза выступает аннексин V [28], источником которого являются апоптотические клетки крови и сосудистого эндотелия и их фрагменты. В семейство аннексинов входит более 160 белков, обладающих структурными сходствами и функциональной способностью в присутствии ионов кальция связываться с отрицательно заряженными фосфолипидами, в частности с фосфатидилсеринами, и находящиеся в нормальных клетках на внутренней поверхности плазматической мембраны [397]. Аннексин V рассматривается как важный модулятор процесса фагоцитоза апоптотических клеток и воспалительных реакций, направленных на удаление гибнущих клеток, его увеличение в крови свидетельствует об ускорении апоптоза [468]. Есть данные,

что повышение концентрации аннексина V в крови может свидетельствовать и о связанных с активизацией апоптоза нарушениях микроциркуляции [397]. Отмечено снижение эндотелийзависимой вазодилатации при увеличении уровня аннексина V [4].

В иницировании внутриклеточной сигнализации в воспалительном ответе уделяется внимание роли эндотелиального гликокаликса [134, 568].

Установлена роль СРБ как показателя воспаления и независимого предиктора неблагоприятного кардиоваскулярного риска, обладающего прямым проатерогенным действием на сосудистую стенку [344, 353, 501], участвующего в активации воспаления, стимуляции продукции цитокинов, молекул адгезии, влиянии на коагуляцию и тромбоз. Единичные работы посвящены взаимодействию СРБ с эндотелием [37]. Авторы продемонстрировали, что СРБ в концентрации 200 мкг/мл, соответствующей его уровню в крови в острой фазе воспаления, стимулирует трансэндотелиальный транспорт апоВ-содержащих ЛПНП и основного белка ЛПВП (апоА-1) через 12 ч после добавления к клеткам, при этом транспорт IgM под влиянием СРБ возрастает к 24 ч.

Отдельный интерес вызывает клеточный ответ и его регуляция при ишемических расстройствах тканей нижних конечностей у больных ОААНК. Перспективным направлением в последнее время представляется изучение гипоксия-индуцибельного фактора (hypoxia-inducible factor - HIF), который выделяется в ответ на гипоксию, ишемию или повреждение кровеносных сосудов и является ключевым транскрипционным регулятором около 190 генов, отвечающих за ангиогенез, эритропоэз и апоптоз [104, 162, 215, 486, 513].

Ишемия/реперфузия вызывает стойкую эндотелиальную дисфункцию и играет важную роль в патофизиологии рестеноза [94]. Повреждение эндотелиальных клеток при ишемии/реперфузии, по мнению ученых, обеспечивает первоначальный триггер и впоследствии вызывает усиленную пролиферацию ГМК [358]. Интересные данные получены Р.Е. Калининым и соавт. при исследовании ультраструктуры сосудистой стенки в группе ишемия-реперфузия. Авторами были обнаружены адаптивные и патологические

изменения в эндотелиальных клетках, свидетельствующие о значительном нарушении микрогемодинамики в тканях при реперфузии [96] с нарушением синхронности участия эндотелия в кровоснабжении тканей, повышении проницаемости сосудов, ведущих к замедлению микрогемодинамики и агрегации клеток крови.

Научный интерес в последние годы вызывают исследования состояния системы NO-HSP70-bcl2 - системы генерации оксида азота и стресс-белков, так называемых стресс-лимитирующих систем, как одного из перспективного критерия прогноза развития гиперплазии интимы и рестеноза в реконструктивной хирургии артерий [93, 200, 243].

Одним из биомаркеров, ассоциированных с развитием рестеноза, могут рассматриваться циркулирующие уровни микро РНК - короткие некодирующие РНК, регулирующие посттранскрипционную экспрессию генов. Доказано их участие в дифференциации, пролиферации, апоптозе [319] и таких процессах, как рестеноз внутри стента, неоваскуляризация и дестабилизация атеросклеротических бляшек, миграция и пролиферация ГМК [335, 477, 575]. В исследовании Z.H. Yu et al. [574] экспрессия сывороточной микро РНК143 была ниже в группе рестеноза стента после операций при ОААНК, чем в группе без рестеноза ($p < 0,05$) и коррелировала с курением, сахарным диабетом в анамнезе, глюкозой крови и ЛПНП.

Появились новые направления в медикаментозном лечении ОААНК, ориентированные на коррекцию дисфункции эндотелия. По мнению Р.Е. Калинина, коррекция эндотелиальной дисфункции в реконструктивной хирургии магистральных артерий может привести к снижению частоты развития гиперплазии интимы и улучшению отдаленных результатов [282]. Накоплен значительный опыт использования различных лекарственных препаратов с целью коррекции эндотелиальной дисфункции [67, 92, 141, 245], а также применения комбинации лекарственных средств, эффективность применения которых выше, чем использование монотерапии [237]. Так, комбинированная эндотелиотропная терапия Розувастатина и L-аргинина способствует значимому увеличению уровня

стабильных метаболитов NO и уменьшению толщины гиперплазированной интимы в зоне артериальной реконструкции.

Появились экспериментальные работы, позволяющие использовать терапевтический потенциал для ингибирования апоптоза в условиях оксидативного стресса [576].

Доказано влияние статинов на улучшение функционального состояния эндотелия [139, 220, 415], уменьшение тромбогенного потенциала крови [220], повышение уровня эндотелиальных прогениторных клеток, являющихся независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [36], на маркеры иммунного воспаления [139], а также на снижение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [286, 311, 521]. Однако продемонстрировано отсутствие ассоциации терапии статинами с улучшением первичной проходимости после первичного стентирования поражений бедренной и подколенной артерий [356] и снижением частоты ампутаций [312].

В последние годы развиваются новые терапевтические стратегии, направленные на коррекцию активности эндогенных ангиопротекторных механизмов, а именно системы NO - стресс-белков семейства HSP70 [71, 79, 94, 141].

Эндотелиальная дисфункция при различных вариантах артериальной реконструкции отражена в исследованиях авторов [91, 245]. В некоторых работах не выявлено прямой связи и закономерности влияния хирургического вмешательства на показатели эндотелиальной дисфункции у оперированных больных по индексу реактивной гиперемии, что сами авторы, связывают, вероятно, с применяемым методом периферической артериальной тонометрии для исследования эндотелиальной функции, который в большей степени оценивает состояние микрососудистого русла, чем крупных артерий [175]. Есть данные, свидетельствующие об усугублении эндотелиальной дисфункции после имплантации стентов с лекарственным покрытием, которые за счет выделяемых веществ, направленных на предотвращение пролиферации и миграции ГМК, ухудшают эндотелиальную функцию коронарной артерии дистальнее стента

[363], оказывая неблагоприятное влияние на местные эндотелийзависимые вазомоторные реакции по сравнению с имплантацией голометаллических стентов через 6 месяцев [416], что является потенциально повышенным риском ишемии и коронарной окклюзии.

У больных ОААНК помимо окклюзионно-стенозирующих поражений аорты и магистральных артерий развиваются расстройства микроциркуляции, вносящие существенный вклад в основные звенья формирования и развития патологии [42, 235, 451].

1.4 Состояние микроциркуляторного русла при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей

Эффективность реконструктивных операций при облитерирующем атеросклерозе определяется состоянием как магистральных сосудов, так коллатерального кровообращения и микроциркуляторного русла нижних конечностей [44, 69, 195, 246], а улучшение параметров перфузии ассоциируется с хорошим клиническим результатом [174].

Микроциркуляторно-тканевая система - это структурно-функциональный комплекс, состоящий из совокупности специализированных клеток паренхимы, клеток внеклеточного компонента соединительной ткани, кровеносных и лимфатических микрососудов, окончаний нервных волокон, объединенных в единую систему регуляторными механизмами [116].

Термин «микроциркуляция» впервые появился в 1954 г. в США (Гальвестон, Техас) на конференции по ангиологии, где рассматривались вопросы, связанные с физиологией и патологией капиллярного кровообращения [266]. В 1959 г. в Швеции (г. Лунд) на симпозиуме «Капиллярный кровоток и внутрисосудистая агрегация кровяных клеток» было принято решение о создании Европейского общества по микроциркуляции. В нашей стране развитие исследований по микроциркуляции связано с работами А.М. Чернуха, которые были впервые представлены в 1972 г. на Первой Всесоюзной конференции по микроциркуляции в г. Москва [145, 270].

Микрососудистое русло объединяют обменные микрососуды (капилляры), резистивные сосуды (артериолы, прекапилляры, метартериолы) и отводящие емкостные мышечносодержащие сосуды и шунты. Главным компонентом микрососудистого русла являются капилляры, осуществляющие транскапиллярный обмен. В системе микроциркуляции имеются артериоло-венулярные шунты, по которым артериальная кровь поступает в венозное русло, минуя капиллярное звено, диаметр которых в 10 раз больше диаметра капилляров, и скорость кровотока в выше, чем в нутритивных капиллярах. Так, при

капиллярном кровотоке 1 мкм крови проходит через капилляр диаметром 10 мкм в течение 6 часов, а через артериоло-венулярные анастомозы - за две секунды, вследствие чего транскапиллярный обмен снижен через артериоло-венулярные шунты, несмотря на наличие эндотелия с высокой пиноцитозной активностью. Вместе с тем, наряду с магистральным кровотоком, артериоло-венулярные шунты обеспечивают в терминальном сосудистом русле нужный запас кинетической энергии для поддержания кровотока.

Оценка только состояния артерий оттока является недостаточной, так как емкостные свойства сосудистого русла присущи не магистральным артериям, а именно системе микроциркуляции, ее посткапиллярному звену [259]. Показано, что снижение функциональных возможностей микроциркуляторного русла является причиной ранних тромботических осложнений [259]. Эта причина, как самостоятельный фактор, в 25% случаев приводит к развитию тромбоза при реконструктивных операциях в бедренно-подколенной зоне. Авторы считают, что патологические изменения микроциркуляторного русла играют ключевую роль в развитии реперфузионного синдрома после реконструктивных вмешательств с возникновением феномена «no-reflow», проявляющегося повышением периферического сосудистого сопротивления вследствие повреждения эндотелия, повышением вязкости крови после восстановления кровотока в пораженной конечности с развитием тромбоза имплантата. Повреждение тканей на уровне микроциркуляции, лежащих в основе реперфузионных нарушений, отмечено и другими исследователями [44].

Микроциркуляторное русло является органом-мишенью для основных повреждающих агентов [275]. Установлены корреляционные связи ревматических заболеваний с иммунопатологическими, микроциркуляторными нарушениями и повреждением сосудистого эндотелия [275].

Описаны терапевтические способы воздействия на микроциркуляцию [109, 447]. Одной из новых стратегий, позволяющих стимулировать рост микрососудистого русла является применение стволовых клеток, использование генотерапевтических препаратов [160, 241, 269].

Предложены методики определения пропускной способности микроциркуляторного русла, при которой с помощью ультразвуковой доплерографии определяли скорость кровотока в основных магистральных артериях и венах голени в покое и после стандартной физической нагрузки и при изменении этих показателей по сравнению с нормой диагностировали степень функциональных расстройств микроциркуляторного русла [259].

Для оценки перфузии нижних конечностей применяют различные методы визуализации [195, 387]. Сообщают об использовании транскутанной оксиметрии, цифровой субтракционной ангиографии с протоколом двумерной перфузии для оценки состояния микроциркуляции стопы у пациентов с ОААНК, позволяющей оценить адекватной тканевой перфузии нижних конечностей и проводить оценку ее в режиме реального времени во время ангиографии [333], а также после эндоваскулярного вмешательства [174]. Перспективными методами оценки перфузии тканей являются радионуклидные методы: однофотонная эмиссионная позитронно-эмиссионная компьютерная томография, а также в сочетании их с компьютерной томографией (гибридная методика), обеспечивающие высокую чувствительность и высокое разрешение; контрастусиленное исследование (CEUS), позволяющее выявить перфузию икроножных мышц.

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) является неинвазивным методом оценки сосудистого бассейна нижних конечностей [27, 70, 116, 195]. Для измеряемого параметра кровотока в ЛДФ-исследованиях по решению European Laser Doppler User Group (ELDUG) в Лондоне с 1992 г. было рекомендовано применять термин «Laser Doppler Perfusion» (перфузия) для описания выходного сигнала, характеризующего произведение линейной скорости эритроцитов на концентрацию [116].

Микроциркуляторное русло находится под многоуровневым контролем [56], которое включает влияние так называемых «активных» и «пассивных» факторов, формирующих в совокупности сложные колебательные процессы в микрососудах [114, 115, 116]. Активные факторы контроля микроциркуляции инициируются в микроциркуляторном русле, являясь тонус-формирующими

механизмами, и включают в себя эндотелиальные, нейрогенные, миогенные ритмы. Пассивные факторы, напротив, формируются вне системы микроциркуляции и включают в себя кардиальные и дыхательные ритмы, т.е. пульсовая волна со стороны артерий и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен. Показано, что колебательные структуры кровотока являются носителями информации в микрососудистых сетях [116, 115].

Выделяют несколько частотных диапазонов колебаний кровотока микроциркуляторного русла, принадлежность которых в анализируемых вейвлет-спектрах определяется по максимальной пиковой частоте [114]. Частотные диапазоны колебаний кровотока в микрососудах кожи и их физиологическая природа представлены на рисунке 1.

Частотные диапазоны колебаний кровотока в микрососудах кожи человека				
Таблица				
Частотный интервал		Средняя пиковая частота		Физиологическая природа
Гц	колебания/мин	Гц	Колебания/мин	
0,005–0,0095	0,3–0,6	0,007	0,4	Эндотелиальная
0,0095–0,02	0,6–1,2	0,01	0,6	Эндотелиальная NO-зависимая
0,02–0,046	1,2–2,8	0,03	1,8	Нейрогенная симпатическая адренергическая
0,047–0,069	2,8–4,1	0,06	3,6	Сенсорная пептидергическая (в том числе при гипертермии, миогенной ауторегуляции)
0,07–0,145	4,2–8,7	0,1	6	Собственно миогенная (вазомоции)
0,16–0,18	9,6–10,8	0,17	10	Холинергическая, парасимпатическая
0,2–0,4	12–24	0,3	18	Пассивная дыхательная
0,8–1,6	48–96	1	60	Пассивная сердечная

Примечание: обычно диапазон 0,047–0,145 Гц рассматривают как общий миогенный диапазон.

Рисунок 1 - Частотные диапазоны колебаний кровотока в микрососудах кожи человека [114]

ЛДФ обладает определенным преимуществом, поскольку, помимо неинвазивности метода, позволяет оценивать вазомоторную функцию эндотелия и

использовать в качестве метода оценки эндотелиальной дисфункции, определяя как индуцированную, так и базальную продукцию оксида азота эндотелием, что отличает его от ультразвуковых методов [70, 114, 115, 116]. Функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки отражают осцилляции микрокровотока, полученные с помощью спектрального анализа ЛДФ-грамм в диапазоне частот 0,007 и 0,01 Гц [447], характерного для NO-зависимого диапазона [114].

В спектре колебательных процессов микрогемодициркуляции особый интерес представляет метаболическая регуляция кровотока. А. Vernjak et al. показано снижение активности колебаний кровотока в эндотелиальных частотных диапазонах при застойной сердечной недостаточности и восстановление осцилляций на фоне лечения β 1-блокаторами [447]. Установлено влияние кислорода на спектр колебательных процессов. Так, определена взаимосвязь с сатурацией кислородом как эндотелиальных осцилляций [299], так миогенных вазомоций [449]. В экспериментальных работах А. Colantuoni et al. показали влияние гипоксии на увеличение вазомоций в диапазоне симпатической активности [339].

По мнению А.И. Крупаткина, с позиции интеграции управления микрогемодициркуляции важное значение отводится миогенному тону как наиболее дистальному звену контроля микрокровотока перед капиллярным руслом [114]. Неоднозначная физиологическая природа миогенных колебаний позволяет рассматривать их в двух частотных диапазонах: 0,047-0,069 и 0,07-0,145 Гц [144]. В низкочастотном диапазоне отражается влияние сенсорных пептидергических волокон, способных антидромно выделять нейропептиды-вазодилататоры (вещество Р, кальцитонинген-родственный пептид, нейрокинин А), осуществлять локальную эффекторную функцию, участвовать в формировании нейрогенного воспаления, механизме миогенной ауторегуляции при повышении трансмурального давления мелких артерий [114, 559, 571]. Собственно миогенные колебания диагностируются в диапазоне 0,07-0,145 Гц, и их диагностическое значение заключается в оценке состояния колебательного

компонента мышечного тонуса прекапилляров, которые координируют приток крови в нутритивное русло [114].

Диагностировать и количественно охарактеризовать степень эндотелиальной дисфункции при выполнении ЛДФ позволяет проведение функциональных проб - окклюзионной, тепловой и фармакологической, на основании которых возможно оценить индуцированную продукцию NO эндотелием [70, 114, 115, 116, 159, 251].

Таким образом, обобщая результаты анализа данных литературы, можно утверждать, что, несмотря на успехи современной ангиохирургии, совершенствование методов диагностики и лечения, научных поисков оптимального вида реваскуляризирующих операций, одной из нерешенных проблем реконструктивно-восстановительных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей продолжает оставаться стеноз зоны реконструкции. Совершенствование лечебных мероприятий при ХОЗНК определяется тщательным изучением их патофизиологических особенностей и механизмов.

Изучение комплексного влияния эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса, микроциркуляции и регуляторных механизмов микрокровотока при реконструктивных и восстановительных вмешательствах является актуальным, а поиск новых маркеров, ответственных за развитие стеноза сосудистых анастомозов и стентированных артерий представляется перспективным, наряду с классически используемыми инструментальными и лабораторными методами верификации, принятыми в повседневной клинической практике. Опубликованные в литературе данные биохимических маркеров иногда носят разнонаправленный характер, а работы по изучению состояния местного кровотока немногочисленны [193, 274] и не используются в прогностических алгоритмах.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика морфологических данных исследования

На первом этапе работы с целью изучения морфологической структуры стенотических окклюзий реконструктивных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей на материале БМУ «Курская областная клиническая больница» были проведены гистологические исследования 123 морфологических образцов артериальной стенки в зоне оперативного вмешательства после реконструктивных операций (Таблица 1).

Таблица 1 - Распределение биопсийного и аутопсийного материала

Характеристика материала		Абс. (%)
Забор материала	при повторных операциях	75 (60,9%)
	на аутопсии	48 (39,1%)
Субстрат исследования	фрагменты сосудистых анастомозов	86 (69,9%)
	стенка артерии в зоне оперативного вмешательств	37 (30,1%)
Распределение в зависимости от уровня анастомозов	проксимальные анастомозы	44 (36%)
	дистальные анастомозы	79 (64%)
Вид операции	после АБШ	46 (37%)
	после БПШ	77 (63%)

Гистологический материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, проводили в спиртах возрастающей крепости и заливали в парафин. Серийные парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон и по Маллори. В 61,8% анализируемом материале применялись полипропиленовые хирургические нити, в 38,2% проленовые нити на атравматической игле сопоставимых размеров, синтетические графты [80] включали плетеные протезы (полиэфирные и фторлоновые нити) – 34,2% (42) и неплетеные полимерные (ПТФЭ) – 65,8% (81).

2.2 Общая характеристика клинических данных исследования

Клиническое исследование основано на анализе результатов обследования и лечения 330 больных, жителей Курской области, с облитерирующим атеросклерозом аорты и артерий нижних конечностей, находившихся на лечении в отделении сосудистой хирургии БМУ «Курская областная клиническая больница» г. Курска с 2006-го по 2017 г., которым выполнялись реконструктивно-восстановительные операции в бассейне интрависцерального отдела аорты и инфраингвинальных артерий.

Показания к хирургическому вмешательству определялись согласно общепризнанным установкам в сосудистой хирургии [105, 154, 423]. Больные были распределены на три группы исследования в зависимости от типа вмешательства.

Первую группу исследования (I группа) составили пациенты, которым была выполнена реконструктивная операция бедренно-подколенное шунтирование (БПШ) (n=140).

Вторую группу исследования (II группа) составили пациенты, которым была выполнена реконструктивная операция аорто-бедренное шунтирование (АБШ) (n=97).

Третью группу исследования (III группа) составили пациенты, которым была выполнена восстановительная операция транслуминальная баллонная ангиопластика (ТБА) со стентированием подвздошных артерий (n=93).

Критерии включения: пациенты мужского пола с наличием облитерирующего атеросклероза аорты и артерий нижних конечностей, хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей IIБ-III степени по классификации R. Fontaine-А.В. Покровского.

Критерии исключения: пациенты с наличием аутоиммунных заболеваний, острой и хронической патологией в стадии обострения, очагов воспаления любой локализации, заболеваниями печени, системы крови, сахарного диабета, онкологическими заболеваниями на момент обследования либо в анамнезе,

декомпенсированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, дегенеративными заболеваниями нервной системы, пациенты, перенесшие реконструктивные вмешательства коронарных и периферических артерий в анамнезе.

Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика пациентов по возрасту ($M \pm \sigma$)

Группы пациентов	Возраст
I группа (n=140)	58,64±7,73
II группа (n=97)	56,82±6,69
III группа (n=93)	57,27±7,23

Примечание – ¹ I-II $p < 0,05$; ² I-III $p < 0,05$; ³ II-III $p < 0,05$ различия показателей в группах

Как видно из таблицы 2, группы исследования были сопоставимы по возрасту.

Распределение пациентов в группах исследования в зависимости от поражения артериального сегмента представлено на рисунке 2.

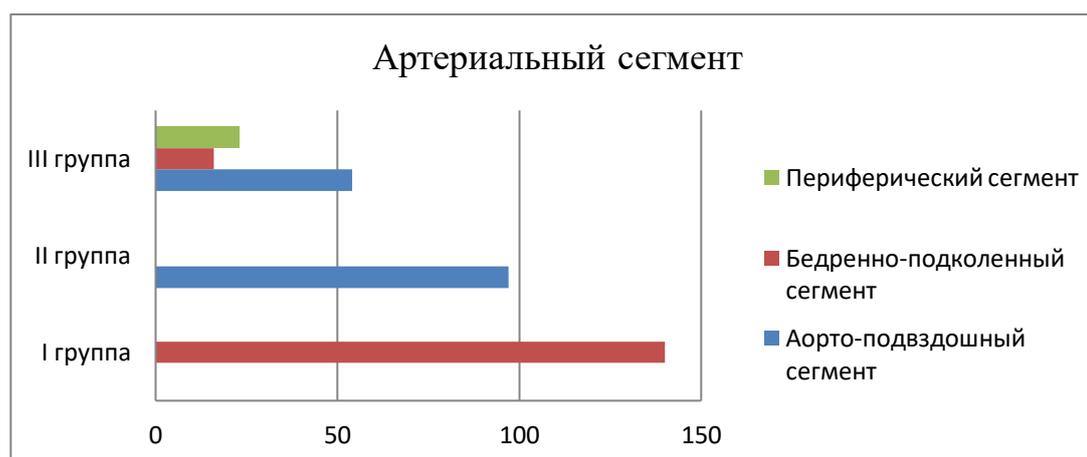


Рисунок 2 - Распределение пациентов в группах исследования в зависимости от сегмента поражения

Как видно из рисунка 2, у пациентов III группы чаще диагностировался аорто-подвздошный сегмент поражения - в 58,1% (54), в 17,2% (16) - бедренно-подколенный и в 24,7% (23) - периферический сегмент.

Средняя длительность заболевания составила у пациентов I группы исследования $43,53 \pm 3,42$ месяцев, II группы $52,65 \pm 3,07$ месяцев и III группы $47,64 \pm 4,12$ месяца. При сравнительном анализе между группами установлено, что по длительности заболевания пациенты в группах исследования значимо не отличались ($p_{I-II}=0,06$, $p_{I-III}=0,44$, $p_{II-III}=0,33$).

Распределение пациентов по степени тяжести хронической ишемии нижних конечностей представлено в таблице 3.

Таблица 3 - Характеристика хронической ишемии нижних конечностей у исследуемых больных (по R. Fontaine - А.В. Покровскому)

Группы исследования	Степень хронической ишемии конечностей				Всего абс.
	II Б		III		
	абс.	%	абс.	%	
I группа	69	49,3	71	50,7	140
II группа	49	50,5	48	49,5	97
III группа	71	76,3	22	23,7	93

Анализ сопутствующей патологии у обследованных больных приведен в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, во всех группах исследования доминировала гипертоническая болезнь - 73,9% (244) и ИБС - 55,4% (183) из всех 330 обследованных пациентов. Хроническая обструктивная болезнь легких выявлена у 17,9% (59) пациентов. Сравнительный анализ между группами показал отсутствие статистической разницы в исследуемых группах по характеру сопутствующих заболеваний.

Таким образом, группы исследования были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности заболевания и характеру сопутствующей патологии.

Таблица 4 - Характер сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	I группа		II группа		III группа		P между группами
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ИБС	82	58,6	53	54,6	48	51,6	P I-II=0,55 P I-III=0,29 P II-III=0,67
Гипертоническая болезнь	98	70	71	73,2	75	80,6	P I-II=0,59 P I-III=0,07 P II-III=0,22
Хроническая обструктивная болезнь легких	24	17,1	21	21,6	14	15,05	P I-II=0,39 P I-III=0,67 P II-III=0,24
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	1	0,7	1	1,03	4	4,3	P I-II=0,79 P I-III=0,06 P II-III=0,16

Всем пациентам было проведено стандартное клиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза заболевания, оценку объективного статуса после получения письменного информированного согласия на обследование и лечение.

Все пациенты в послеоперационном периоде получали традиционную консервативную терапию, согласно «Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей» [154].

БПШ выполняли под спинномозговой анестезией, в качестве трансплантата использовали ПТФЭ протезы, дистальный анастомоз накладывали в позиции выше щели коленного сустава.

АБШ выполняли под эндотрахеальным наркозом, из лапаротомного доступа, в качестве трансплантата использовали ПТФЭ протезы.

При операциях на инфраренальном отделе аорты использовали зажим аортальный (патент на полезную модель №145250) и зажим для бокового отжатия сосудов (патент на полезную модель №154112).

Зажим аортальный (Рисунок 3) состоит из двух вертикально расположенных конусовидной конфигурации губок (1) с основанием шириной 3 мм и высотой 5 мм, длиной 110 мм, изогнутых по длине под радиус 60 мм, в проксимальной и дистальной их части на рабочей поверхности губок имеются площадки ограничителей-направителей (2) длиной и шириной 3 мм, высотой 1 мм, с треугольно-вогнутой по длине поверхностью на одной губке и треугольно-выступающей поверхностью на второй губке, узла движения (3) в виде глухого замка, браншей (4) и замка фиксации браншей в виде кремальеры (5). Для исключения случайного раскрытия зажима предусмотрен дополнительный скобовидный фиксатор закрытой кремальеры.

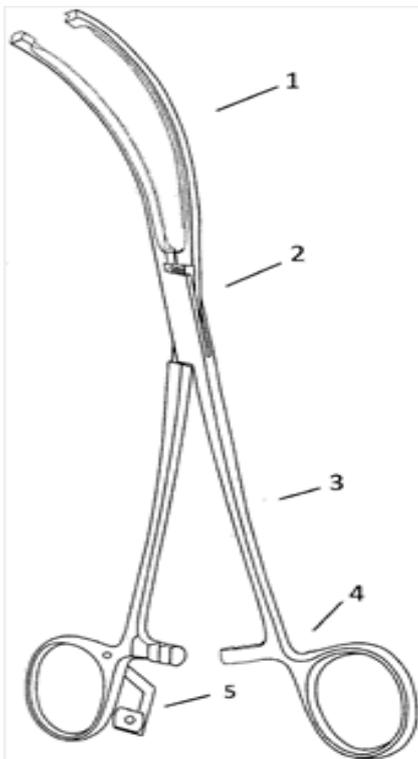


Рисунок 3 - Зажим аортальный

Техническим результатом полезной модели является хорошая степень фиксации сегмента передней и боковой полуокружности брюшного отдела аорты, быстрая изоляция из кровотока участка сосуда необходимого для пластики, отсутствие механической травматизации стенки сосуда в зоне наложения зажима, сохранение достаточного кровотока в неотжатой части сосуда, сокращение времени выполнения и удобство выполнения этапа операции.

Зажим для бокового отжатия сосудов (Рисунок 4) состоит из двух вертикально расположенных конусовидной конфигурации в поперечном сечении губок (1), с основанием 3 мм, высотой 5 мм, трапецевидной конфигурации по длине, с длиной прямой части губок 60 мм и боковыми дистальными частями длиной 20 мм, расположенными под углом 120° к прямой части губок и в сторону браншей, узла движения (4) в виде глухого замка, браншей (5), узла фиксации браншей в виде кремальеры, скобовидного пластинчатого фиксатора кремальеры; в дистальной части рабочей поверхности губок имеются ограничители-направители (2), длиной 3 мм, выступающие над рабочей поверхностью губок на 2 мм, имеющие треугольно-выступающую поверхность на одной губке и треугольно-вогнутую на другой, а в проксимальной части расположены прямоугольные ограничители (3), длиной 3 мм, высотой 0,8 мм, между губками имеется зазор 1,5-2 мм.



Рисунок 4 - Зажим для бокового отжатия сосудов

Техническим результатом полезной модели явилась хорошая фиксация при пережатии передне-боковых стенок абдоминального отдела аорты, отсутствие повреждающего механического воздействия и ишемической травматизации стенки аорты в зоне наложения зажима на атеросклеротически измененную

стенку сосуда, исключение случайного раскрытия зажима и сокращение времени наложения проксимального анастомоза. Благодаря использованию зажима для бокового отжатия сосудов, имелась возможность бокового пережатия аорты при проведении операций при сохранении в аорте кровотока от 40 до 20%, что позволяло избежать отсутствия ишемических и механических повреждений в зоне наложения зажима.

Для стандартизации и упрощения выполнения иссечения фрагментов стенки брюшного отдела аорты необходимых размеров и конфигурации, обеспечения необходимой ангуляции плоскости анастомоза, исключения «парусности» проксимального анастомоза при выполнении АБШ, а также удобства и ускорения этого этапа операции использовали зажим для иссечения стенки аорты (патент на полезную модель №145251). Устройство (Рисунок 5) состоит из двух губок конусовидного сечения (1) с основанием шириной 3 мм, высотой 4 мм, длиной 70 мм, изогнутых под радиус 23 мм, узла движения (2) в виде глухого замка, браншей (3) и замка фиксации браншей в виде кремальеры (4), отличающийся тем, что на губке, расположенной со стороны хирурга, на плоскости ее основания нанесена миллиметровая шкала с нумерацией от 0, расположенного на середине кривизны губки, в обе стороны, а на косо́й плоскости внутренней грани губки по ее дуге, на расстоянии 5 мм и 10 мм от нулевого деления шкалы в обе стороны расположены четыре игольчатых фиксатора длиной 3 мм, выступающие на 1 мм за рабочую поверхность губки в сторону противоположной губки зажима.

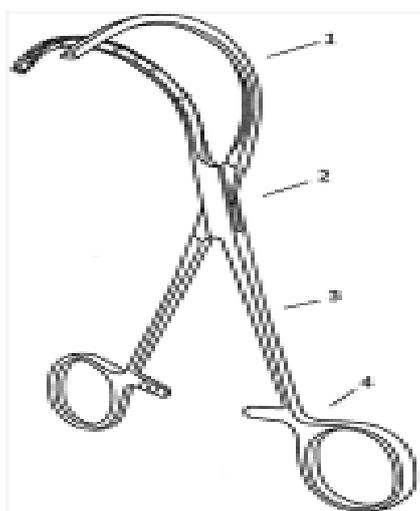


Рисунок 5 - Зажим для иссечения стенки аорты

Устройство работает следующим образом: для формирования «окна» в передней или переднебоковой стенке аорты необходимых размеров и конфигурации с целью наложения анастомоза с трансплантатом в мобилизованной и отжатой аортальным зажимом части сосуда устанавливают предлагаемое устройство вдоль аорты с учетом необходимого диаметра трансплантата и миллиметровой шкалы на инструменте, затем подводят губку с игольчатыми фиксаторами к стенке, предварительно зажатой в отжимающем передний фрагмент аорты зажиме и накалывают стенку сосуда на игольчатые фиксаторы, закрывая замок фиксации, зажимают фрагмент необходимой длины. Изогнутая конфигурация губок устройства и варианты его наложения обеспечивают необходимую для наложения анастомоза конфигурацию «окна» в сосуде. Возможные незначительные отклонения в длине фиксированного фрагмента устраняются раскрытием инструмента и увеличением или уменьшением размера фиксированного при первичном закрытии зажима фрагмента, одновременно можно регулировать ангуляцию плоскости анастомоза. Фиксированный в предлагаемом устройстве фрагмент иссекается скальпелем по наружному контуру устройства. Применение данного устройства позволило упростить формирование «окна» заданных размеров в сосудах для наложения анастомозов, значительно сократить время выполнения данного этапа операции.

ТБА со стентированием подвздошного сегмента выполняли под местной анестезией. Всего имплантировано 105 стентов у 93 пациентов, при этом в 87,1% (81) установлен 1 стент, у 12,9 % (12) - 2 стента.

В качестве стентов применяли непокрытые металлические стенты: Genesis («Cordis») - 42 (40%), Isthmus («Cordis») - 30 (28,6%), Maris («Invatec») - 19 (18,1%), Scuba («Invatec») - 11 (10,5%), Radix («CID») - 3 (2,8%).

Вмешательства на общей подвздошной артерии выполнены в 37 (39,8%) случаях, на наружной подвздошной артерии - в 35 (37,6%), одновременно на ОПА и НПА в 21 (22,6%) случае.

Длина установленного стента в среднем составила $60,18 \pm 2,85$ мм.

Дополнительных оперативных вмешательств на других артериальных сегментах в группах исследования не выполнялось.

2.3 Инструментальные методы исследования

Ультразвуковая диагностика брюшного отдела аорты и магистральных артерий нижних конечностей выполнялась всем 330 пациентам исследуемых групп в дооперационном периоде с целью скрининга атеросклеротического поражения с использованием аппарата LOGIQ 5 Expert, GE, Medicalsystems, Inc (США) и включало в себя дуплексное и триплексное исследование по общепринятым методикам [127, 238]. Для стандартизации информации исследование проводили на одном и том же аппарате одним исследователем. Ультразвуковое исследование также выполняли в послеоперационном периоде с целью оценки состояния зоны артериальной реконструкции и магистральных артерий нижних конечностей. Сравнение данных выполняли с первичными до операции данными ультразвукового исследования. Всем пациентам проводили измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) до и после операции.

Ангиографическое исследование выполнялось всем 330 пациентам до оперативного вмешательства с балльной оценкой состояния путей оттока [186, 492]. Брюшная аортография и селективная артериография артерий нижних конечностей выполнена доступом через бедренную артерию по методике Сельдингера: использовался мобильный ангиографический комплекс GEOEC 9800, Medicalsystems, Inc (США); автоматический иньектор MarkVProvis, Medrad, Inc (США).

Исходное среднее значение балльной оценки состояния путей оттока у больных исследуемых групп представлено в таблице 5.

Таблица 5 - Среднее значение балльной оценки путей оттока

Группы исследования	Балльная оценка состояния путей оттока	Р между группами
I группа	3,99±0,16	Р I-II=0,071 Р I-III=0,846 Р II-III=0,343
II группа	4,44±0,20	
III группа	4,05±0,36	

Как видно из таблицы 5, балльная оценка состояния путей оттока групп между собой не различалась и средний балл характеризовался как «хорошее» состояние путей оттока.

Для изучения состояния микроциркуляции использовали метод чрескожной лазерной доплеровской флоуметрии нижних конечностей лазерным анализатором капиллярного кровотока (ЛАКК - 02, НПО «ЛАЗМА», Россия) с использованием базового светового зонда в красном канале измерения. Исследование проводили в стандартных условиях (положение больного лежа на спине, в одинаковое время суток с 9 до 11 часов, натошак, при температуре помещения 21-24⁰ С). В течение 15 минут до начала диагностики пациенты находились в горизонтальном положении. У всех больных регистрировали показатели артериального давления, пульса и частоты дыхательных движений. Данные тканевого кровотока получали с точки, расположенной на тыле стопы в проекции первого межпальцевого промежутка. Состояние тканевой микроциркуляции изучали в условиях физиологического покоя, в течение шести минут регистрировали базальный кровоток. Проводили измерение показателя микроциркуляции (ПМ) с автоматическим расчетом его среднего значения, отражающего количество эритроцитов и среднюю скорость эритроцитов в зондируемом объеме ткани, измеряемого в относительных перфузионных единицах (п.е.). Амплитудно-частотный анализ осцилляций кровотока выполняли с помощью программы вейвлет - анализа. По результатам амплитудно-частотного анализа колебаний кровотока рассчитывали активные (нейрогенный (Н), миогенный (М) и эндотелиально-зависимый (Э) компоненты тонуса) и пассивные (максимальная амплитуда колебаний кровотока в диапазоне дыхательных экскурсий (Д) и кардиоритмов (С)) механизмы регуляции микрогемодинамики. Расчет всех показателей проводили с помощью специального пакета программ (версия 2.0.0.423, НПО «ЛАЗМА», РФ). Для оценки соотношения шунтового и нутритивного кровотока рассчитывали показатель шунтирования (ПШ) как отношение амплитуды максимальной осцилляции одного из двух ритмов активного диапазона (эндотелиального или нейрогенного) к амплитуде

миогенного ритма (отн.ед.). Для изучения компенсаторных возможностей микроциркуляторного русла выполняли 3 минутную окклюзионную пробу с последующей регистрацией показателей в течение 6 минут после прекращения окклюзии [116]. Оценивали резерв капиллярного кровотока (РКК), определявшийся процентным отношением максимального показателя микроциркуляции периода постокклюзионной гиперемии к показателю микроциркуляции до окклюзии.

Для установления нормальных флоуметрических характеристик микроциркуляторного кровотока при проведении лазерной доплеровской флоуметрии была сформирована контрольная группа, которая была отобрана из 20 добровольцев (клинически здоровых пациентов, средний возраст $25,6 \pm 2,68$ года), не предъявлявших жалоб при собеседовании, не имевших в анамнезе каких-либо заболеваний и признанных практически здоровыми.

Изучение микроциркуляции проводилось всем пациентам в группах исследования до и после реконструктивно-восстановительных вмешательств, в контрольной группе однократно.

Оценку изменения клинического статуса больных после реконструктивно-восстановительных операций проводили по модифицированной таблице R.V. Rutherford et al. согласно рекомендуемым стандартам для оценки результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей [182, 219].

2.4 Лабораторные методы исследования

Всем больным выполняли общие клинические исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением общего белка, билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, электролитов до и после операции.

Исследование фракций липидного профиля было выполнено всем пациентам и включало определение уровня общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, триглицеридов (ТГ) с измерением коэффициента атерогенности (КА). Показатели липидного обмена измеряли ферментативным колориметрическим методом на

биохимическом автоматическом анализаторе vitalab Fexor XL (Нидерланды). КА рассчитывали по формуле А.Н. Климова - $КА=(ОХ-ЛПВП)/ЛПВП$. За норму показателей липидного спектра принимали оптимальные значения липидных параметров, согласно Российским рекомендациям [61], и нормативные показатели для лаборатории, выполнявшей исследование.

Для оценки плазмо-коагуляционного звена гемостаза у всех пациентов определяли следующие тесты: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), содержание фибриногена (ФГ), тромбиновое время (ТВ), спонтанный фибринолиз (СФ), активность антитромбина III (АТ III). Исследования проводили на автоматическом анализаторе гемостаза STA-compart «Диагностика Стаго» (Франция).

Для оценки функции эндотелия применили биохимические тесты, так как это соответствует прямой диагностике эндотелиальной дисфункции [91].

Эндотелиальный статус оценивали по количественному определению гомоцистеина (ГЦ), окисленных липопротеинов низкой плотности (окисленных ЛПНП), молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1), аннексина V, ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа (PAI-1) и тканевого активатора плазминогена (t-PA) в образцах крови пациентов методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов реактивов.

Исследование ГЦ, sVCAM-1, аннексина V проводили с использованием наборов реактивов фирмы «eBioscience» (Австрия), окисленных ЛПНП - с использованием наборов реактивов Merckodia Oxidized LDD ELISA, Merckodia AB на планшетном фотометре Tecan (Австрия).

Активность фибринолитической системы оценивали по количественному определению PAI-1 и t-PA в образцах крови пациентов методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов фирмы «Technoclone» (Австрия).

Исследование иммунного статуса включало определение иммуноглобулинов класса IgA, IgG, IgM, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6 в системном и местном кровотоке.

Количественное содержание иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «SeramunDiagnostica» (Германия). Количественное исследование ЦИК проводили с использованием наборов «IBL-iNTERNATIONAL» (Германия). Определение интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6 выполнено наборами «Вектор-Бест» (Россия).

Лабораторное исследование функционального состояния эндотелия и иммунного статуса больных проведено на базе лаборатории ОБУЗ «Курская городская клиническая больница № 4» г. Курска.

Кровь для исследования системной концентрации маркеров забирали из локтевой вены каждого пациента утром натощак. Для диагностики местной концентрации исследуемых показателей определяли содержание последних в крови, взятой из подкожной вены тыла стопы пораженной конечности [193], как более доступный метод забора венозной крови, по исследованию которой можно с большой долей вероятности судить о том, что происходит в бассейне артериального русла. Таким образом, мы имели возможность сравнить системный уровень того или иного показателя с его уровнем в пораженной конечности. Все исследования проводились стандартно: до и на 5 сутки после проведения операции.

Забор крови осуществляли в положении сидя, поскольку показано, что через 30 минут в положении лежа уровень некоторых маркеров, в частности ГЦ, снижается на 19-30% [103]. Также пациентам было рекомендовано за 8-12 часов до забора крови воздержаться от пищи, богатой метионином.

Материалом для исследования служила венозная кровь. Сыворотку крови получали без стабилизатора и центрифугировали в течение 30 минут после забора, чтобы избежать выделения ГЦ из форменных элементов и за счет этого возможного повышения показателей [103]. Кровь центрифугировали 5 минут при

2000g, хранили в пробирках типа «Эппендорф» и температуре -20C° до проведения исследования при постоянном мониторинговании температуры хранения до накопления требуемого для каждого набора количества образцов.

За норму маркеров эндотелиальной дисфункции и иммунологического статуса принимали диапазон референсных значений, приведенный согласно инструкциям к наборам реактивов. За норму аннексина V принимали значения показателя не выше 0,8 нг/мл [4].

2.5 Морфологические методы исследования

Материалом для морфологического исследования явились интраоперационные биоптаты стенки аорты и магистральных артерий (бедренных и подколенных артерий) из области формирования будущего анастомоза, полученные во время первичной операции с целью оценки исходного состояния (Таблица 6), а также образцы артериальной стенки из области анастомоза, полученные во время повторного вмешательства по поводу стеноза зоны анастомозов (дистальные и проксимальные) и ампутаций конечностей при развитии осложнений (Таблица 7).

Таблица 6 - Распределение исследованного материала по локализации во время первичной операции

Локализация	В зоне формирования проксимального анастомоза	В зоне формирования дистального анастомоза
Аорта	48	-
Общая бедренная артерия	34	33
Поверхностная бедренная артерия	8	4
Подколенная артерия	-	26
Всего	90	63

Таблица 7 - Распределение исследованного материала по локализации развития стеноза зоны анастомозов

После повторных операций		На аутопсии		Всего
проксимальные анастомозы	дистальные анастомозы	проксимальные анастомозы	дистальные анастомозы	
Бедренно-подколенное шунтирование				26
3	11	2	10	
Аорто-бедренное шунтирование				10
-	10	-	-	
-				36

При проведении морфологического исследования изучали тканевую организацию и клеточную реакцию в оболочках артерии и перипротезной капсуле в области проксимального и дистального анастомозов на материале, взятом интраперационно и во время аутопсии. Биологический материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в парафин по общепринятой методике [130], после чего изготавливали срезы толщиной 7-10 мкм вдоль оси системы «артерия-шунт» и перпендикулярно к ней. Старались, чтобы в срез попадали одновременно стенка артерии и фрагмент стенки шунта. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизон по стандартным прописям. Микроскопирование и микрофотографирование проводили с использованием оптической системы Leica CME с окуляр - камерой DCM-510. Микрофотографирование проводили при увеличениях от $\times 100$ до $\times 400$. На цифровых микрофотографиях проводили измерение неоинтимы в четырех точках по периметру просвета анастомоза (сосуда/протеза) с помощью программы Image-J. Цифровые данные обрабатывали с помощью аналитического пакета приложения Excel 2010. С целью подтверждения наличия статистически значимых отличий вычисляли диапазон доверительных интервалов для количества наблюдений N и значения $p < 0,05$.

Для данного исследования была выбрана конечная точка в виде стенотической окклюзии зоны анастомоза шунта и стента клинически и/или инструментально подтвержденный в течение года после операции.

2.6 Методы статистического анализа

Статистический анализ результатов исследования выполняли с помощью стандартного набора офисных программ Statistica 10.0, Microsoft Office, Microsoft Excel. Проверку нормальности распределения данных осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка (W критерий). Для оценки отличий распределения выборки от нормального использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Для попарного сравнения двух групп нормально распределенных данных использовали парный или непарный критерий Стьюдента, при ненормальном распределении – критерий Манна-Уитни или Вилкоксона.

Количественные данные, имеющие нормальное распределение представлены в формате $M \pm m$ и $M \pm \sigma$, где M - среднее арифметическое, m - стандартная ошибка среднего и σ - стандартное отклонение признака.

Применялись методы описательной статистики, параметрического корреляционного анализа, включающего определение коэффициентов корреляции с поправкой Р. Фишера z . Значимость показателей r оценивали путем вычисления критериев t и t_z и сравнения их значений с контрольными точками t_{st} . Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$ [34, 57].

С применением статистического пакета выполнялось построение логистической регрессии вида:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad (1)$$

где p – вероятность наступления события (стенотической окклюзии в послеоперационном периоде), а

$$z = b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n + a, \quad (2)$$

где x_n – значения независимых переменных, b_n – коэффициенты и a - константа, расчет которых осуществляется при построении логистической регрессии.

Для оценки связи между номинативными признаками использовали критерий χ^2 .

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СОСУДИСТЫХ АНАСТОМОЗОВ

В гистологических препаратах дистальных и проксимальных анастомозов обнаружено, что спустя полгода после первичной реконструктивной операции вокруг сосудистого протеза как в зоне проксимального, так и дистального анастомозов сформирована соединительнотканная капсула, состоящая из двух слоёв: наружного, волокнистого, представляющего собой сформированную адвентициальную оболочку, с расположенными в ней кровеносными сосудами (Рисунок 6).



Рисунок 6 - Соединительнотканная капсула на наружной поверхности сосудистого протеза в области проксимального анастомоза через 6 месяцев после БПШ. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X100. Миграция фибробластов через ячейки протеза. Стрелки указывают пучки молодых коллагеновых волокон, следующие к неоинтима через ячейки протеза.

Внутренний слой капсулы преимущественно клеточный и имеет выраженную мозаичную организацию. В участках этого слоя, лежащих непосредственно напротив ячеек сетчатого протеза, отмечаются скопления клеток

фибробластического дифферона. Напротив нитей протеза - скопления лимфоцитов и макрофагов (Рисунок 7). Отчетливо видно, что из адвентиции через ячейки сетчатого протеза проходят пучки молодых коллагеновых волокон в направлении к неоинтиму (Рисунок 6, 7).



Рисунок 7 - Увеличенный фрагмент рисунка 6. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X400.

На более поздних сроках (через год после первичной реконструктивной операции) неоинтима имеет выраженную послойную организацию (Рисунок 8). Более свежие слои образованы более рыхлой соединительной тканью. В дистальных отделах анастомоза часто между слоями наблюдаются участки аневризматического расслоения (Рисунок 8). На это указывают форменные элементы крови, располагающиеся в просвете таких аневризматических щелей (Рисунок 9).

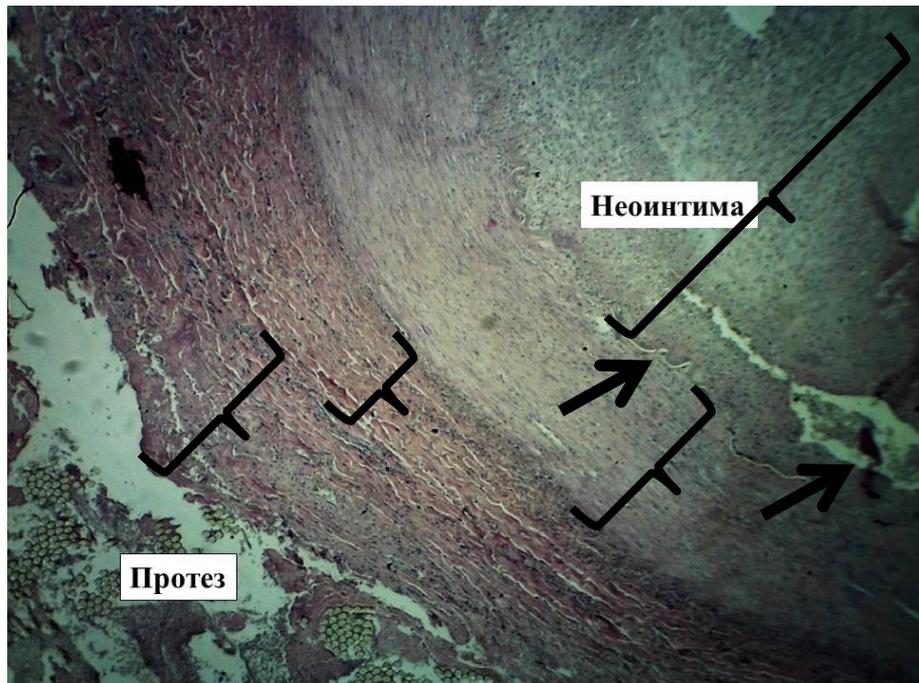


Рисунок 8 - Неоинтима в области дистального анастомоза через 12 месяцев после БПШ. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X100. Слои неоинтимы, возникшие в разное время, указаны фигурными скобками. Аневризматические расслоения неоинтимы указаны стрелками.

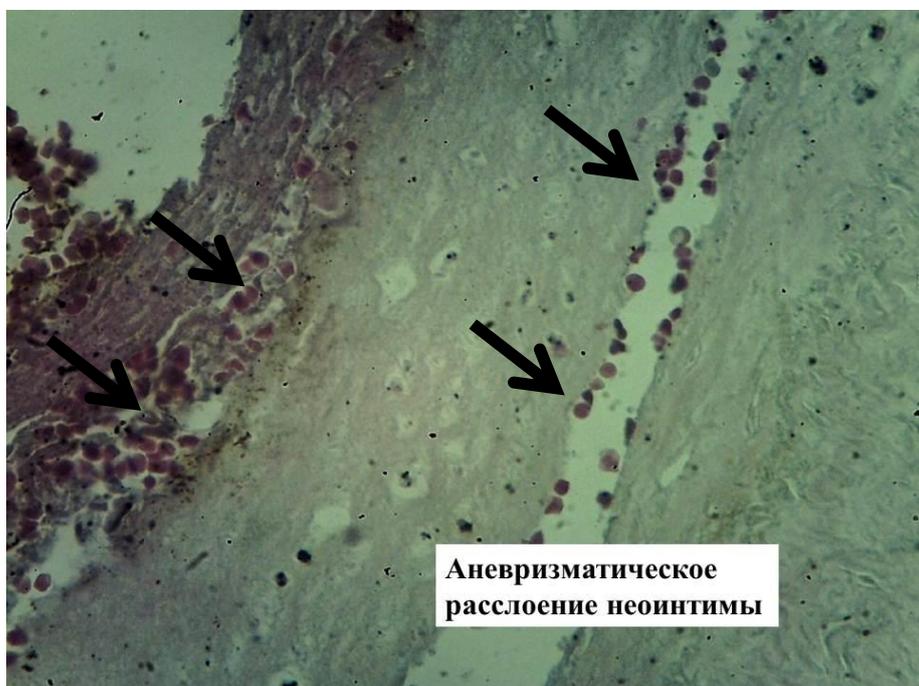


Рисунок 9 - Аневризматические расслоения неоинтимы с форменными элементами крови в просвете (указано стрелками). Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X400.

В области проксимальных анастомозов чаще удается увидеть неоинтиму без аневризматических расслоений (Рисунок 10). Тем не менее, в ней отчетливо различимы разные слои, имеющие разное объёмное соотношение клеточной и волокнистой компоненты, а также разную пространственную организацию и степень зрелости волокон последней.

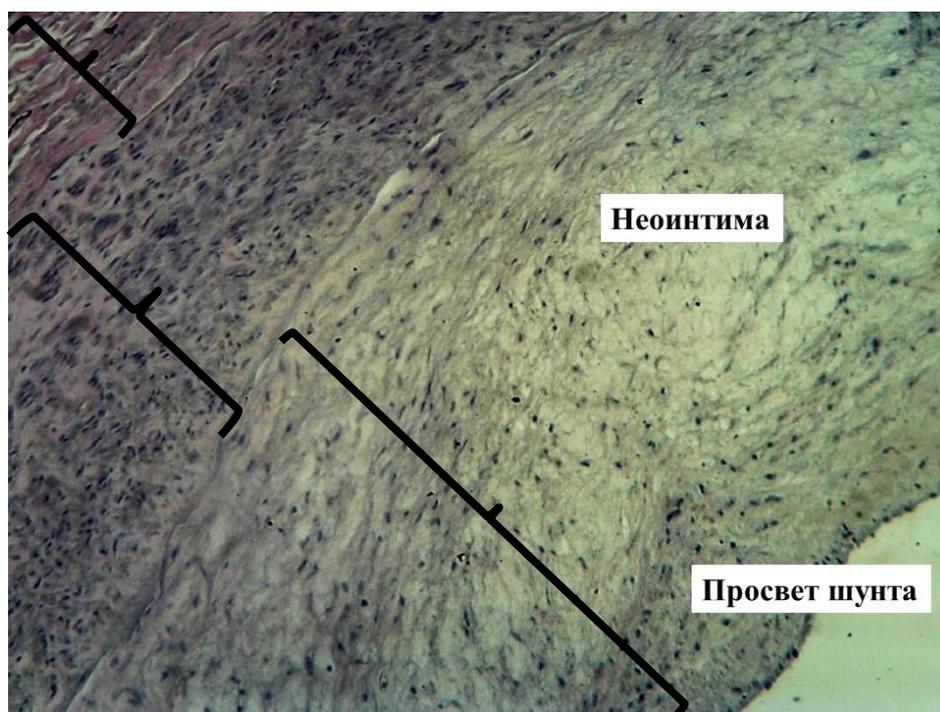


Рисунок 10 - Неоинтима в области проксимального анастомоза через 13 месяцев после БПШ. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X100. Послойная организация неоинтимы вследствие непрерывно продолжающейся гиперплазии. Слои, возникшие в разное время, указаны фигурными скобками.

На то, что степень гиперплазии неоинтимы зависит и от биомеханических характеристик протеза, указывает реакция тканей сосудистой стенки в области наложения анастомоза на шовный материал (Рисунок 11, 12). Нахождение синтетической нити в ткани привело к формированию вокруг неё плотной капсулы, в которой отчетливо различимы волокнистая и клеточная части (Рисунок 12, обозначения на микрофото). Обращает на себя внимание, что волокна и клетки распределены в соответствии с направлением действующей на нить нагрузки.



Рисунок 11 - Соединительнотканная капсула вокруг хирургической нити в зоне проксимального анастомоза бедренно-подколенного шунта. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X100.



Рисунок 12 - Фрагмент рисунка 11. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X400.

В местах сдавления ткани нитью формируется волокнистая часть капсулы, в местах «разрезания» - накапливаются клетки фибробластического ряда и лейкоциты, преимущественно – агранулоциты. Такая особенность выявляется в области дистального и проксимального анастомозов шунтов безотносительно к виду материала сосудистого протеза (Рисунок 13).

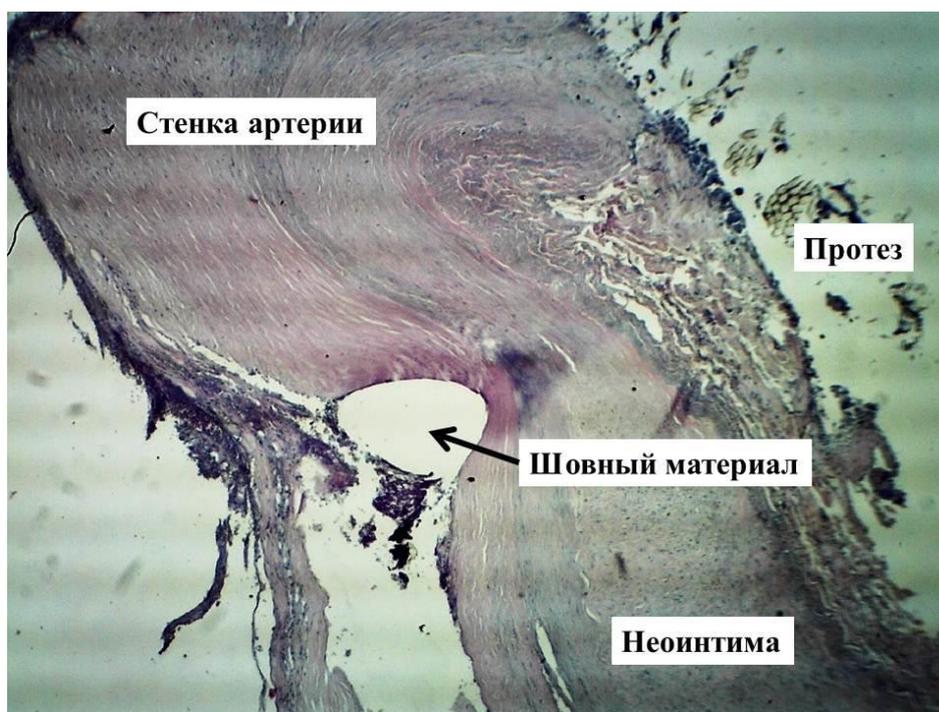


Рисунок 13 - Соединительнотканная капсула вокруг хирургической нити в зоне дистального анастомоза бедренно-подколенного шунта (материал нити отсутствует, так как был удалён во время микротомирования). Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X100.

Следует отметить, что при имплантации сосудистого протеза гиперплазия неоинтимы оказывается максимально выраженной в дистальном анастомозе. Максимальной толщины, в 2 и более раз превышающей толщину стенки протеза, неоинтима достигает в месте соединения артериальной стенки и материала протеза (Рисунок 14), по-видимому, вследствие особенностей гемодинамики. На больших увеличениях препаратов от случаев со сроком реконструктивной операции от полугода до года видно, что в таких местах неоинтима имеет мощную прослойку базофильно окрашенных коллагеновых волокон,

инфильтрированную лимфо- и гистиоцитами с очагами кровоизлияний и некроза в толще наиболее «молодых» участков неоинтимы.

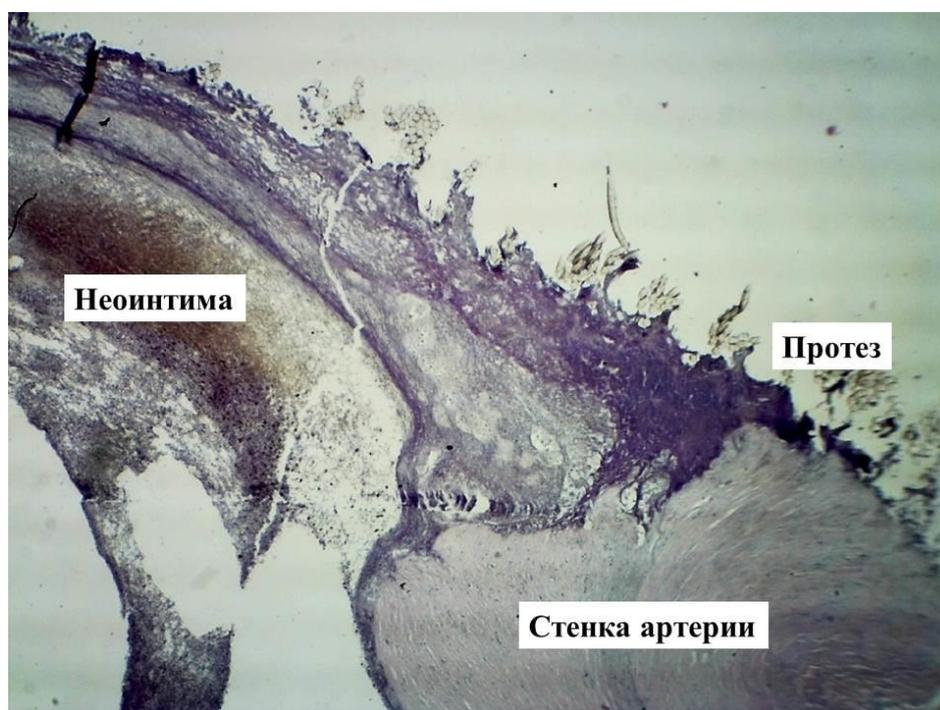


Рисунок 14 - Гиперплазия неоинтимы в области дистального анастомоза бедренно-подколенного шунта в месте соединения сосудистой стенки и протеза. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X100.

Необходимо отметить, что при имплантации синтетических графтов как в случае плетеных (полиэфирных), так и ПТФЭ протезов, формирование гиперплазии неоинтимы оказывается однотипно и также максимально выражено в области дистального анастомоза.

Таким образом, анализ морфологической структуры стенотических окклюзий после реконструктивных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей, проведенных на различных сроках после оперативных вмешательств, позволил установить, что основной причиной стенотических окклюзий после операций является гиперплазия неоинтимы, которая оказывается максимально выраженной в дистальном анастомозе с характерной послойной организацией неоинтимы вследствие непрерывно продолжающейся гиперплазии на протяжении всего срока наблюдения. Учитывая наличие обусловленной

продуктивной воспалительной реакции, определяющей персистенцию воспаления с увеличением сроков наблюдения и непрерывно продолжающейся гиперплазией неоинтимы, продиктовало необходимость проведения этапа клинического исследования с целью поиска предикторов ранней диагностики стенотических окклюзий зоны артериальных анастомозов.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Оценка ближайших результатов реконструктивных операций

Изменения в клиническом статусе у пациентов после реконструктивно-восстановительных операций по модифицированной шкале R.V. Rutherford et al. [182, 219] представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Результаты первичных реконструктивно-восстановительных операций

Изменения клинического статуса		I группа		II группа		III группа	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
3	Значительное улучшение	37	26,4	52	53,6	17	18,3
2	Умеренное улучшение	95	67,9	22	22,7	29	31,2
1	Минимальное улучшение	7	5	23	23,7	32	34,4
0	Без изменений	1	0,7	-	-	15	16,1
Всего		140	100	97	100	93	100

Как видно из таблицы 8, выполнение реконструктивных вмешательств позволило добиться гемодинамического улучшения в I группе исследования в 99,3% случаев, во II группе - в 100% случаев. Выполнение восстановительных операций привело к гемодинамическому улучшению в III группе исследования в 83,9% случаев, а 16,1% клинический статус остался без изменений. Такие результаты клинического статуса возможно определяются наличием в данной группе пациентов со стенозом подвздошных артерий и с периферическим сегментом, что не повлияло на изменение в целом клинического статуса после коррекции гемодинамически значимого стеноза.

Изменение состояния регионарной макрогемодинамики оценивали при динамическом УЗИ с определением ЛПИ. Динамика изменения уровня ЛПИ до и после реконструктивно-восстановительных операций в группах исследования представлена в таблице 9.

Таблица 9 - Динамика изменения ЛПИ до и после реконструктивно-восстановительных операций в группах исследования

Группы исследования	ЛПИ	
	до операции	после операции
I группа	0,3±0,01	0,75±0,02*
II группа	0,27±0,01 ¹	0,76±0,03*
III группа	0,39±0,02 ^{2,3}	0,59±0,03 ^{*2,3}
Примечание – ¹ I-II p<0,05, ² I-III p<0,05, ³ II-III p<0,05 различия показателей в группах, *p<0,05 различия показателей по отношению к данным до операции		

Как видно из таблицы 9, пациенты отличались по уровню ЛПИ до операции, что обусловлено разным уровнем окклюзионно-стенотического поражения. Так, наименьшие значения ЛПИ диагностированы во II группе с поражением аорто-подвздошного артериального сегмента, которым предполагалась открытая аорто-бедренная реконструкция, значимо отличаясь от показателя I и III групп на 10,6% (p=0,03) и 28,7% (p<0,001) соответственно. Наибольшее значение ЛПИ выявлено у пациентов III группы, что объясняется наличием в этой группе пациентов с различным уровнем поражения, в т.ч. и с периферическим сегментом.

В послеоперационном периоде после проведения реконструктивно-восстановительных операций отмечалось значимое увеличение ЛПИ во всех группах исследования. Вместе с тем, в III группе значения ЛПИ были значимо ниже, чем в I (на 20,8%, p<0,001) и II (на 21,2%, p=0,0001) группах.

В послеоперационном периоде после реконструктивно-восстановительных вмешательств летальных исходов в группах исследования не было.

В раннем послеоперационном периоде осложнения наблюдались у пациентов I группы: в 3 случаях (2,1%) из 140 возникло кровотечение в зоне оперативного вмешательства, которым выполнена ревизия послеоперационной раны, признаков несостоятельности анастомоза выявлено не было. У одного пациента II группы – эвентрация кишечника, что потребовало повторной лапаротомии.

4.2 Динамика фракций липидного профиля и показателей коагулограммы у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей до и после реконструктивных вмешательств

Исследование показателей фракций липидного профиля у больных ОААНК до и после реконструктивных вмешательств представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Показатели фракций липидного профиля в группах исследования

Группы Показатели	I группа		II группа		III группа	
	до операции	после операции	до операции	после операции	до операции	после операции
ТГ, ммоль/л	1,47±0,04	1,56±0,04	1,65±0,07 ¹	1,67±0,07	1,83±0,09 ²	1,62±0,07
ХСЛПВ, ммоль/л	1,54±0,03	1,53±0,04	1,54±0,04	1,53±0,04	1,39±0,05 ^{2,3}	1,54±0,05*
ХСЛПН, ммоль/л	4,34±0,09	4,10±0,09	4,02±0,14 ¹	3,76±0,1 ¹	3,98±0,12 ²	3,68±0,10 ²
ОХС, ммоль/л	5,76±0,09	5,68±0,1	5,69±0,09	5,29±0,1* ¹	5,75±0,13	5,49±0,11
КА	3,02±0,13	3,0±0,12	3,08±0,18	2,8±0,16	3,83±0,27 ^{2,3}	2,99±0,18*
Примечание – ¹ I-II p<0,05, ² I-III p<0,05, ³ II-III p<0,05 различия показателей в группах исследования, * p<0,05 различия показателей по отношению к данным до операции						

У всех пациентов, которым предполагалась реваскуляризирующая операция, отмечалась высокая атерогенность крови, превышающая оптимальные значения липидных параметров [61, 383]. У пациентов II группы исходный дооперационный уровень ТГ был значимо выше, чем в I группе (12,2%, p=0,015), а уровень ЛПНП напротив ниже (7,4%, p=0,046). По сравнению с пациентами III группы, во II группе исследования достоверно большим было содержание ЛПВП (9,2%, p=0,03), что положительно отразилось на низком значении КА в этой

группе (24,3%, $p=0,02$). При сравнительном анализе I и III групп значимые исходные отличия в уровне липидов крови отмечались в отношении уровня ТГ, ЛПВП и ЛПНП. Так в III группе выявлено увеличение ТГ (24,7%, $p<0,001$), снижение ЛПВП (9,3%, $p=0,014$) и ЛПНП (8,2%, $p=0,02$) на фоне увеличения КА (26,6%, $p=0,003$), при этом, уровень ОХ значимо не отличался между группами.

В I группе исследования значимых изменений липидограммы в динамике послеоперационного периода не выявлено.

Во II группе в послеоперационном периоде отмечено снижение уровня ОХ относительно исходного на 7% ($p=0,003$) без значимых изменений остальных фракций, что не повлияло на изменение КА.

Интересные данные выявлены в III группе пациентов, характеризующиеся увеличением уровня ЛПВП (10,6%, $p=0,03$) и снижением уровня ЛПНП (7,7%, $p=0,055$) в послеоперационном периоде со значимым снижением КА (21,8%, $p=0,01$) по отношению к исходному уровню.

При сравнительном анализе концентрации липидов I и II групп в послеоперационном периоде уровень ЛПНП у пациентов II группы был значимо ниже (8,2%, $p=0,019$) и ОХ (6,9%, $p=0,008$). Также значимо низкий уровень ЛПНП в послеоперационном периоде отмечен и в III группе по сравнению с I группой (10,4%, $p=0,003$).

Значимых послеоперационных различий между липидным спектром во II и III группах не выявлено.

Таким образом, анализ липидного профиля в группах исследования показал, что III группа отличалась базовыми показателями, характеризующимися гипертриглицеридемией по сравнению с I группой, снижением ЛПВП и увеличением КА по сравнению с I и II группами. Динамика изменения липидного профиля после операции в I и II группах показала отсутствие влияния на циркулирующие компоненты липид-транспортной системы за счет отсутствия фармакологической коррекции. Не зарегистрировано дестабилизации бляшки, что не привело к выбросу липидного пула в кровоток и, следовательно, не было увеличения показателей после операции. Изменение показателей в III группе,

характеризующих липидный профиль после операции (увеличение ЛПВП, тенденцию к снижению ЛПНП и снижение КА) могут быть интерпретированы как компенсаторная реакция - увеличение ЛПВП активизировалось обратным транспортом холестерина при разрушении бляшки в результате оперативного вмешательства.

Динамика показателей коагулограммы у больных ОААНК в группах исследования до и после реконструктивных вмешательств представлена в таблице 11.

Таблица 11 - Динамика показателей коагулограммы у пациентов в группах исследования

Показатели	до/после операции	I группа	II группа	III группа
АПТВ, сек	до	34,19±0,47	32,78±0,85	32,64±0,53 ²
	после	43,74±1,31*	41,16±1,50*	41,06±0,97*
ПТИ, %	до	99,43±1,02	101,44±1,23	99,1±1,02
	после	94,87±0,95*	98,06±1,05* ¹	97,88±0,82 ²
МНО	до	1,02±0,01	0,99±0,01	1,04±0,01 ³
	после	1,05±0,01	1,02±0,01 ¹	1,04±0,01
ФГ, г/л	до	4,33±0,09	4,35±0,12	4,06±0,08 ²
	после	5,14±0,11*	4,85±0,12*	5,08±0,11*
ТВ, сек	до	18,28±0,16	18,53±0,37	18,17±0,35
	после	17,19±0,26*	17,06±0,34*	21,66±1,07* ^{2, 3}
СФ, %	до	10,95±0,46	12,16±0,57	8,10±0,25 ^{2, 3}
	после	8,92±0,42*	10,15±0,40* ¹	10,44±0,26* ²
АТ III, %	до	102,36±0,79	100,25±0,90	103,96±0,66 ³
	после	97,01±0,88*	96,39±0,95*	93,74±0,73* ^{2, 3}
Примечание – ¹ I-II p<0,05, ² I-III p<0,05, ³ II-III p<0,05 различия показателей в группах исследования, * p<0,05 различия показателей по отношению к данным до операции				

Анализ динамики состояния системы гемостаза у больных ОААНК позволил установить, что в послеоперационном периоде во всех группах исследования имелось статистически значимое увеличение концентрации ФГ: в I группе на 18,7% ($p < 0,001$), во II – на 11,4% ($p = 0,004$), в III – на 25,1% ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Выявлено также снижение антикоагулянтного потенциала во всех группах в послеоперационном периоде относительно дооперационных значений, характеризующегося значимым уменьшением активности АТ III (5,2% ($p < 0,001$), 3,8% ($p = 0,003$), 9,8% ($p < 0,001$)).

В послеоперационном периоде отмечалось значимое укорочение ТВ в I (6%, $p = 0,0004$) и II (7,9%, $p = 0,004$) группах, а в III группе, напротив, его увеличение (19,2%, $p = 0,002$) по сравнению с исходными значениями. Снижение фибринолитической активности характеризовалось статистически значимым снижением СФ также в I (18,5%, $p = 0,001$) и II (16,5%, $p = 0,004$) группах, а в III-ей группе наблюдалось его увеличение (28,8%, $p < 0,001$) относительно исходных величин.

Значения ПТИ также несколько снижались в послеоперационном периоде по сравнению с исходным в I (4,6%, $p = 0,001$) и II (3,3%, $p = 0,038$) группах и не изменились в III группе ($p = 0,36$).

Послеоперационные значения МНО не имели достоверных изменений во всех группах исследования по сравнению с дооперационным уровнем.

При сравнительном анализе состояния системы гемостаза между I и II группами исходно до операции значимых различий не выявлено.

Между I и III группой исходно выявлены отличия по АПВ, ФГ, СФ. Так в I группе значения АПТВ были выше на 4,5%, $p = 0,03$, уровень ФГ на 6,2%, $p = 0,038$ и спонтанный фибринолиз на 26%, $p < 0,001$, чем в III группе.

Между II и III группами исходно значимые изменения выявлены по уровню МНО, СФ, АТIII. В III группе величина МНО был выше (4,2%, $p = 0,008$), спонтанный фибринолиз ниже (33,4%, $p < 0,001$), а исходная активность АТ III была выше (3,7%, $p = 0,001$) по сравнению со II группой.

При сравнительном анализе состояния системы гемостаза после операции между I и II группами имелись значимые отличия по ПТИ, МНО, СФ: у пациентов II группы отмечен значимо высокий уровень ПТИ (3,4%, $p=0,027$), СФ (13,7%, $p=0,045$) и низкий уровень МНО (2,7%, $p=0,016$) по сравнению с I группой.

Между I и III группой после операции имелись различия по уровню ПТИ, ТВ, СФ, АТ III. В I группе были ниже уровень ПТИ (3,2%, $p=0,026$), ТВ (26%, $p<0,001$), СФ (17%, $p=0,007$), а уровень АТ III выше (3,4%, $p=0,009$) по сравнению с III группой.

Между II и III группой в послеоперационном периоде значимые отличия имелись по уровню ТВ и АТ III: в III группе ТВ было выше (27%, $p<0,001$), а уровень АТ III ниже (2,7%, $p=0,028$) по сравнению со II группой.

Таким образом, открытая реконструкция подвздошного сегмента в объеме АБШ сопряжена с большим снижением ТВ, но меньшим угнетением антикоагулянтного потенциала, по сравнению с эндоваскулярной техникой, обусловленной большим повреждением артериальной стенки.

4.3 Эндотелиальная дисфункция у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей и ее особенности до и после реконструктивных вмешательств

Результаты исследования гомоцистеина (ГЦ) у пациентов ОААНК до и после реконструктивно-восстановительных операций в системном и местном кровотоке представлены на рисунке 15.

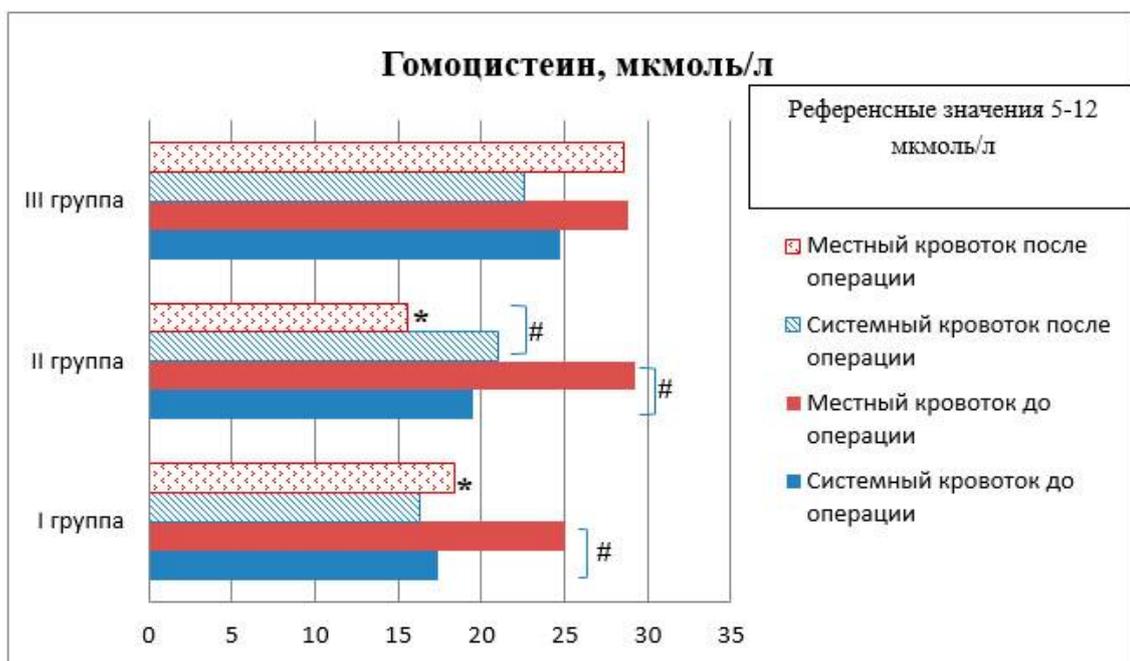


Рисунок 15 - Уровень ГЦ в группах исследования до и после реконструктивно-восстановительных операций в системном и местном кровотоке

Примечание здесь и далее - * $p < 0,05$ при сравнении со значениями до операции, # $p < 0,05$ при сравнении значений между системным и местным кровотоком

Как видно из рисунка 15, анализ показателей ГЦ у пациентов ОААНК позволил выявить исходно высокую концентрацию ГЦ, превышающую референсные значения, как в системном, так и в местном кровотоке. При этом исходно местная концентрация ГЦ в пораженной конечности превышала

системный уровень. Так концентрация ГЦ в местном кровотоке пациентов I группы статистически значимо превышала системный уровень на 43,9% ($p < 0,001$), II группы - на 50% ($p < 0,001$). В III группе исследования местная концентрация была выше системной на 16,3%, однако не носила статистически значимого характера ($p = 0,19$).

В послеоперационном периоде системная концентрация ГЦ во всех группах исследования статистически значимо не менялась относительно дооперационных значений.

Уровень ГЦ в оперированной конечности I группы относительно дооперационного был ниже на 26,7% ($p = 0,0008$), однако оставался достаточно высоким и статистически значимо не отличался от системного (12,5%, $p = 0,15$).

Во II группе в местном кровотоке оперированной конечности уровень ГЦ был также значимо ниже (на 46,8%, $p < 0,001$) относительно исходных значений и системного послеоперационного уровня (на 26,2%, $p = 0,014$).

В III группе исследования после операции концентрация ГЦ в местном кровотоке статистически значимо не изменилась относительно дооперационных значений ($p = 0,94$), не выявлено также и значимой разницы между местной и системной концентрацией ($p = 0,093$).

При сравнительном анализе между группами установлен у пациентов III группы наиболее высокий дооперационный уровень ГЦ в системном кровотоке, что значимо отличало данную группу от I ($p_{I-III} = 0,0002$) и II ($p_{II-III} = 0,034$) групп исследования. В послеоперационном периоде между группами зарегистрированы значимые отличия в системном ($p_{I-II} = 0,026$ и $p_{I-III} = 0,007$) и местном ($p_{I-II} = 0,042$, $p_{I-III} < 0,001$, $p_{II-III} < 0,001$) кровотоке.

Таким образом, у пациентов ОААНК отмечался повышенный уровень ГЦ. Концентрация ГЦ в местном кровотоке пациентов статистически значимо превышала системный уровень в I и II группах, что можно рассматривать как неблагоприятный фактор с позиции влияния на функциональное состояние эндотелия. В послеоперационном периоде системная концентрация ГЦ во всех группах исследования значимо не менялась относительно дооперационных

значений. Содержание ГЦ в оперированной конечности после операций было ниже относительно дооперационных значений в I и II группах и значимо не изменилось в III группе. Вместе с тем содержание ГЦ в местном кровотоке после операций оставалось высоким, превышая системный уровень в I и III группах, хотя не достигало уровня статистической значимости ($p=0,15$ и $p=0,093$ в I и III группах соответственно). Такие высокие значения ГЦ, сохраняющиеся и в послеоперационном периоде как в системном, так и в местном кровотоке, являются прогностически неблагоприятным фактором риска.

Анализ динамики окисленных ЛПНП у пациентов I, II, III групп исследования до и после реконструктивно-восстановительных операций в системном и местном кровотоке представлен на рисунке 16.

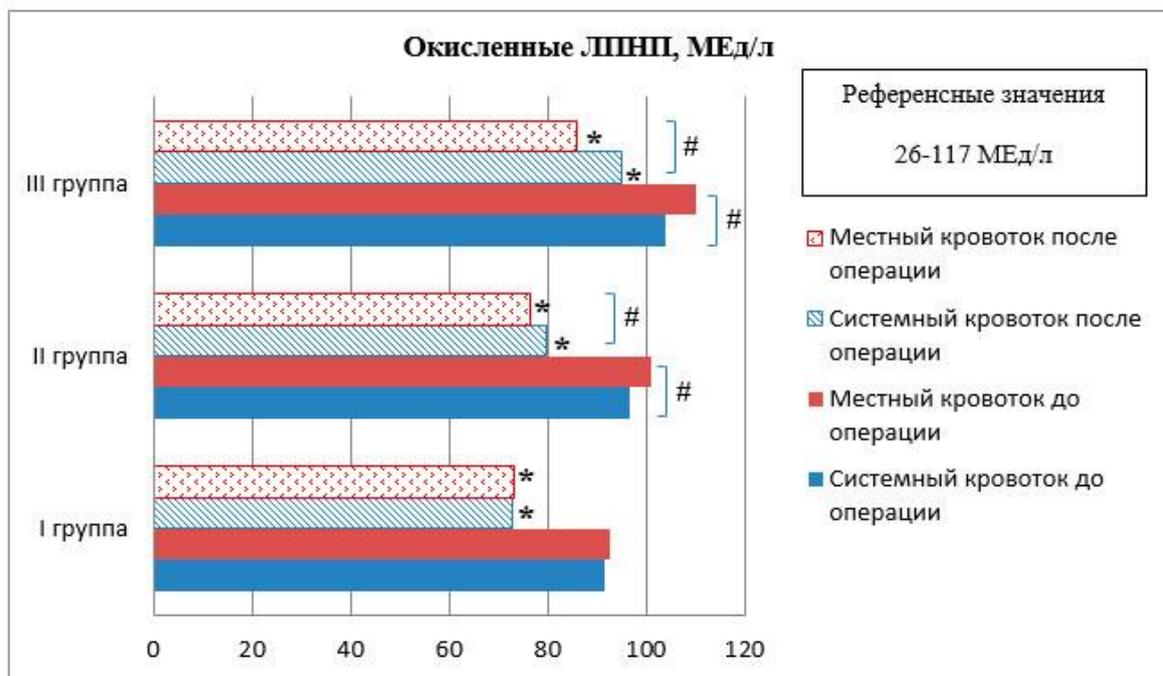


Рисунок 16 - Уровень окисленных ЛПНП в группах исследования до и после реконструктивно-восстановительных операций в системном и местном кровотоке

Исследование окисленных ЛПНП показало, что содержание последних во всех исследуемых группах укладывалось в пределы референсных значений.

Концентрация окисленных ЛПНП до операции в местном кровотоке была значимо выше, чем в системном во II (4,4%, $p < 0,001$) и III (6%, $p < 0,001$) группах.

В послеоперационном периоде у пациентов всех групп исследования выявлено статистически значимое снижение содержания окисленных ЛПНП в системном (20,6%, 17,6%, 8,5% в I, II, III группах соответственно) и в местном (20,8%, 24,3%, 22,1% соответственно) кровотоке относительно исходного уровня. Обращает на себя внимание снижение послеоперационной концентрации окисленных ЛПНП в оперированной конечности относительно системного кровотока, значимо во II ($p < 0,001$) и III ($p < 0,001$) группах.

При сравнительном анализе между группами установлены значимые различия как исходно, так и в послеоперационном периоде в системном и местном кровотоке. При этом, в III группе исследования значения окисленных ЛПНП были значимо выше, чем в других группах.

Таким образом, высокий уровень окисленных ЛПНП в местном кровотоке может рассматриваться как неблагоприятный фактор. Интересным оказался тот факт, что в послеоперационном периоде у больных выявлено статистически значимое снижение уровня окисленных ЛПНП в системном и в местном кровотоке относительно исходного уровня, особенно отмечалось снижение послеоперационной концентрации окисленных ЛПНП в оперированной конечности относительно системного кровотока. Вероятно, этот факт можно объяснить вовлечением окисленных ЛПНП в субэндотелиальное пространство сосудов, способствуя тем самым формированию пенистых клеток.

В ряде исследований показано, что окислительная модификация ЛПНП способствует их быстрому и нерегулируемому захвату через скэвенджер-рецепторы макрофагов ГМК артериальной стенки, что приводит к массивному внутриклеточному накоплению эфиров холестерина и трансформации в пенистые клетки [124, 524].

Анализ динамики молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1) у пациентов I, II, III групп исследования до и после реконструктивно-

восстановительных операций в системном и местном кровотоке представлен на рисунке 17.

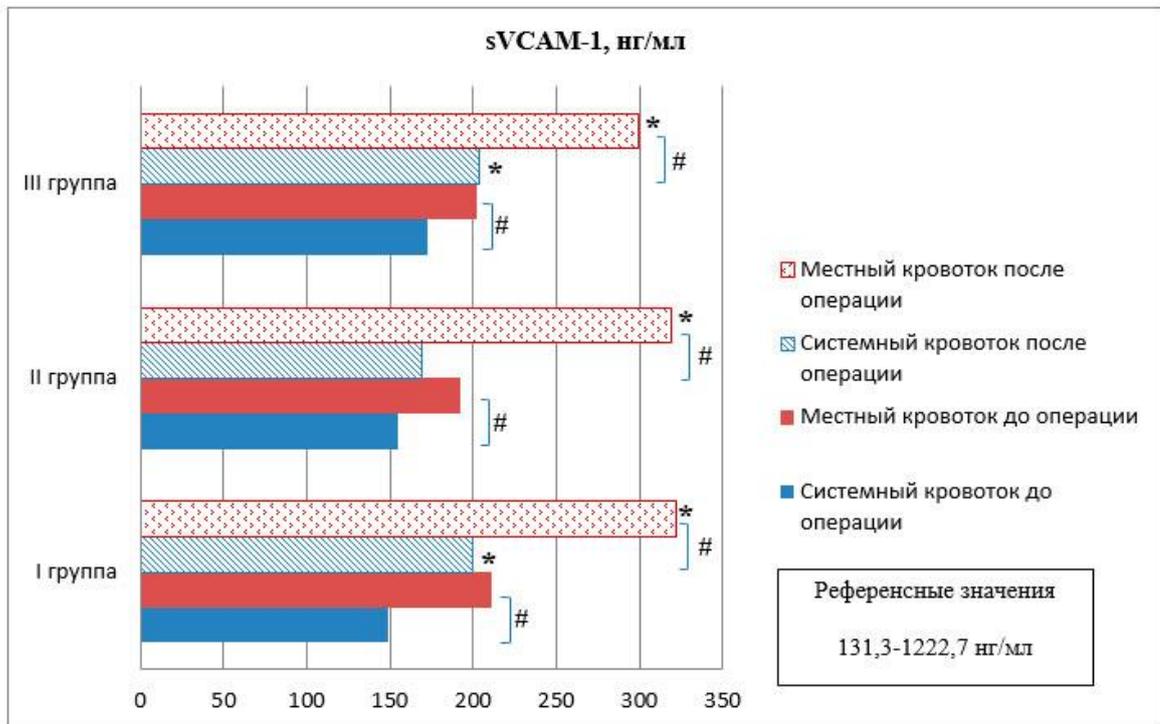


Рисунок 17 - Уровень sVCAM-1 в группах исследования до и после реконструктивно-восстановительных операций в системном и местном кровотоке

Как видно из рисунка 17, исследование состояния эндотелия по уровню sVCAM-1 показало, что содержание sVCAM-1 во всех исследуемых группах укладывалось в пределы референсных значений. Однако содержание sVCAM-1 исходно в дооперационном периоде в местном кровотоке значительно превышало системную концентрацию: в I группе исследования на 41,7%, $p < 0,001$, во II на 24%, $p = 0,012$, в III – на 16,9%, $p = 0,037$.

После проведения реконструктивно-восстановительных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей было выявлено повышение уровня sVCAM-1 как в системном, так и в местном кровотоке. Системная концентрация sVCAM-1 увеличилась в I группе, после БПШ на 33,8% ($p < 0,001$), во II группе, после АБШ – на 8,82% ($p = 0,234$), в III группе, после ТБА со стентированием

подвздошного сегмента - на 17,6% ($p=0,03$) относительно исходных дооперационных значений.

Более выраженная динамика sVCAM-1 отмечалась в местном кровотоке после операции. Уровень sVCAM-1 у пациентов I группы увеличился на 52,2% ($p<0,001$), II группы - на 66% ($p<0,001$), III группы - на 48% ($p<0,001$) по сравнению с дооперационным периодом.

При этом местная концентрация sVCAM-1 в послеоперационном периоде значительно превышала системную во всех исследуемых группах (в I - на 61,2%, $p<0,001$, во II - на 89,2%, $p<0,001$, в III - на 47,2%, $p<0,001$).

При сравнительном анализе между группами исходно в дооперационном периоде мы не выявили достоверных различий по содержанию sVCAM-1 как в системном, так и в местном и кровотоке.

При сравнительном анализе между группами в послеоперационном периоде имелись значимые отличия в системном кровотоке между группами. Системный уровень sVCAM-1 у больных III группы был значимо выше результатов II (20,6%, $p=0,007$) и значимо не отличался от значений I ($p=0,723$) групп. Имелись значимые отличия послеоперационных показателей системной концентрации sVCAM-1 между I и II группами - sVCAM-1 в I группе значимо превышали значения II группы (15,4%, $p=0,002$).

В послеоперационном периоде содержание sVCAM-1 в местном кровотоке значимо не различалось между группами.

Таким образом, у пациентов ОААНК во всех группах имелось статистически значимое увеличение содержания sVCAM-1 в пораженной конечности по сравнению с системным уровнем. Проведение реконструктивно-восстановительных операций сопровождалось подъемом sVCAM-1, наиболее выраженным в местном кровотоке по сравнению с дооперационным периодом во всех исследуемых группах. Синтез и экспрессия молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 типа может свидетельствовать об активации эндотелия в нижних конечностях. Характер изменения местной концентрации sVCAM-1 в

послеоперационном периоде определялся активацией эндотелия и не зависел от типа ревазуляризирующих операций.

Для оценки состояния фибринолитической активности определяли содержание ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (РАI-1) и тканевого активатора плазминогена (t-РА) в сыворотке крови. Проведенные исследования показали, что у больных ОААНК отмечались изменения фибринолитической активности.

Анализ динамики РАI-1 у пациентов I, II, III групп исследования до и после реконструктивно-восстановительных операций в системном и местном кровотоке представлен на рисунке 18.

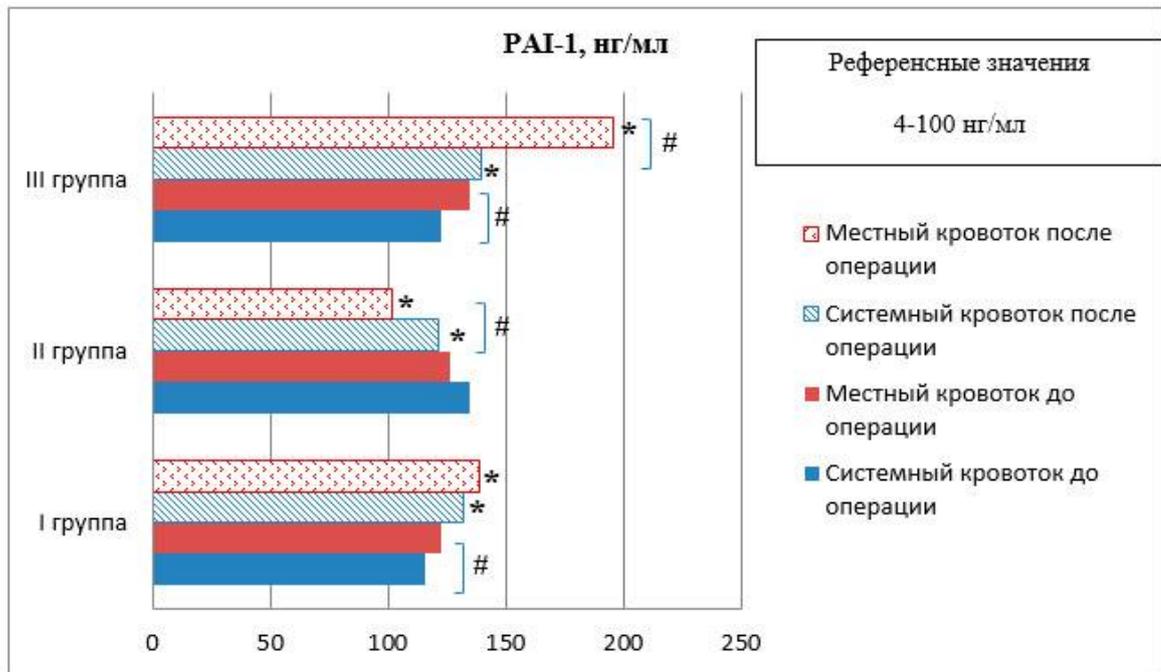


Рисунок 18 - Уровень РАI-1 в группах исследования до и после реконструктивно-восстановительных операций в системном и местном кровотоке

Полученные данные дооперационного обследования больных свидетельствуют об активации экспрессии РАI-1 как в системном, так и в местном кровотоке у всех пациентов со окклюзионно-стенотическим поражением аорты и артерий нижних конечностей, превышая верхнюю границу диапазона референсных интервалов, составляющую согласно нормальным значениям

производителя реактивов 100 нг/мл. Исходно высокая концентрация РАІ-1 до операции в местном кровотоке пораженной конечности, значимо превышающая системный уровень, выявлена в I (5,9%, $p=0,034$) и III группах исследования (9,8%, $p=0,0001$).

В I группе больных после выполнения БПШ диагностировано повышение содержания РАІ-1 в пределах 13% (в системном кровотоке - 13,7%, $p<0,001$, в местном - 13%, $p<0,001$) относительно исходного уровня, при этом уровень РАІ-1 в оперированной конечности значимо не отличался от системного ($p=0,072$).

Во II группе после выполнения АБШ, в послеоперационном периоде, напротив, отмечалось снижение уровня РАІ-1: в системном кровотоке на 9,5% ($p=0,004$), в местном – на 19,4% ($p<0,001$) относительно исходного уровня, при этом содержание РАІ-1 в оперированной конечности было ниже системного (16,2%, $p<0,001$).

В III группе больных после ТБА со стентированием подвздошных сегментов отмечалось повышение содержания РАІ-1 в системном кровотоке на 14,2% ($p<0,001$), в местном – на 45,8% ($p<0,001$) относительно исходного уровня, при этом уровень РАІ-1 в оперированной конечности значимо превышал системную концентрацию (40,2%, $p<0,001$).

Сравнительный анализ показателей РАІ-1 между группами до операции позволил выявить различия - значимо высокие его значения в системном кровотоке во II группе по сравнению с I (16%, $p<0,001$) и III (9%, $p=0,005$) группами, а в местном кровотоке - в III группе, значимо превышающие значения I группы (9,4%, $p=0,0009$).

Сравнительный анализ показателей РАІ-1 между группами в послеоперационном периоде позволил выявить высокие показатели РАІ-1 у больных III группы исследования, значимо отличающиеся от I и II групп как в системном (5,9%, $p=0,044$ и 14,8%, $p<0,001$), так и в местном (41,1%, $p<0,001$ и 91,9%, $p<0,001$) кровотоке соответственно. Обращает на себя внимание значимое повышение концентрации РАІ-1 в местном кровотоке в 1,4 раза ($p<0,001$) после проведения ТБА со стентированием подвздошного сегмента (III группа) по

сравнению с открытой операцией в объеме АБШ (II группа), в то время, как исходные значения показателей в дооперационном периоде значимо не различались между группами (6,1%, $p=0,059$), что подтверждает выраженное повреждение эндотелия после выполнения ангиопластики со стентированием.

Таким образом, анализ динамики уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 у больных после выполнения реваскуляризирующих операций показал увеличение PAI-1 в I и III группах в системном и в местном кровотоке, а во II группе - снижение PAI-1 в системном и в местном кровотоке. Такое повышение активности PAI-1 в послеоперационном периоде на уровне системного кровотока и, особенно в оперированной конечности может быть обусловлено воспалительным ответом организма на проведенное хирургическое вмешательство и отражает реакцию эндотелия в реваскуляризованном артериальном сегменте. При сравнительном анализе в зависимости от типа оперативного вмешательства значимо высокие концентрации PAI-1 в III группе исследования, особенно в оперированной конечности свидетельствовали о выраженном повреждении эндотелия при выполнении рентгенэдоваскулярной операции. Высокая исходная концентрация PAI-1 в местном кровотоке по сравнению с системной в I и III группах и ее значимое увеличение в послеоперационном периоде (в I и III группах) со значимо высокой разницей между местным и системным уровнем в послеоперационном периоде (в III группе) свидетельствуют об ухудшении состояния фибринолитической системы, что можно рассматривать как важный фактор риска в развитии тромботических осложнений в послеоперационном периоде [147, 432].

Содержание тканевого активатора плазминогена (t-PA) (Рисунок 19) во всех группах исследования укладывалось в диапазон референсных значений.

Как видно из рисунка 19, исходно между системной и местной концентрацией t-PA в дооперационном периоде значимых отличий не выявлено в I ($p=0,395$) и II ($p=0,308$) группах, в III группе в местном кровотоке содержание t-PA было значимо ниже (16%, $p=0,0006$) системной концентрации.

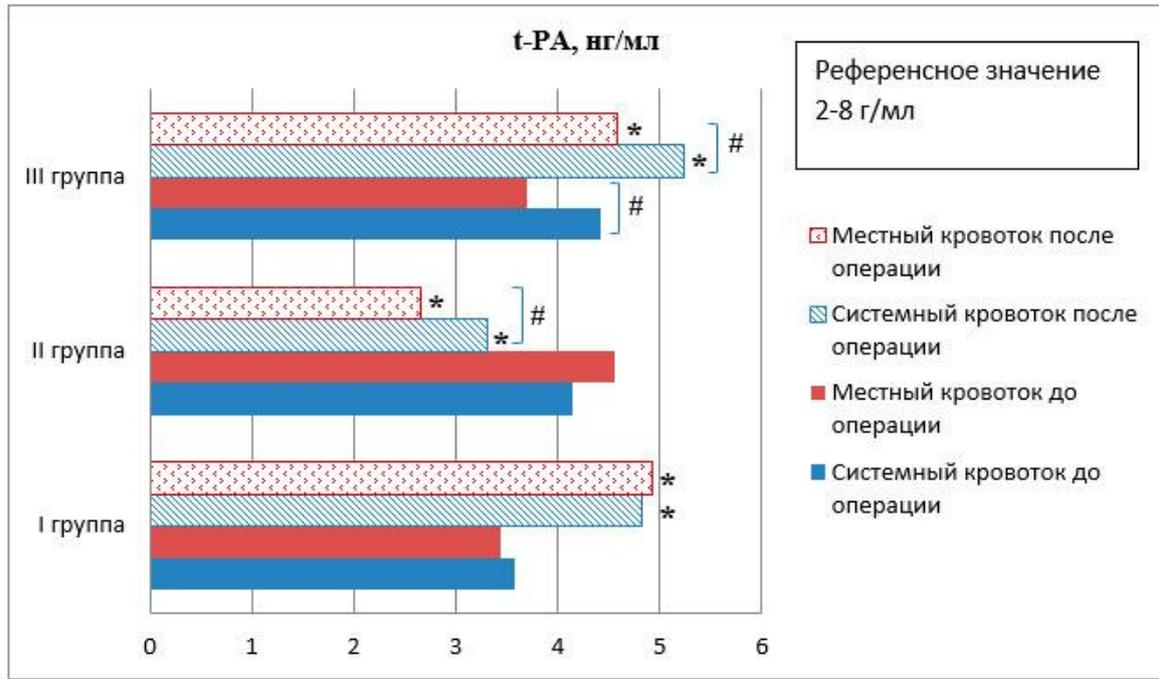


Рисунок 19 - Уровень t-РА в группах исследования до и после реконструктивно-восстановительных операций в системном и местном кровотоке

Анализ динамики уровня t-РА у больных I группы после выполнения БПШ показал значимое увеличение содержания t-РА в системном (34,6%, $p < 0,001$) и в местном (42,9%, $p < 0,001$) кровотоке относительно исходного дооперационного уровня. Статистически значимых различий между системной и местной концентрацией в послеоперационном периоде в I группе не выявлено ($p = 0,69$).

Анализ динамики уровня t-РА у больных II группы после АБШ показал уменьшение содержания t-РА в системном (20,3%, $p = 0,007$) и в местном (41,7%, $p < 0,001$) кровотоке относительно исходного дооперационного уровня. При этом статистически значимо низкие показатели t-РА в послеоперационном периоде II группы установлены в местном кровотоке по сравнению с системным (19,63%, $p = 0,004$).

Анализ динамики уровня t-РА у больных III группы после ТБА со стентированием подвздошных сегментов показал статистически значимое увеличение содержания t-РА в системном (18,8%, $p = 0,008$) и в местном (23,6%, $p < 0,001$) кровотоке относительно исходного дооперационного уровня. Однако

содержание t-РА в местном кровотоке по сравнению с системным в послеоперационном периоде III группы было значимо ниже (12,6%, $p=0,035$).

Сравнительный анализ показателей t-РА между группами до операции позволил выявить значимо низкие его значения в I группе в системном кровотоке по сравнению со II (15,8%, $p=0,013$) и III (23,2%, $p<0,001$) группами и в местном кровотоке по сравнению со II группой (32,6%, $p=0,0005$). Такое снижение t-РА, возможно, объясняется тем, что чем дистальнее уровень поражения (в I группе бедренно-подколенный сегмент), тем выраженнее нарушение фибринолитической функции эндотелия, по сравнению с проксимальным (аорто-бедренным).

Сравнительный анализ показателей t-РА между группами в послеоперационном периоде позволил выявить самые низкие значения у больных II группы, значимо ниже уровня t-РА в I и III группах как в системном ($pI-II$ и $pII-III<0,0001$), так и в местном ($pI-II$ и $pII-III<0,0001$) кровотоке. Самый высокий уровень t-РА регистрировался в III группе после операции в системном и местном кровотоке.

Таким образом, анализ динамики уровня тканевого активатора плазминогена у больных после выполнения реваскуляризирующих операций показал увеличение t-РА в I и III группах в системном и в местном кровотоке, а во II группе - снижение t-РА в системном и в местном кровотоке. Несмотря на динамику увеличения t-РА после операции в I и III группах, обращает на себя внимание отсутствие значимых различий между системной и местной концентрацией в послеоперационном периоде в I группе ($p=0,69$) и значимо низкие показатели t-РА в местном кровотоке во II (19,6%, $p=0,004$) и III (12,6%, $p=0,035$) группах, что позволяет говорить о нарушении атромбогенной функции эндотелия в нижней конечности. Анализ содержания t-РА в пораженной конечности позволяет в сравнительном аспекте с системной концентрацией определять изменения, происходящие непосредственно в реваскуляризованном сегменте.

Таким образом, анализ фибринолитической активности показал, что у пациентов ОААНК отмечался высокий дооперационный уровень PAI-1,

свидетельствующий о сниженной фибринолитической активности. Послеоперационный период у больных, перенесших реконструктивно-восстановительные вмешательства (БПШ и ТБА со стентированием подвздошного сегмента) сопровождался значимым повышением протромботического потенциала с увеличением продукции PAI-1 как в системном, так и местном кровотоке. Повышение концентрации PAI-1 у пациентов ОААНК и недостаточная секреция t-PA, о чем свидетельствуют значимо низкие послеоперационные значения t-PA в местном кровотоке по сравнению с системным (во II и III группах и сопоставимые концентрации в I группе), создают дисбаланс фибринолитической активности, что может способствовать риску развития тромботической окклюзии зоны оперативного вмешательства. Кроме того, повышение PAI-1 и снижение продукции t-PA поддерживают провоспалительное состояние сосудистой стенки, создавая тем самым гиперкоагуляцию в зоне реконструкции.

Несмотря на снижение t-PA в послеоперационном периоде во II группе и значимо низкие показатели при сравнительном анализе между группами, обращает на себя внимание и послеоперационное снижение уровня PAI-1 в этой группе, что, возможно, в некотором отношении способствует сохранению гемостаза.

Анализ содержания аннексина V в I, II, III группах исследования представлен на рисунке 20. Исходный уровень аннексина V в I группе не превышал референсное значение (как в системном, так и местном кровотоке), во II (в системном и местном кровотоке) и в III (в системном кровотоке) группах был выше референсного значения.

В I группе значимых различий между дооперационным системным и местным содержанием аннексина V не выявлено ($p=0,18$).

Во II группе исходно содержание аннексина V в местном кровотоке было значимо ниже системного уровня (28,5%, $p=0,015$).

В III группе дооперационные значения аннексина V были также значимо ниже в местном кровотоке относительно системного уровня (23,4%, $p=0,001$).

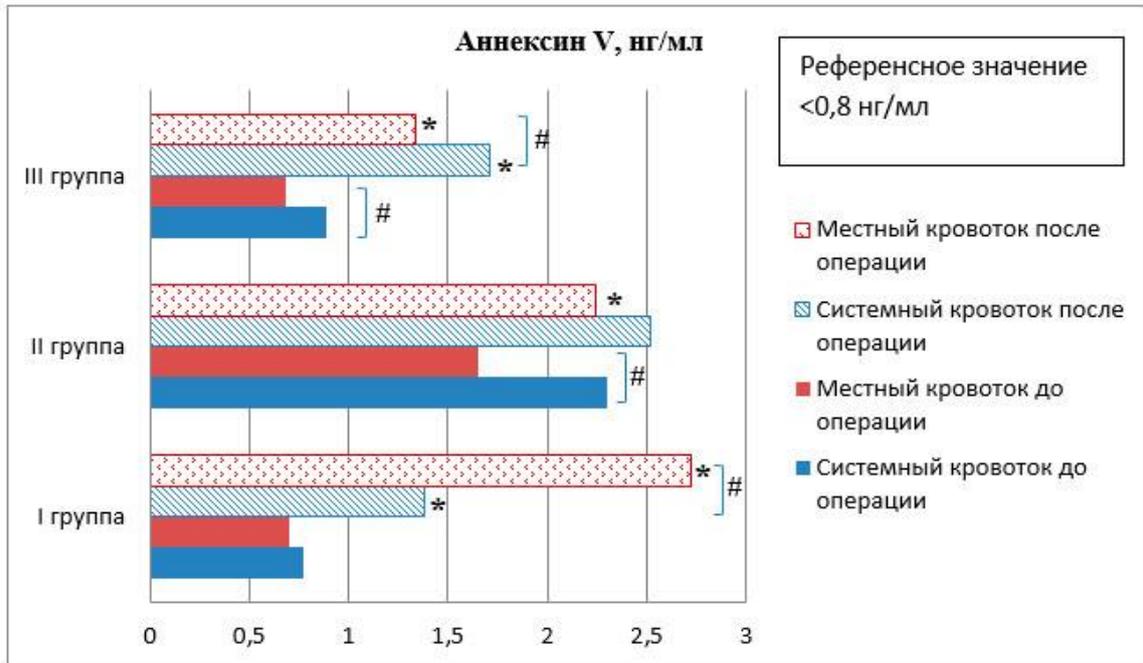


Рисунок 20 - Уровень аннексина V в группах исследования до и после реконструктивно-восстановительных операций в системном и местном кровотоке

Установлены изменения активности аннексина V в крови после операций по сравнению с исходными данными.

Анализ динамики аннексина V в I группе после БПШ показал значимое увеличение показателя в системном (78,1%, $p < 0,001$) и в местном (288,7%, $p < 0,001$) кровотоке относительно исходного дооперационного уровня. При этом установлены различия между системной и местной концентрацией в послеоперационном периоде: уровень аннексина V в местном кровотоке оперированной конечности превышал системный в 1,97 раз ($p < 0,001$).

Анализ динамики уровня аннексина V во II группе после АБШ показал незначимую тенденцию к увеличению показателя в системном ($p = 0,44$) и значимые изменения в местном (36,1%, $p < 0,001$) кровотоке относительно исходного дооперационного уровня. При этом значимых различий между системной и местной концентрацией аннексина V в послеоперационном периоде II группы не выявлено ($p = 0,12$), поскольку исходный системный уровень превышал местный.

Анализ динамики уровня аннексина V во III группе после ТБА со стентированием подвздошного сегмента показал статистически значимое увеличение содержания аннексина V в системном (91,4%, $p < 0,001$) и в местном (96,2%, $p < 0,001$) кровотоке относительно исходного дооперационного уровня. При этом содержание аннексина V в местном кровотоке в послеоперационном периоде оставалось значимо ниже показателя в системном кровотоке (21,4%, $p = 0,02$).

Сравнительный анализ показателей аннексина V между группами исходно до операции позволил установить значимо высокие концентрации аннексина V у больных II группы по сравнению с I и III группами в системном (197,1%, $p < 0,001$ и (61,2%, $p < 0,001$) и местном (135,1%, $p < 0,001$ и 58,5%, $p < 0,001$) кровотоке. Значимых различий в дооперационном периоде между I и III группами по уровню аннексина V не выявлено как в системном ($p = 0,053$), так и в местном ($p = 0,79$) кровотоке. Исходное высокое содержание аннексина V во II группе, возможно, связано с распространенным характером поражения артериального русла или с разрушением бляшки и её эрозией.

Сравнительный анализ между группами в послеоперационном периоде позволил выявить ту же тенденцию - значимо высокие концентрации аннексина V во II группе в системном кровотоке относительно I (82,9%, $p < 0,001$) и III (32,3%, $p < 0,001$) групп и в местном кровотоке относительно III группы (40,1%, $p < 0,001$). При сравнении уровня аннексина V в послеоперационном периоде между I и III группами - в системном кровотоке значимо высокий уровень установлен в III (23,7%, $p = 0,01$), а в местном, напротив, в I (50,7%, $p < 0,001$) группе. Сравнительный анализ между группами в зависимости от типа оперативного вмешательства показал, что при открытой операции коррекции аорто-подвздошного сегмента в объеме АБШ по сравнению с ТБА со стентированием уровень аннексина V значимо выше при открытой операции, однако в этой группе пациентов его уровень был исходно выше, что не позволяет однозначно интерпретировать данные изменения за счет оперативного вмешательства.

Таким образом, анализируя динамику изменения аннексина V после операции, отмечены максимальные изменения показателя в местном кровотоке.

В научной литературе активно обсуждается патогенетическая значимость воспалительных механизмов в развитии тромботической окклюзии зоны артериальной реконструкции [171]. Провоспалительная активация рассматривается как один из факторов риска формирования и прогрессирования атеросклероза, а также развития тромботических событий [33].

По мнению В.А. Визир, А.Е. Березина, провоспалительная активация является фактором, приводящим к дисбалансу между тромбозом и фибринолизом при формировании нестабильной атеросклеротической бляшки, уровень провоспалительных цитокинов коррелирует с величиной тромбогенного потенциала плазмы крови [33]. В связи с этим, решено было изучить взаимоотношения маркеров провоспалительной активации эндотелия и фибринолитической активности у больных ОААНК в группах исследования до операции и в послеоперационном периоде в системном и местном кровотоке.

В качестве маркеров провоспалительной активации учитывали концентрации ГЦ, окисленных ЛПНП, sVCAM-1, аннексина V. Активность фибринолитической системы оценивали по уровню PAI-1 и t-PA. Корреляционные взаимосвязи маркеров провоспалительной активации и концентраций PAI-1 и t-PA представлены в таблице 12.

При проведении корреляционного анализа выявлена значимая прямая корреляционная зависимость исходных концентраций маркеров провоспалительной активации (ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, аннексином V) и уровня PAI-1 как в системном, так и в местном кровотоке во всех группах исследования.

Однотипная по направленности корреляционная зависимость сохранялась во всех группах исследования и после реваскуляризирующих операций в системном и местном кровотоке.

Таблица 12 - Корреляционные взаимосвязи маркеров провоспалительной активации и системы фибринолиза в группах исследования

Маркеры фибринолитической активности Маркеры провоспалительной активации	Маркеры системы фибринолиза							
	РАI-1				t-РА			
	до операции		после операции		до операции		после операции	
	С	М	С	М	С	М	С	М
I группа								
ГЦ	0,74 ^{***}	0,61 ^{***}	0,71 ^{***}	0,55 ^{***}	-0,47 ^{***}	-0,38 ^{***}	-0,23 ^{**}	-0,36 ^{***}
Оксисленные ЛПНП	0,67 ^{***}	0,59 ^{***}	0,47 ^{***}	0,61 ^{***}	-0,57 ^{***}	-0,36 ^{***}	-0,42 ^{***}	-0,29 ^{***}
sVCAM-1	0,65 ^{***}	0,68 ^{***}	0,49 ^{***}	0,61 ^{***}	-0,32 ^{***}	-0,30 ^{***}	-0,33 ^{***}	-0,37 ^{***}
Аннексин V	0,43 ^{***}	0,45 ^{***}	0,41 ^{***}	0,38 ^{***}	-0,36 ^{***}	-0,42 ^{***}	-0,47 ^{***}	-0,33 ^{***}
II группа								
ГЦ	0,48 ^{***}	0,47 ^{***}	0,43 ^{***}	0,83 ^{***}	-0,22 [*]	-0,04	-0,23 [*]	-0,38 ^{***}
Оксисленные ЛПНП	0,48 ^{***}	0,46 ^{***}	0,31 ^{**}	0,33 ^{***}	-0,35 ^{***}	-0,36 ^{***}	0,06	-0,20 [*]
sVCAM-1	0,32 ^{**}	0,59 ^{***}	0,53 ^{***}	0,63 ^{***}	-0,51 ^{***}	-0,34 ^{***}	-0,52 ^{***}	-0,59 ^{***}
Аннексин V	0,48 ^{***}	0,53 ^{***}	0,61 ^{***}	0,44 ^{***}	0,23 [*]	-0,14	-0,14	-0,29 ^{**}
III группа								
ГЦ	0,49 ^{***}	0,76 ^{***}	0,59 ^{***}	0,45 ^{***}	-0,39 ^{***}	-0,40 ^{***}	-0,64 ^{***}	-0,68 ^{***}
Оксисленные ЛПНП	0,78 ^{***}	0,64 ^{***}	0,79 ^{***}	0,70 ^{***}	-0,49 ^{***}	-0,49 ^{***}	-0,59 ^{***}	-0,57 ^{***}
sVCAM-1	0,62 ^{***}	0,73 ^{***}	0,54 ^{***}	0,41 ^{***}	-0,69 ^{***}	-0,41 ^{***}	-0,57 ^{***}	-0,49 ^{***}
Аннексин V	0,59 ^{***}	0,52 ^{***}	0,53 ^{***}	0,59 ^{***}	-0,69 ^{***}	-0,38 ^{***}	-0,31 ^{**}	-0,69 ^{***}
Примечание - * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001. С – системный кровоток, М – местный кровоток								

Проведенный корреляционный анализ маркеров провоспалительной активации и содержания t-РА показал, напротив, значимую корреляционную взаимосвязь отрицательной направленности в I и III группах различной силы в

системном и местном кровотоке, как до операции, так и после реконструктивно-восстановительных вмешательств.

У пациентов II группы не установлено значимых корреляций t-РА и ГЦ, аннексина V в местном кровотоке до операции, однако в послеоперационном периоде диагностированы значимые корреляции указанных маркеров. Также не выявлено корреляционных взаимосвязей t-РА и окисленных ЛПНП, t-РА и аннексина V в системном кровотоке после артериальных реконструкций. В целом, характер и направление корреляционной связи во II группе не отличалось от других групп исследования.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что избыточная продукция факторов провоспалительной активации эндотелия приводит к нарушению его фибринолитической активности с избыточной продукцией ингибитора тканевого активатора плазминогена, играющего важную роль в развитии тромбоза и угнетением тканевого активатора плазминогена, на что указывали прямые корреляционные взаимосвязи уровня ГЦ, окисленных ЛПНП, sVCAM-1, аннексина V и PAI-1 и отрицательные корреляционные взаимосвязи ГЦ, окисленных ЛПНП, sVCAM-1, аннексина V и t-РА. Полученные взаимосвязи отражали негативное влияние провоспалительных маркеров на фибринолитическую активность эндотелия как на системном уровне, так и в пораженной конечности у больных ОААНК и оставались значимыми даже после проведения реконструктивно-восстановительных вмешательств.

Полученные корреляционные взаимоотношения маркеров провоспалительной активации и системы фибринолиза у больных облитерирующим атеросклерозом в системном кровотоке и оперированной конечности указывают на сопряженность процессов эндотелиальной дисфункции на локальном и системном уровне.

Вместе с тем, палитра патогенетических изменений, приводящих к нарушению фибринолитической активности, характеризуется многогранными взаимными влияниями различных компонентов реакции воспаления и функционального состояния эндотелия, открывая перспективы для дальнейшего

изучения. Персистирующая провоспалительная активация эндотелия может рассматриваться как фактор риска развития тромботических событий у пациентов облитерирующим атеросклерозом вне зависимости от вида оперативного лечения, а ее маркеры, ассоциированные с фибринолитической активностью, могут быть использованы в качестве предикторов.

4.4 Состояние иммунного статуса у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей до и после реконструктивных вмешательств

Результаты исследований иммуноглобулинов у пациентов I, II, III групп до и после реконструктивно-восстановительных операций в системном и местном кровотоке представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Динамика иммуноглобулинов у пациентов I, II, III групп исследования в системном и местном кровотоке

Маркеры	Группы	До операции		После операции		Референсные значения ¹
		системный кровоток	местный кровоток	системный кровоток	местный кровоток	
IgA, мкг/мл	I	1437,47±9,18	1305,21±6,79 [#]	1057,69±13,65 [*]	1215,28±10,27 ^{*#}	400-
	II	1222,54±17,08 ¹	1405,72±11,52 ^{#1}	1184,04±12,17 ¹	1243,68±5,63 ^{*#1}	230
	III	1198,82±10,48 ²	1250,41±8,72 ^{#2,3}	1263,83±10,59 ^{*2,3}	1070,45±10,59 ^{*#2,3}	0
IgM, мкг/мл	I	263,05±3,45	357,64±6,81 [#]	374,83±7,21 [*]	365,69±6,13	700-
	II	427,31±16,01 ¹	562,65±6,75 ^{#1}	960,64±15,81 ^{*1}	1097,45±16,12 ^{*#1}	400
	III	988,63±17,29 ^{2,3}	758,99±20,85 ^{#2,3}	708,73±19,13 ^{*2,3}	613,78±21,33 ^{*#2,3}	0
IgG, мкг/мл	I	259,61±2,30	303,71±4,30 [#]	266,78±2,74	319,24±3,43 ^{*#}	700
	II	319,09±3,26 ¹	330,93±3,77 ^{#1}	325,10±3,00 ¹	297,05±2,16 ^{*#1}	0-
	III	249,48±2,48 ^{2,3}	313,64±10,54 [#]	315,73±14,18 ^{*2}	285,59±8,66 ^{*2}	160
Примечание - ¹ диапазон референсных значений, ¹ I-II p<0,05, ² I-III p<0,05, ³ II-III p<0,05 различия показателей в группах, * p<0,05 при сравнении со значениями до операции, #p<0,05 при сравнении значений между системным и местным кровотоком						

Содержание IgA во всех группах исследования укладывалось в диапазон референсных значений.

Исходно в дооперационном периоде в I группе установлено статистически значимо низкое содержание местной концентрации IgA по сравнению с системным кровотоком (9,2%, $p < 0,001$). Во II и III группах, напротив, отмечалось увеличение уровня IgA в местном кровотоке (14,9%, $p < 0,001$ и 4,3%, $p = 0,0002$) относительно системного уровня.

Анализ динамики уровня IgA в I группе после операции выявил снижение IgA в системном (26,4%, $p < 0,001$) и в местном (6,9%, $p < 0,001$) кровотоке относительно исходного уровня. При этом послеоперационный уровень IgA в местном кровотоке был значимо выше системной концентрации (14,9%, $p < 0,001$).

Анализ динамики уровня IgA во II группе после операции выявил значимое снижение IgA только в местном кровотоке (11,5%, $p < 0,001$) относительно исходного уровня. Вместе с тем послеоперационная концентрация IgA в местном кровотоке оставалась значимо выше системной (5%, $p < 0,001$), как и в дооперационном периоде.

Анализ динамики уровня IgA в III группе после операции показал увеличение содержания IgA в системном (5,4%, $p < 0,001$) и снижение IgA в местном (14,4%, $p < 0,001$) кровотоке относительно исходного уровня. При этом содержание IgA в местном кровотоке в послеоперационном периоде было значимо ниже системного (15,3%, $p < 0,001$).

Сравнительный анализ показателей IgA между группами позволил установить высокие исходные дооперационные значения IgA в системном кровотоке в I группе, превышающие показатели II и III групп ($p < 0,001$). Уровень IgA в системном кровотоке между I и III группами не различался ($p = 0,243$). Исходные дооперационные значения IgA в местном кровотоке отличались между группами, значимо высокий показатель установлен во II, низкий - в III группе.

Сравнительный анализ между группами в послеоперационном периоде позволил выявить значимые изменения IgA между группами как в системном, так и местном кровотоке. При этом в системном кровотоке высокие значения IgA

установлены в III группе, низкие – в I группе, а в местном кровотоке значимо низкие значения выявлены в III по сравнению с I (11,9%, $p<0,001$) и II (99,6%, $p<0,001$) группами и высокие - во II группе.

Содержание IgM было ниже нижней границы референсных значений: в I (до и после операции), во II (до операции) и III группах (в местном кровотоке после операции).

Исходно до операции содержание IgM в местном кровотоке превышало системный уровень в I (35,9%, $p<0,001$) и II (31,7%, $p<0,001$) группах, а в III группе, напротив, уровень IgM в местном кровотоке был значимо ниже (23,2%, $p<0,001$) системного уровня.

Анализ динамики уровня IgM в I группе после операции выявил значимое повышение IgM в системном кровотоке (42,5%, $p<0,001$) и незначимую тенденцию к увеличению в местном кровотоке ($p=0,38$) относительно исходного дооперационного уровня, без значимых послеоперационных изменений между системным и местным уровнем IgM ($p=0,335$).

Анализ динамики уровня IgM во II группе после операции показал значимое повышения IgM как в системном (124,8%, $p<0,001$), так и в местном (95%, $p<0,001$) кровотоке относительно исходного дооперационного уровня. Несмотря на то, что послеоперационная концентрация IgM в местном кровотоке была выше системного (14,2%, $p<0,001$), повышение IgM в послеоперационном периоде установлено на системном уровне, а значимая разница сохранялась за счет исходно высокого содержания IgM в местном кровотоке.

Анализ динамики уровня IgM в III группе после операции показал снижение содержания IgM как в системном (28,3%, $p<0,001$), так и в местном (19,1%, $p<0,001$) кровотоке. При этом содержание IgM в местном кровотоке в послеоперационном периоде оставалось значимо ниже системного уровня (13,4%, $p=0,001$), как и в дооперационном периоде.

Сравнительный анализ IgM между группами позволил установить значимо высокие исходные значения в III группе, превышающие показатели I и II групп как в системном (275,8%, $p<0,001$, 131,4%, $p<0,001$), так и в местном (112,2%,

$p < 0,001$, 34,9%, $p < 0,001$) кровотоке соответственно. У II группы исследования по сравнению с I группой были значимо выше исходные значения IgM в системном (62,4%, $p < 0,001$) и местном (57,3%, $p < 0,001$) кровотоке.

Сравнительный анализ между группами в послеоперационном периоде позволил выявить значимо высокий уровень IgM у больных II группы относительно I и III групп как в системном (156,3%, $p < 0,001$ и 26,2%, $p < 0,001$), так и в местном (200,1%, $p < 0,001$ и 44,1%, $p < 0,001$) кровотоке. Низкие послеоперационные значения IgM отмечены в I группе относительно III группы в системном и в местном кровотоке соответственно (89,1%, $p < 0,001$ и 67,8%, $p < 0,001$).

Содержание IgG во всех группах исследования было ниже диапазона референсных значений.

Исходно в дооперационном периоде во всех группах исследования установлено повышение местной концентрацией IgG по сравнению с системным кровотоком (в I – 16,9%, $p < 0,001$, во II – 3,7%, $p = 0,019$, в III – 25,7%, $p < 0,001$ соответственно).

Анализ динамики уровня IgG в I группе после операции позволил установить тенденцию к увеличению IgG в системном ($p = 0,05$) и значимое повышение в местном (5,1%, $p = 0,005$) кровотоке. Вместе с тем после реваскуляризации сохранялась дооперационная направленность в виде значимо высокой концентрации IgG в местном кровотоке по сравнению с системным (19,7%, $p < 0,001$).

Анализ динамики IgG во II группе после операции показал, что системный уровень IgG значимо не менялся ($p = 0,177$), в то время как местный уровень снизился (10,2%, $p < 0,001$) относительно исходного дооперационного. Содержание IgG в местном кровотоке в послеоперационном периоде II группы было значимо ниже системного уровня (8,6%, $p < 0,001$), в отличие от дооперационного периода.

Анализ динамики уровня IgG в III группе после операции показал противоположную направленность изменения IgG в системном и местном кровотоке. Так уровень IgG в системном кровотоке в послеоперационном периоде

увеличился (26,6%, $p < 0,001$), а в местном - уменьшился (8,9%, $p = 0,041$). При этом содержание IgG в системном и местном кровотоке в послеоперационном периоде III группы значимо не различалось ($p = 0,071$).

Сравнительный анализ IgG между группами в дооперационном периоде позволил установить значимые отличия в системном кровотоке. Так, значения IgG были значимо больше во II группе по сравнению с I (22,9%, $p < 0,001$) и III (21,8%, $p < 0,001$) группами, а низкие - в III ($p_{I-III} = 0,004$, $p_{II-III} < 0,001$). В местном кровотоке значимые отличия дооперационного уровня IgG выявлены между I и II группами ($p_{I-II} < 0,001$).

Сравнительный анализ между группами в послеоперационном периоде в системном кровотоке позволил выявить ту же тенденцию, что и в дооперационном периоде – значимо высокие значения IgG во II группе по сравнению с I ($p_{I-II} < 0,001$). Значимые отличия выявлены также между послеоперационным системным уровнем IgG I и III групп ($p_{I-III} < 0,001$). Напротив, высокие значения IgG в послеоперационном периоде в местном кровотоке установлены в I группе по сравнению со II и III группами соответственно ($p_{I-II} < 0,001$ и $p_{I-III} < 0,001$).

Таким образом, в результате полученных нами данных анализа иммуноглобулинов установлено, что у пациентов ОААНК имелась дисиммуноглобулинемия между показателями системного и местного кровотока, сохраняющаяся и в послеоперационном периоде. Так, в дооперационном периоде в местном кровотоке по сравнению с системным уровень IgA в I группе снижен, во II и III повышен. Динамика послеоперационных изменений IgA в системном кровотоке характеризовалась значимым снижением IgA в I группе (26,4%, $p < 0,001$), статистически незначимым снижением концентрации IgA во II группе ($p = 0,067$) и, напротив, приростом показателя в III группе (5,4% ($p < 0,001$), а в местном кровотоке - однонаправленной динамикой IgA в виде снижения показателя во всех группах исследования: на 6,9% ($p < 0,001$), на 11,5% ($p < 0,001$) и 14,4% ($p < 0,001$) соответственно относительно дооперационных значений.

Уровень IgM в дооперационном периоде местном кровотоке по сравнению с системным в I и II группах был повышен, а в III снижен. Динамика послеоперационных изменений IgM в системном кровотоке характеризовалась значимым повышением IgM в I (42,5%, $p < 0,001$) и II (124,8%, $p < 0,001$) группах и снижением в III группе (28,3%, ($p < 0,001$), а в местном кровотоке - такой же направленностью, как и в системном: повышением в I ($p = 0,38$) и II (95% ($p < 0,001$)) группах и снижением в III группе (19,1%, $p < 0,001$).

Уровень IgG в дооперационном периоде местном кровотоке, по сравнению с системным, был повышен во всех группах исследования.

Динамика послеоперационных изменений IgG в системном кровотоке характеризовалась значимым повышением только в III группе (26,6%, $p < 0,001$), а в местном кровотоке - повышением IgG в I (5,1%, $p = 0,005$) и снижением во II (10,2%, $p < 0,001$) и в III (8,9%, $p = 0,041$) группах.

Таким образом, обращает на себя внимание тот факт, что послеоперационные изменения при открытых операциях в I и II группах исследования (после АБШ и БПШ) характеризовались однонаправленными изменениями - снижением IgA в системном и местном кровотоке и увеличением IgM как в системном, так и в местном кровотоке, а в III группе, напротив, повышением IgA в системном и снижением IgA в местном кровотоке, а также снижением IgM в системном и местном кровотоке. У пациентов исследуемых групп выявлены высокие показатели маркера хронического воспаления, особенно в местном кровотоке.

Во всех группах исходно повышено содержание IgG местном кровотоке. Уровень IgG в системном кровотоке после операции увеличивался во всех группах, а в местном кровотоке увеличивался в I группе после БПШ, а во II и III группах (после АБШ и ТБА со стентированием подвздошного сегмента) снижался.

Особый интерес после реконструктивно-восстановительных операций в системном и местном кровотоке вызывает динамика циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (Рисунок 21).

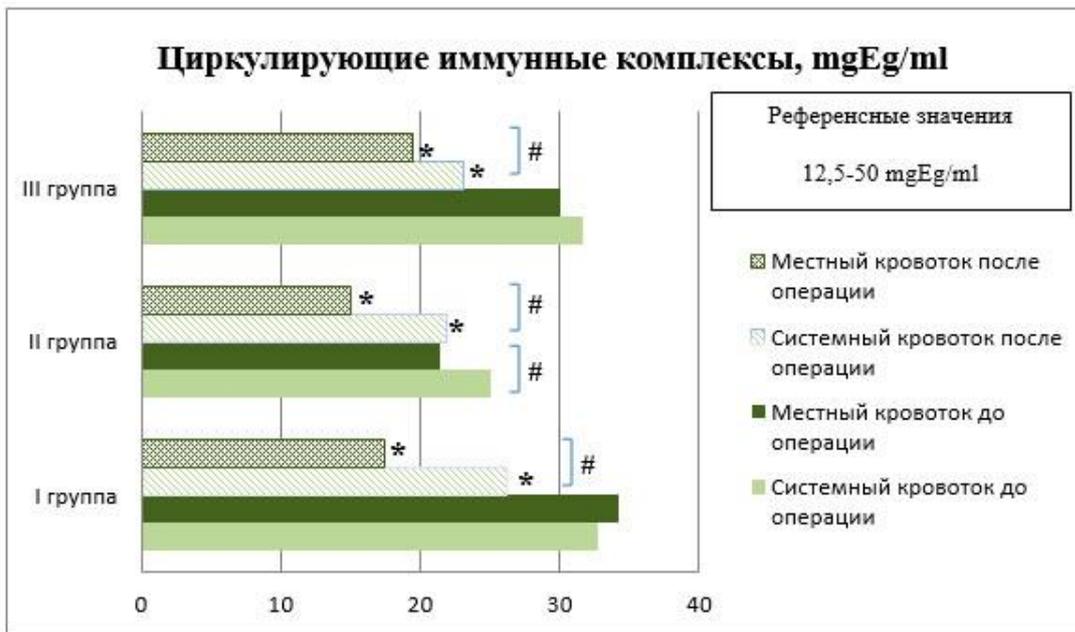


Рисунок 21 - Уровень циркулирующих иммунных комплексов в группах исследования до и после реконструктивно-восстановительных операций в системном и местном кровотоке

Как видно из рисунка 21, содержание ЦИК во всех группах исследования укладывалось в диапазон референсных значений.

Анализ содержания ЦИК исходно в дооперационном периоде не выявил значимых различий между системным и местным кровотоком в I и III группах ($p=0,246$ и $p=0,199$). Во II группе отмечено значимо низкое содержание ЦИК в местном кровотоке по сравнению с системным (14,6%, $p=0,029$).

Анализ динамики ЦИК больных I группы после операции выявил значимое снижение ЦИК как в системном (20,1%, $p<0,001$), так и в местном (48,9%, $p<0,001$) кровотоке относительно значений до операции. При этом в местном кровотоке после операции уровень ЦИК был значимо ниже системного уровня (33,1%, $p<0,001$).

Анализ динамики ЦИК у больных II группы после операции показал аналогичную тенденцию: установлено снижение содержания ЦИК в системном (12,7%, $p=0,022$) и в местном (29,9%, $p<0,001$) кровотоке относительно исходного

дооперационного уровня. Содержание ЦИК в местном кровотоке после операции было значимо ниже системного уровня (31,4%, $p < 0,001$).

Анализ динамики ЦИК у больных III группы после операции показал также значимое снижение показателя в послеоперационном периоде в системном (27%, $p < 0,001$) и местном (35,1%, $p < 0,001$) кровотоке со статистически значимо низким содержанием ЦИК в местном кровотоке по сравнению с системным (15,7%, $p = 0,001$).

Сравнительный анализ ЦИК между группами позволил установить высокие исходные дооперационные значения в I группе, отличающиеся от II группы в системном ($p_{I-II} < 0,001$, 23,4%) и местном ($p_{I-II} < 0,001$, 37,4%) кровотоке и от значений ЦИК в местном кровотоке III группы ($p_{I-III} = 0,0002$, 12,5%). У пациентов III группы уровень ЦИК значимо выше II группы (в системном $p_{II-III} < 0,001$, 26% и в местном $p_{II-III} < 0,001$, 39,8% кровотоке).

Сравнительный анализ между группами в послеоперационном периоде позволил выявить также высокие значения ЦИК у больных I группы по сравнению со II и III группами в системном кровотоке ($p_{I-II} = 0,001$, 16,3% и $p_{I-III} = 0,019$, 11,8%), в местном кровотоке - высокие показатели ЦИК в III группе по сравнению с I и II группами ($p_{I-III} = 0,034$, 11,1% и $p_{II-III} < 0,001$, 29,5%).

Таким образом, изучение содержания ЦИК у пациентов ОААНК до операции не выявило статистически значимых изменений между системной и местной концентрацией ЦИК в I и III группах исследования и исходно низкие значения ЦИК в местном кровотоке II группы относительно системного уровня. После проведения реконструктивно-восстановительных операций происходило снижение ЦИК всех группах исследования как в системном (20,1%, 12,7%, 27%), так и в местном (48,9%, 29,9%, 35,1%) кровотоке. При этом содержание ЦИК в местном кровотоке было значимо ниже уровня ЦИК системного кровотока на 33,1%, 31,4%, 13,5% I, II, III группах. Такое снижение ЦИК после хирургического вмешательства не исключает участие последних в повреждении сосудистой стенки и возникновении пролиферативно-стенотических процессов. Сходные данные получены и М.Р. Кузнецовым и соавт. [193], показавших ведущую роль

циркулирующих иммунных комплексов в определении вероятности развития стеноза.

Из медиаторов межлейкоцитарного взаимодействия наибольшее значение при атеросклерозе придается ИЛ-1 и ИЛ-6, которые рассматриваются как фактор повреждения эндотелия сосудов [83, 143, 421]. Динамика цитокинового статуса представлена на рисунках 22 и 23.

Содержание уровня ИЛ-6 (Рисунок 22) во всех группах исследования укладывалось в диапазон референсных значений.

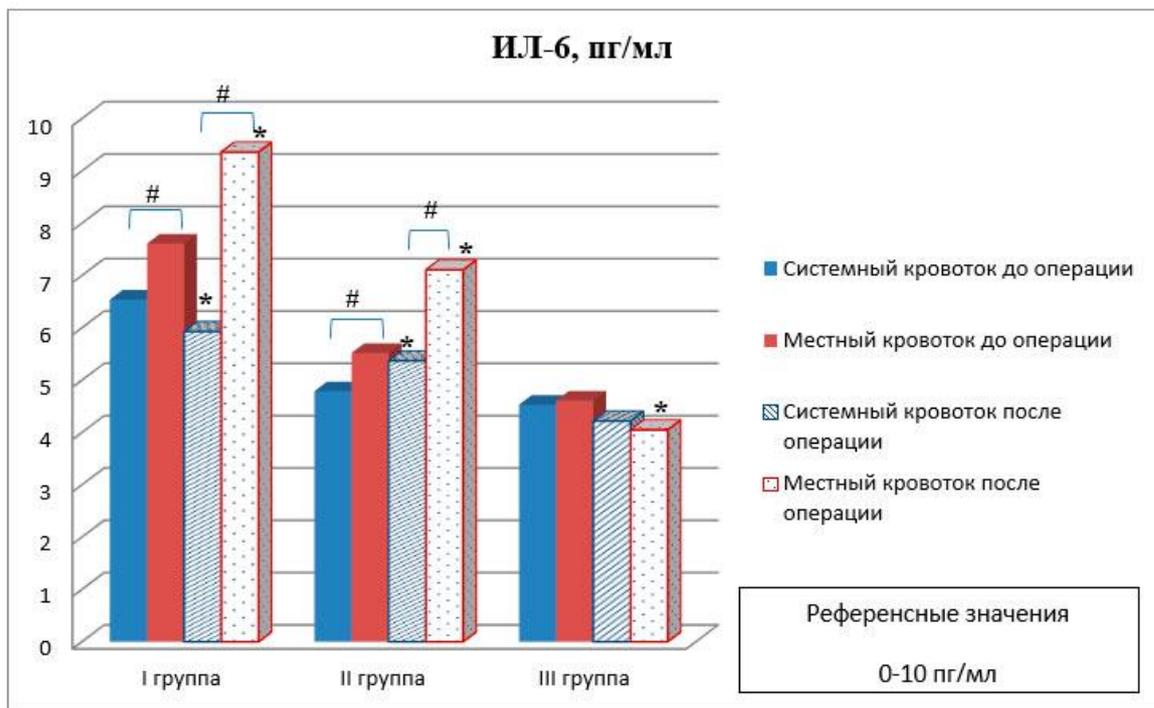


Рисунок 22 - Уровень ИЛ-6 в группах исследования до и после реконструктивно-восстановительных операций в системном и местном кровотоке

Анализ содержания ИЛ-6 в дооперационном периоде выявил значимое повышение исходного уровня ИЛ-6 в местном кровотоке по сравнению с системным в I (16,4%, $p < 0,001$) и II (15,2%, $p < 0,001$) группах. У пациентов III

группы до операции значимых различий между системным и местным кровотоком не выявлено ($p=0,73$).

Анализ динамики ИЛ-6 у больных I группы после операции выявил незначительное снижение ИЛ-6 в системном кровотоке (9,3%, $p=0,001$), а в местном кровотоке, напротив, повышение уровня ИЛ-6 (22,9%, $p<0,001$) по сравнению с исходными значениями. Содержание ИЛ-6 в местном кровотоке после операции было значимо выше системного уровня (57,9%, $p<0,001$).

Анализ динамики ИЛ-6 у больных II группы после операции характеризовался повышением ИЛ-6 в системном (12,2%, $p=0,003$) и в местном (28,9%, $p<0,001$) кровотоке относительно исходного дооперационного уровня. Содержание ИЛ-6 в местном кровотоке после операции во II группе было также значимо выше системного уровня (32,4%, $p<0,001$).

Анализ динамики ИЛ-6 у больных III группы после операции показал, что уровень ИЛ-6 в системном кровотоке значимо не изменился после операции ($p=0,119$) относительно исходных значений, а в местном кровотоке снизился (12,2%, $p=0,016$). Значимых различий между системной и местной концентрацией ИЛ-6 в послеоперационном периоде не выявлено ($p=0,41$).

Сравнительный анализ ИЛ-6 между группами позволил установить высокие исходные дооперационные значения ИЛ-6 в I группе в системном кровотоке по сравнению со значениями II и III групп (26,8% $pI-II<0,001$ и 30,7% $pI-III<0,001$) и в местном кровотоке (27,5% $pI-II<0,001$ и 39,4% $pI-III<0,001$). Между II и III группами в дооперационном периоде в системном кровотоке значимых изменений не выявлено, а в местном кровотоке уровень ИЛ-6 в III группе был ниже, чем во II группе (16,4% $pII-III<0,001$).

Сравнительный анализ между группами в послеоперационном периоде позволил выявить также статистически значимо высокие концентрации ИЛ-6 в I группе по сравнению со значениями II и III групп в системном (9,4% $pI-II=0,015$ и 28,8% $pI-III<0,001$) и в местном (24% $pI-II<0,001$ и 56,8% $pI-III<0,001$) кровотоке. Между II и III группами выявлен низкий уровень ИЛ-6 в III группе как в системном (21,5% $pII-III<0,001$), так и в местном (43,1% $pII-III<0,001$) кровотоке.

Таким образом, исходно значимо низкий уровень ИЛ-6 в дооперационном периоде в III группе, соответственно, определял и самый низкий уровень в послеоперационном периоде, а самый высокий дооперационный показатель ИЛ-6 в I группе, соответственно, и высокий в послеоперационном периоде, что отражает реакцию на оперативное вмешательство, а не определяется характером и типом реконструктивно-восстановительной операции.

Повышение уровня ИЛ-6 в пораженной конечности до операции было значимым по сравнению с системным кровотоком в I и II группах исследования, а в III группе эти изменения не носили значимого характера, что, возможно, определяет тяжесть атеросклеротического изменения.

Послеоперационные изменения динамики ИЛ-6 в системном кровотоке характеризовались снижением показателя в I группе, увеличением во II и оставались без динамики в III группе. Послеоперационные изменения в местном кровотоке относительно исходного дооперационного уровня характеризовались увеличением ИЛ-6 в I и II группах, и напротив, снижением в III группе. Вместе с тем, в послеоперационном периоде при исследовании показателей ИЛ-6 в системном кровотоке и оперированной конечности, отмечена значимо выраженная динамика в I и II группах больных после открытых реконструкций. Так, местная концентрация ИЛ-6 превышала системный уровень на 67,9% ($p < 0,001$) и 32,4% ($p < 0,001$) после БПШ и АБШ соответственно. Поскольку ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, участвующим в реализации иммунного ответа при воспалительной реакции, то, по всей видимости, статистически значимое повышение этого показателя является отражением воспалительного процесса, происходящего в артериальной стенке у больных облитерирующим атеросклерозом [107].

Содержание уровня ИЛ-1 (Рисунок 23) укладывалось в диапазон референсных значений только в I группе исследования в системном кровотоке, в остальных группах превышало верхнюю границу диапазона референсных значений.

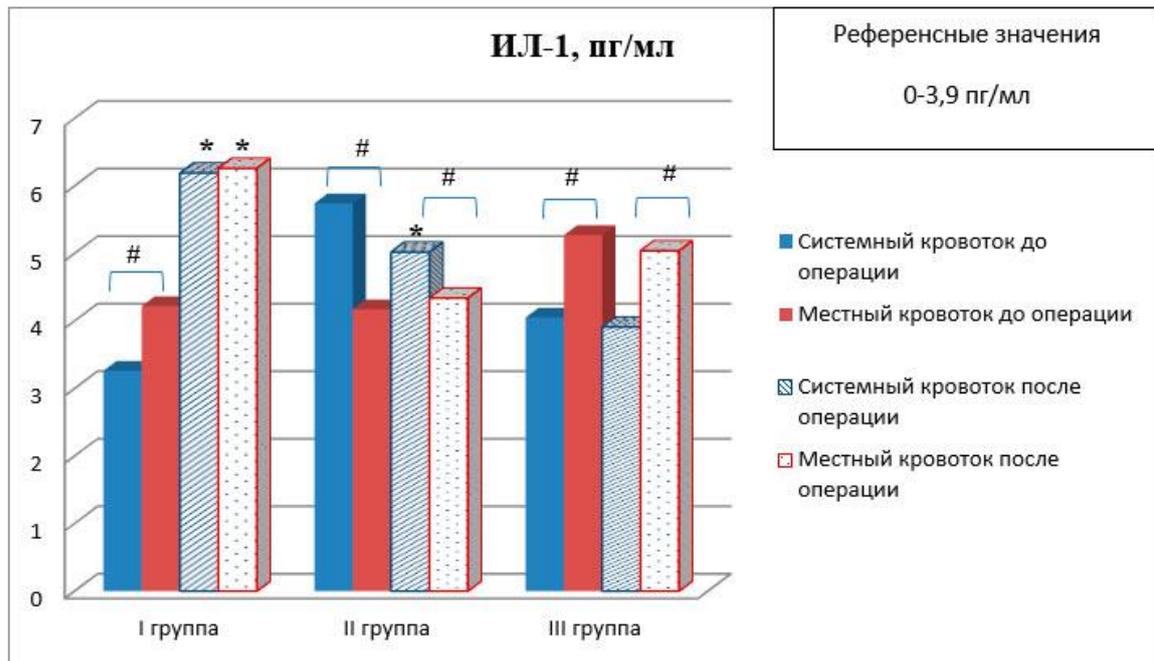


Рисунок 23 - Уровень ИЛ-1 в группах исследования до и после реконструктивно-восстановительных операций в системном и местном кровотоке

Анализ содержания ИЛ-1 в дооперационном периоде выявил значимое повышение исходного уровня ИЛ-1 в местном кровотоке по сравнению с системным в I и III группах исследования (29,3%, $p < 0,001$ и 30,1%, $p < 0,001$). У пациентов II группы, напротив, в местном кровотоке отмечено снижение ИЛ-1 по сравнению с системным уровнем (27,4%, $p < 0,001$).

Анализ динамики ИЛ-1 у больных I группы после операции выявил значимое увеличение ИЛ-1 в системном (89,5%, $p < 0,001$) и местном (48,3%, $p < 0,001$) кровотоке. При этом значимых изменений между системной и местной концентрацией ИЛ-1 не выявлено ($p = 0,76$).

Анализ динамики ИЛ-1 у больных II группы после операции характеризовался снижением уровня ИЛ-1 в системном кровотоке (12,5%, $p = 0,002$) без значимой динамики в местном кровотоке ($p = 0,403$) относительно исходного дооперационного уровня. Содержание ИЛ-1 в местном кровотоке

после операции во II группе оставалось также значимо ниже системного уровня (как и до операции) (13,5%, $p=0,0005$).

Анализ динамики ИЛ-1 у больных III группы после операции не выявил значимых изменений ИЛ-1 как в системном ($p=0,524$), так и в местном ($p=0,529$) кровотоке. При этом в послеоперационном периоде в местном кровотоке сохранялись значимо высокие показатели ИЛ-1 (29,1%, $p=0,0002$) по сравнению с послеоперационным системным уровнем (как и в дооперационном периоде).

Сравнительный анализ показателей ИЛ-1 в дооперационном периоде выявил значимые изменения между группами в системном (75,8% $pI-II < 0,001$, 24% $pI-III < 0,001$, 29,4% $pII-III < 0,001$) и местном (24,8% $pI-III = 0,0006$ и 26,4% $pII-III = 0,0002$) кровотоке.

Сравнительный анализ между группами в послеоперационном периоде позволил выявить также статистически значимые различия ИЛ-1 между группами. При этом в I группе установлены высокие значения ИЛ-1 по сравнению со II и III группами как в системном (18,9% $pI-II < 0,001$ и 36,8% $pI-III < 0,001$ соответственно), так и в местном (30,7% $pI-II < 0,001$ и 19,4% $pI-III < 0,001$) кровотоке. Также установлены значимые послеоперационные изменения между уровнем ИЛ-1 во II и III группах (в системном 22,1% $pII-III < 0,001$ и в местном 16,2% $pII-III = 0,014$ кровотоке).

Результаты исследования показали, что в сыворотке крови пациентов ОААНК в обследованных группах отмечено высокое содержание ИЛ-1, превышающее верхнюю границу нормы ($N 0-3,9$ пг/мл). Послеоперационная системная концентрация ИЛ-1 снижалась во II (12,5%, $p=0,002$), значимо не менялась в III и возросла в I (в 1,89 раза, $p < 0,001$) группах по сравнению с исходными данными. Послеоперационная местная концентрация ИЛ-1 значимо увеличилась в I группе (48,3%, $p < 0,001$) и не менялась во II и III группах ($p=0,403$ и $p=0,529$). Поскольку в норме секреция цитокинов мала, увеличение их концентрации обусловлено воспалением в связи с активацией клеток, вырабатывающих цитокины, возможно, активация клеток, продуцирующих цитокины, связана с гипоксией в дооперационном периоде и развитием

реперфузии тканей в раннем послеоперационном периоде. Такой точки зрения придерживается и М.И. Кузин [117].

Таким образом, исследование иммунного статуса у больных ОААНК в системном и местном кровотоке характеризуется определенным дисбалансом, динамика послеоперационных изменений показателей отражает реакцию на операционную травму и, возможно, на инородный материал шунта и стента.

4.5 Особенности функционирования системы микроциркуляции и механизмов регуляции тканевого кровотока у больных облитерирующим атеросклерозом при различных уровнях поражения артериального русла и типах реваскуляризирующих операций

Уровень микроциркуляторного кровотока у пациентов I группы при окклюзионно-стенотическом поражении бедренно-подколенного сегмента был статистически значимо снижен по сравнению с контрольной группой в 2,4 раза ($p < 0,001$) (Рисунок 24).

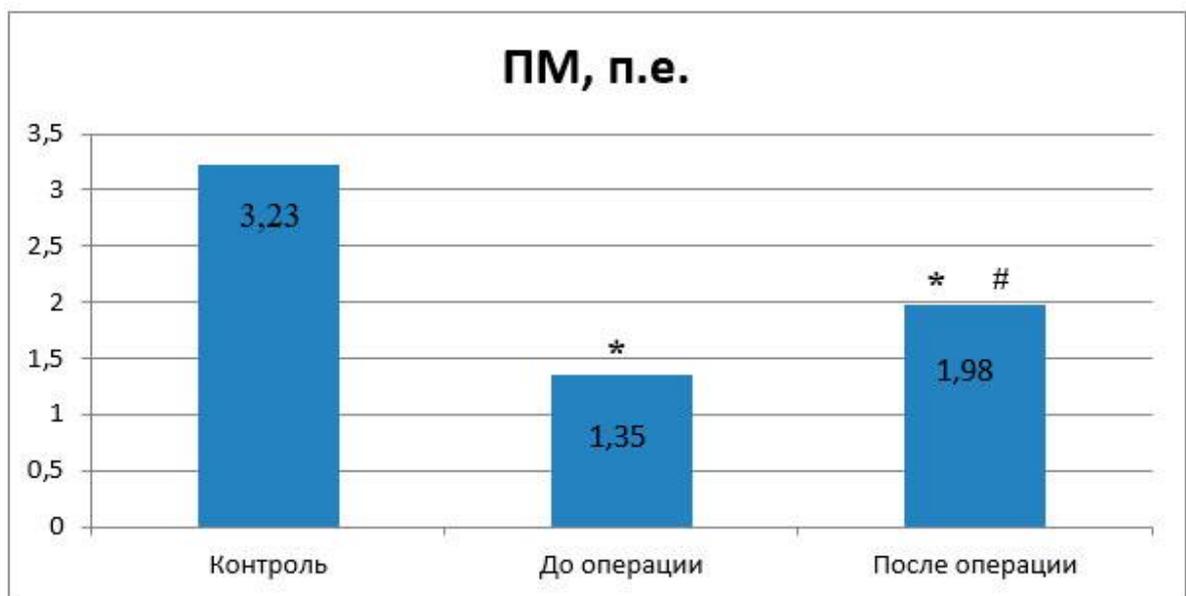


Рисунок 24 - Динамика показателя микроциркуляции (п.е.) в I группе исследования

Примечание - * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, # $p < 0,05$ по отношению к группе пациентов до операции

На фоне проведения прямой реваскуляризации конечности в объеме БПШ у пациентов I группы отмечался значимый прирост ПМ в 1,47 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходным дооперационным уровнем. Вместе с тем значения ПМ, несмотря на макрогемодинамически эффективное восстановление кровотока в конечности, значимо отличались от контрольной группы (в 1,6 раза, $p < 0,001$).

При спектрально-частотном анализе ЛДФ-грамм базального кровотока исходно до операции у пациентов I группы отмечались изменения активных компонентов по сравнению с контрольной группой в виде снижения эндотелиального (71,7%, $p < 0,001$) и повышения нейрогенного (26,9%, $p = 0,01$) ритмов, а также пассивных механизмов в виде снижения сердечного ритма (40,6%, $p = 0,002$) (Рисунок 25).

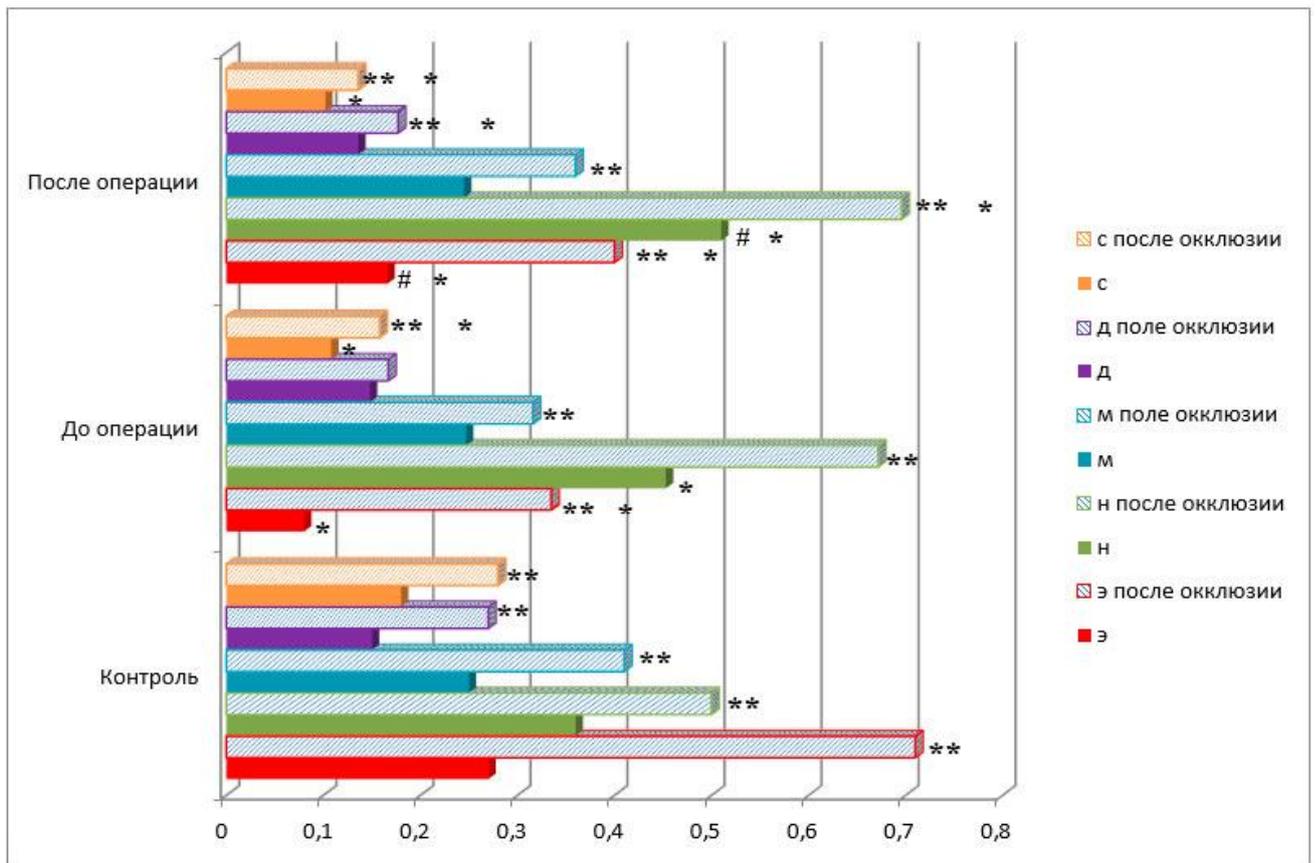


Рисунок 25 - Функциональная активность регуляторных механизмов модуляции кровотока у пациентов I группы исследования

Примечание –

1 регуляторные механизмы микроциркуляции - Э – эндотелиальный, Н – нейрогенный, М – миогенный, Д – дыхательный, С –сердечный. Боксы (сплошная заливка) - значения амплитуды базального кровотока, боксы (узорная заливка) - значения амплитуды после проведения окклюзионной пробы

2 * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, # $p < 0,05$ по отношению к группе пациентов до операции, ** $p < 0,05$ значимость различий значений после проведения окклюзионной пробы по отношению к значению базального кровотока

О характере тканевого кровотока наиболее детально можно судить по частотному анализу доплерограмм на фоне проведения окклюзионной пробы [227]. В ответ на проведение окклюзионной пробы у здоровых лиц происходил статистически значимый рост уровня амплитуд колебаний в эндотелиальном (156,7% $p < 0,001$), нейрогенном (40,8%, $p = 0,033$) и миогенном (65,2%, $p = 0,003$) диапазонах, обусловленных действием активных механизмов модуляции кровотока микрососудов.

У пациентов I группы исходно до операции реакция на окклюзионную пробу по сравнению с данными до окклюзии характеризовалась значимым приростом всех компонентов активных механизмов регуляции микрокровотока и пассивного компонента с увеличением сердечного ритма ($p = 0,001$).

После БПШ при спектрально-частотном анализе ЛДФ базального кровотока по сравнению с дооперационным периодом наблюдался значимый прирост эндотелиальной активности (112,1%, $p < 0,001$) и увеличение нейрогенного ритма (12,4%, $p = 0,026$).

По сравнению с контрольной группой после БПШ при амплитудно-частотном анализе колебаний базального кровотока сохранялась та же тенденция, как и до операции: значимо низкий эндотелиальный ритм (39,9%, $p = 0,0001$), высокий уровень нейрогенного ритма (42,7%, $p = 0,011$), низкий уровень сердечного ритма (43,9%, $p = 0,0005$).

На фоне реваскуляризации динамика изменения микроциркуляторных ритмов после окклюзионной пробы у пациентов I группы сопровождалась значимым увеличением как активных составляющих: эндотелиального (140,3%, $p < 0,001$), нейрогенного (36,4%, $p < 0,001$), миогенного (46,8%, $p < 0,001$) ритмов, так и пассивных: дыхательного (29,99%, $p = 0,0008$) и сердечного (33,7%, $p = 0,0000$) ритмов, что подчеркивает важное значение для восстановления развивающихся в процессе окклюзии изменений адекватного притока крови, наряду с функциональным состоянием микроциркуляторного русла.

У пациентов I группы регистрировались исходно высокие значения ПШ, превышая уровень контрольной группы (31,9%, $p < 0,001$) с приростом ПШ (14,6%, $p < 0,001$) в постокклюзионной вейвлет – грамме (Рисунок 26).

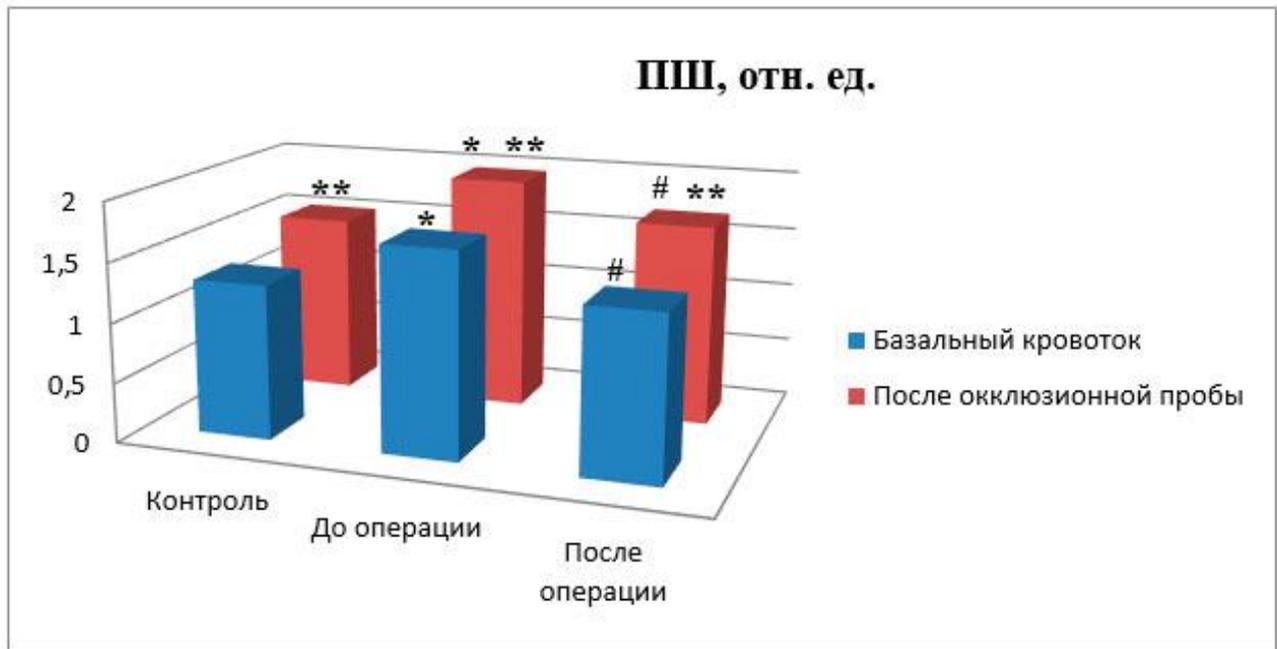


Рисунок 26 - Динамика ПШ (отн.ед.) в I группе исследования

Примечание - * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, # $p < 0,05$ по отношению к группе пациентов до операции, ** $p < 0,05$ по отношению к значению базального кровотока

После прямой реваскуляризации ПШ снижался на 20,1% ($p < 0,001$) относительно дооперационных значений и значимо не отличался от контрольной группы ($p = 0,41$), однако после проведения окклюзионной пробы наблюдался прирост показателя на 23,2% ($p < 0,001$), что не являлось нормальной реакцией микрососудистого русла и свидетельствовало о повышении артериоло-венулярного сброса.

У пациентов I группы отмечено статистически значимое снижение РКК (38,9%, $p < 0,001$ ниже контрольной группы) (Рисунок 27), уровень которого после реваскуляризации увеличивался (на 15,8%, $p = 0,028$).

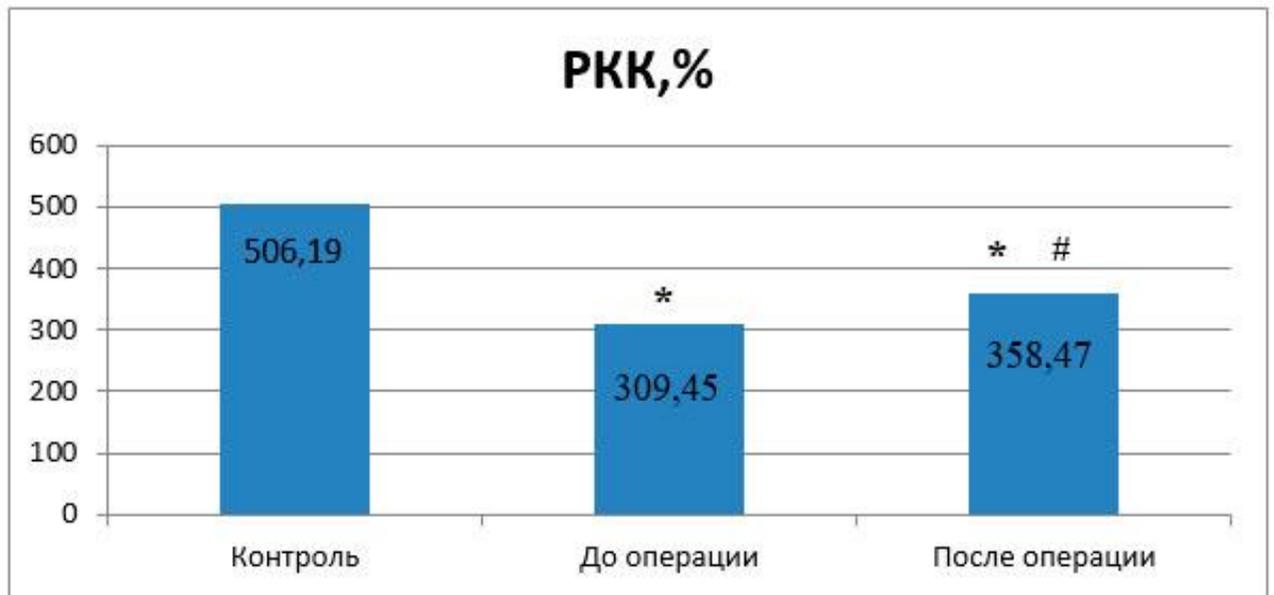


Рисунок 27 - Динамика РКК (%) в I группе исследования

Примечание - * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, # $p < 0,05$ по отношению к группе пациентов до операции

Таким образом, у пациентов I группы исследования отмечено угнетение амплитуды колебаний в эндотелиальном, увеличение в нейрогенном и снижение в кардиальном частотных диапазонах по сравнению с контрольной группой. Реакция на окклюзионную пробу сопровождалась увеличением всех трех активных механизмов контроля микроциркуляции (Э, Н, М) и пассивного механизма в виде увеличения пульсового кровотока. Выполнение БПШ не приводило к нормализации ритмического спектра. После реваскуляризации происходило увеличение активности эндотелиального и нейрогенного ритмов, а в постокклюзионной вейвлет-грамме – увеличение всех трех активных (Э, Н, М) и двух пассивных (Д, С) механизмов.

У пациентов II группы исследования, с окклюзионно-стенотическим поражением на уровне аорто-бедренного артериального сегмента, отмечено статистически значимое снижение значения ПМ на стопе в 3 раза по сравнению с контрольной группой, составляющее $1,07 \pm 0,05$ п.е. (Рисунок 28).

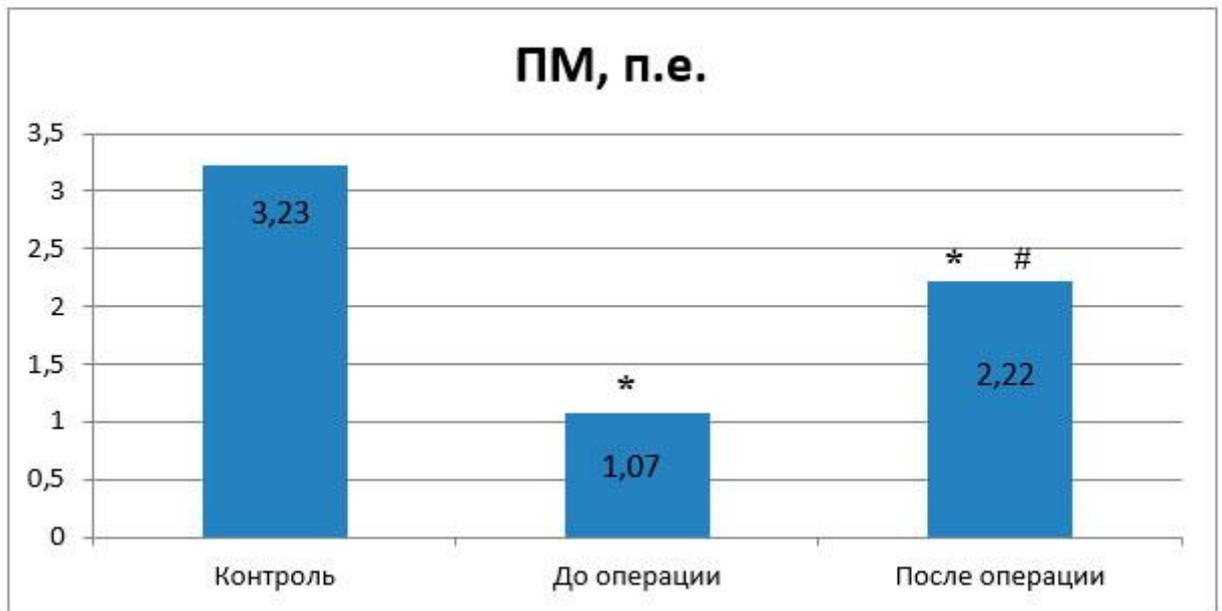


Рисунок 28 - Динамика показателя микроциркуляции (п.е.) во II группе исследования

Примечание - * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, # $p < 0,05$ по отношению к группе пациентов до операции

На фоне проведения прямой реваскуляризации конечности в объеме АБШ у пациентов II группы наблюдалось увеличение базального кровотока в 2,1 раза, составляя в среднем $2,22 \pm 0,1$ п.е. ($p < 0,05$) по сравнению с исходным дооперационным значением, однако ПМ так и не достиг значения контрольной группы и был значимо ниже, чем в группе здоровых пациентов в 1,45 раза ($p < 0,001$).

При амплитудно-частотном анализе колебаний базального кровотока исходно до операции у пациентов II группы исследования в точке на стопе выявлено практически полное отсутствие микроциркуляторного ритма в диапазоне эндотелиальной активности (Рисунок 29). Так, по сравнению с контрольной группой отмечено значимое снижение эндотелиального ритма (96,5%, $p < 0,001$), повышение нейрогенного ритма (65%, $p < 0,001$) и снижение сердечного ритма (52,6%, $p < 0,001$).

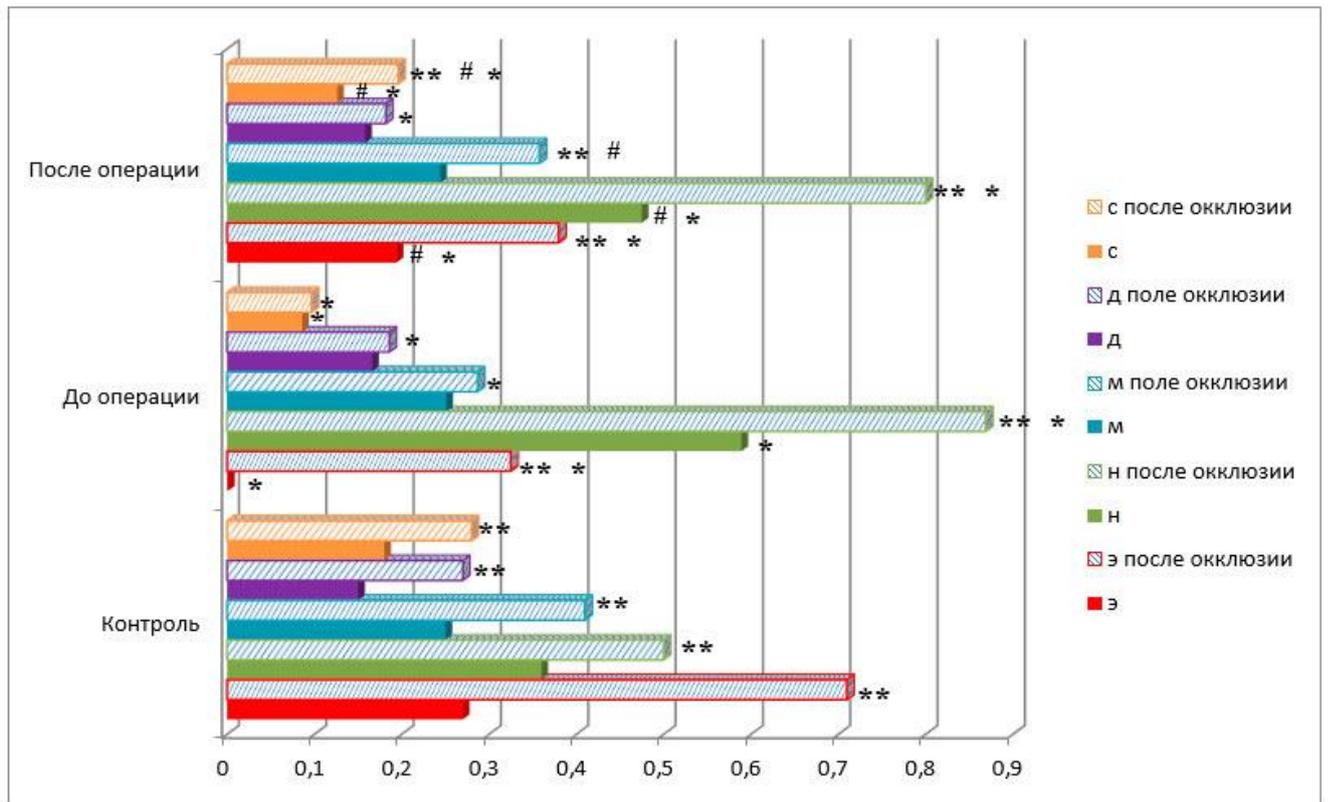


Рисунок 29 - Функциональная активность регуляторных механизмов модуляции кровотока у пациентов II группы исследования

Примечание -

1 регуляторные механизмы микроциркуляции - Э – эндотелиальный, Н – нейрогенный, М – миогенный, Д – дыхательный, С – сердечный. Боксы (сплошная заливка) - значения амплитуды базального кровотока, боксы (узорная заливка) - значения амплитуды после проведения окклюзионной пробы

2 * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, # $p < 0,05$ по отношению к группе пациентов до операции, ** $p < 0,05$ значимость различий значений после проведения окклюзионной пробы по отношению к значению базального кровотока

Реакция на окклюзионную пробу характеризовалась появлением эндотелиальной активности в постокклюзионной вейвлет-грамме ($p < 0,001$), повышением нейрогенного ритма (47,4%, $p < 0,001$ по сравнению с данными до окклюзии). Значимого увеличения миогенного ритма после окклюзии не выявлено (14,2%, $p = 0,19$).

При амплитудно-частотном анализе ЛДФ-грамм после прямой артериальной реконструкции по сравнению с показателями до оперативного

вмешательства, установлено увеличение эндотелиального ($p < 0,001$), снижение нейрогенного (19,5%, $p = 0,00019$) и повышение сердечного (46,9%, $p < 0,001$) ритмов. Вместе с тем значимых изменений миогенного ритма после операции не наблюдалось. По сравнению с контрольной группой, после операции при амплитудно-частотном анализе колебаний базального кровотока в послеоперационном периоде регистрировался эндотелиальный ритм, который был значимо ниже значений контрольной группы (29,9%, $p = 0,045$), отмечались значимо высокие значения нейрогенного ритма (19,5%, $p = 0,017$) и низкие показатели сердечного ритма (30,4%, $p = 0,008$).

При анализе реакции на окклюзионную пробу во II группе после операции по сравнению с данными до окклюзии выявлено значимое увеличение активных механизмов модуляции кровотока в постокклюзионной вейвлет-грамме: эндотелиального, нейрогенного и миогенного компонентов сосудистого тонуса (95,6%, $p < 0,001$, 68,5%, $p < 0,001$, 46,9%, $p < 0,001$, соответственно), а также повышение сердечного ритма (55,1%, $p = 0,0004$). Несмотря на то, что значения амплитуды миогенного ритма возрастали, однако не являлись доминирующим, т.е. в постокклюзионной вейвлет-грамме у больных после прямой реваскуляризации не отмечалось восстановления характера реакции ритмического спектра на окклюзионную пробу.

У пациентов II группы также регистрировались исходно высокие значения ПШ ($1,93 \pm 0,06$ п.е.), превышающие контрольный уровень (48,4%, $p < 0,001$) и значимое увеличение ПШ после окклюзии (16,2%, $p = 0,008$), что является подтверждением увеличенного артериоло-венулярного сброса (Рисунок 30). После операции ПШ снижался (14,7%, $p = 0,00019$) по сравнению с дооперационным значением, но оставался высоким, превышая показатель контрольной группы в 1,3 раза ($p = 0,0011$) и значимо возрастал в постокклюзионной вейвлет-грамме (11,8%, $p = 0,003$ по сравнению с периодом до окклюзии). У больных II группы исследования отмечено значимое снижение РКК (на 54,2%, $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (Рисунок 31). В раннем послеоперационном периоде наблюдалось увеличение РКК (на 46,8%, $p < 0,001$),

составляя $340,70 \pm 19,87\%$, однако показатель оставался значимо ниже в 1,48 раза значений контрольной группы ($p=0,0006$).

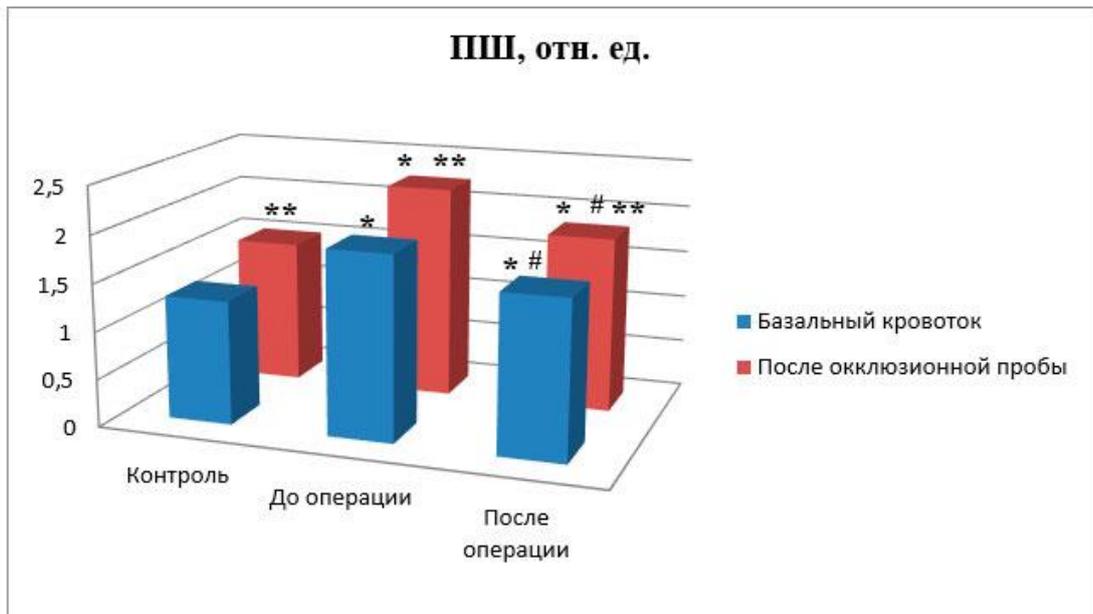


Рисунок 30 - Динамика ПШ (отн. ед.) во II группе исследования

Примечание - * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, # $p < 0,05$ по отношению к группе пациентов до операции, ** $p < 0,05$ по отношению к значению базального кровотока

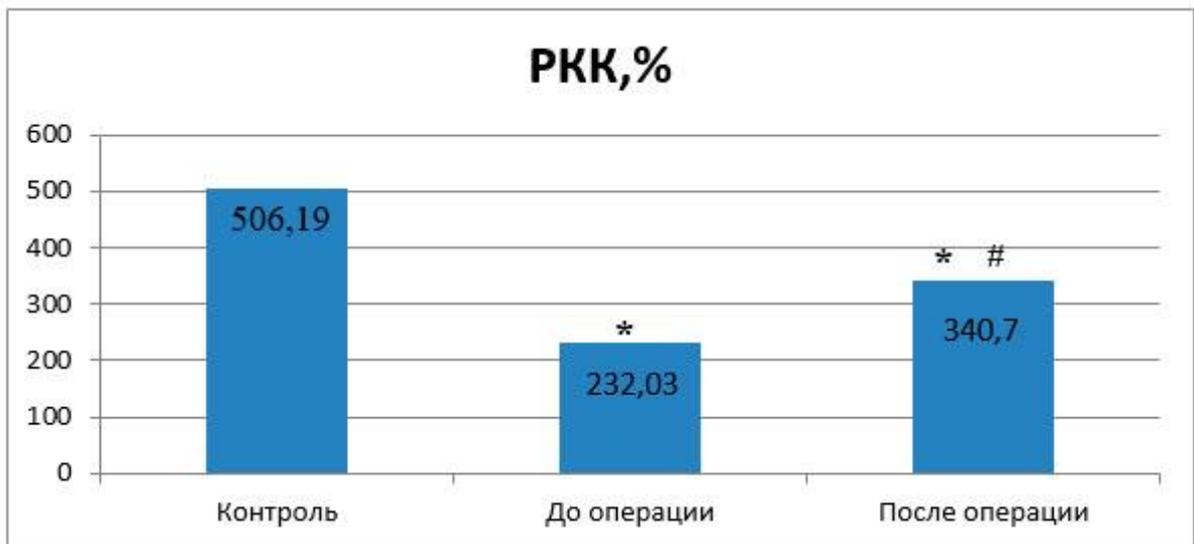


Рисунок 31 - Динамика РКК (%) во II группе исследования

Примечание - * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, # $p < 0,05$ по отношению к группе пациентов до операции

Таким образом, у пациентов II группы исследования отмечено угнетение амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне, увеличение амплитуды колебаний в нейрогенном диапазоне и снижение амплитуды кардиоритма по сравнению с контрольной группой. Реакция на окклюзионную пробу сопровождалась увеличением двух активных механизмов контроля микроциркуляции (Э и Н). После реваскуляризации отмечено увеличение активности эндотелиальной, снижение нейрогенной функций и увеличение пульсового кровенаполнения, а в постокклюзионной вейвлет-грамме – увеличение всех трех активных (Э, Н, М) и пассивного (кардиоритма) механизмов.

Уровень микроциркуляторного кровотока на стопе у пациентов III группы исследования также был статистически значимо снижен по сравнению с контрольной группой в 2,3 раза ($p < 0,001$) (Рисунок 32). После операции у пациентов III группы отмечался прирост ПМ в 1,35 раза ($p = 0,0003$) по сравнению с исходным дооперационным уровнем, однако в 1,7 раза был ниже контрольной группы ($p < 0,001$).

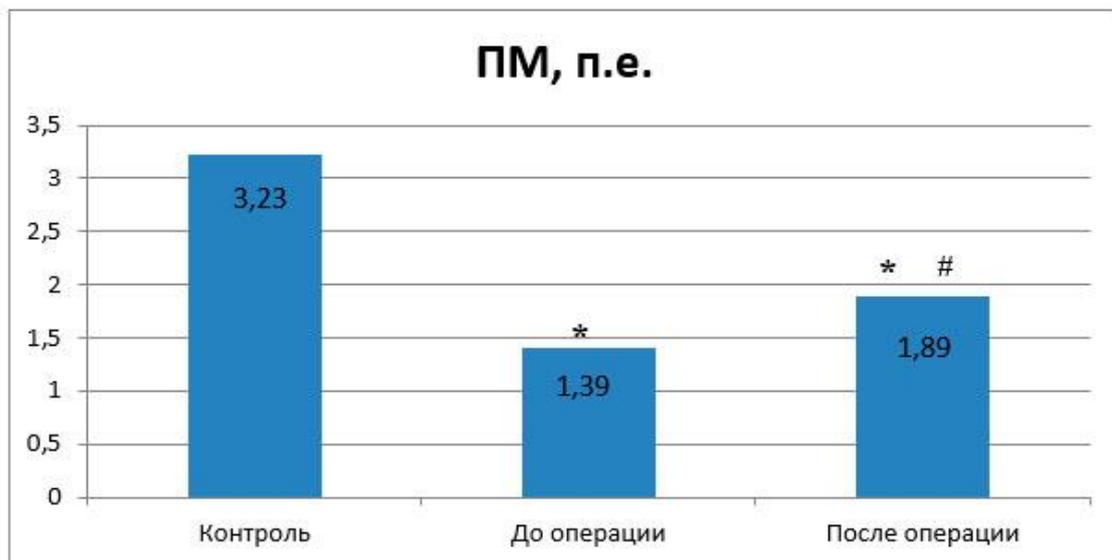


Рисунок 32 - Динамика показателя микроциркуляции (п.е.) в III группе исследования

Примечание - * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, # $p < 0,05$ по отношению к группе пациентов до операции

При ЛДФ - анализе базального кровотока исходно до операции у пациентов III группы, по сравнению с контрольной, отмечалось значимое снижение эндотелиального (71,5%, $p < 0,001$) и увеличение нейрогенного (32,3%, $p = 0,039$) ритмов (Рисунок 33).

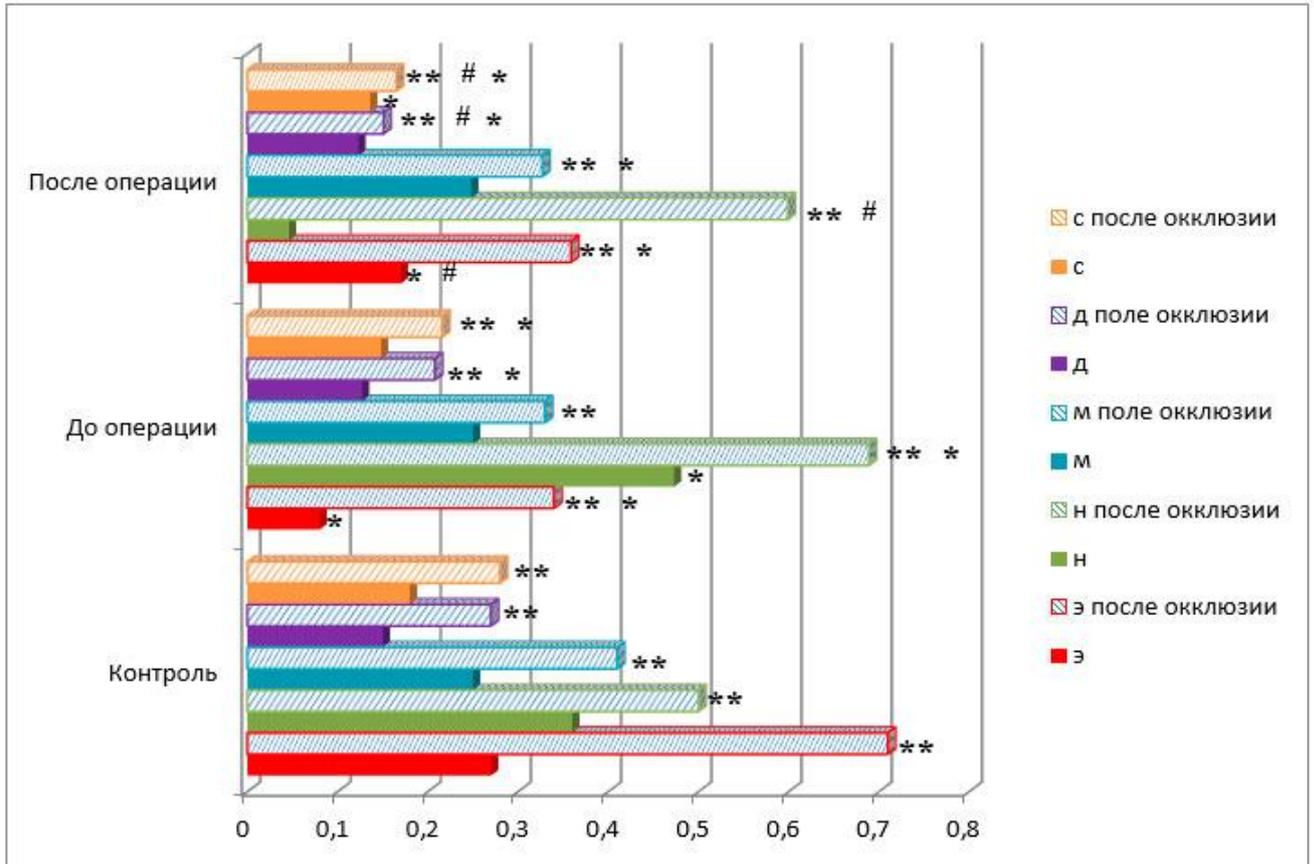


Рисунок 33 - Функциональная активность регуляторных механизмов модуляции кровотока у пациентов III группы исследования

Примечание –

1 регуляторные механизмы микроциркуляции - Э – эндотелиальный, Н – нейрогенный, М – миогенный, Д – дыхательный, С – сердечный. Боксы (сплошная заливка) - значения амплитуды базального кровотока, боксы (узорная заливка) - значения амплитуды после проведения окклюзионной пробы

2 * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, # $p < 0,05$ по отношению к группе пациентов до операции, ** $p < 0,05$ значимость различий значений после проведения окклюзионной пробы по отношению к значению базального кровотока

Реакция на окклюзионную пробу характеризовалась значимым увеличением всех компонентов регуляции сосудистого тонуса (как активных, так и пассивных механизмов модуляции кровотока). Вместе с тем величина нейрогенного ритма в постокклюзионной вейвлет-грамме была максимальной.

В динамике микроциркуляторных ритмов в послеоперационном периоде у пациентов III группы при ЛДФ-анализе базального кровотока, по сравнению с исходным дооперационным уровнем, значимых изменений не наблюдалось, за исключением выраженного прироста эндотелиальной активности в послеоперационном периоде (116,2%, $p=0,0000$).

После операции, по сравнению с контрольной группой, при амплитудно-частотном анализе колебаний базального кровотока установлены значимо низкие значения эндотелиального (38,5%, $p=0,0002$) и сердечного (25,2%, $p=0,05$) ритмов, высокие значения нейрогенного ритма (28,3%, $p=0,056$), которые не были статистически значимыми.

Реакция микроциркуляторного русла на окклюзионную пробу в послеоперационном периоде III группы пациентов характеризовалась значимым увеличением всех ритмов по сравнению с данными до окклюзии.

Значения ПШ у пациентов III группы до операции превышали контрольные показатели на 28,1%, $p=0,0013$ с увеличением ПШ в постокклюзионной вейвлет-грамме (17,2%, $p<0,001$) (Рисунок 34). В послеоперационном периоде имела некоторая недостоверная тенденция к снижению ПШ (7,6%, $p=0,066$), однако показатель превышал контрольные значения в 1,2 раза, $p=0,02$ и его уровень после проведения окклюзионной пробы тем не менее также возрастал (14,6%, $p=0,001$).

РКК в III группе пациентов был снижен на 43,5% по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$) (Рисунок 35). В послеоперационном периоде РКК возрастал на 17,3%, $p=0,04$ по сравнению с дооперационным периодом, однако оставался значимо ниже по сравнению со здоровыми пациентами (33,8%, $p<0,001$).

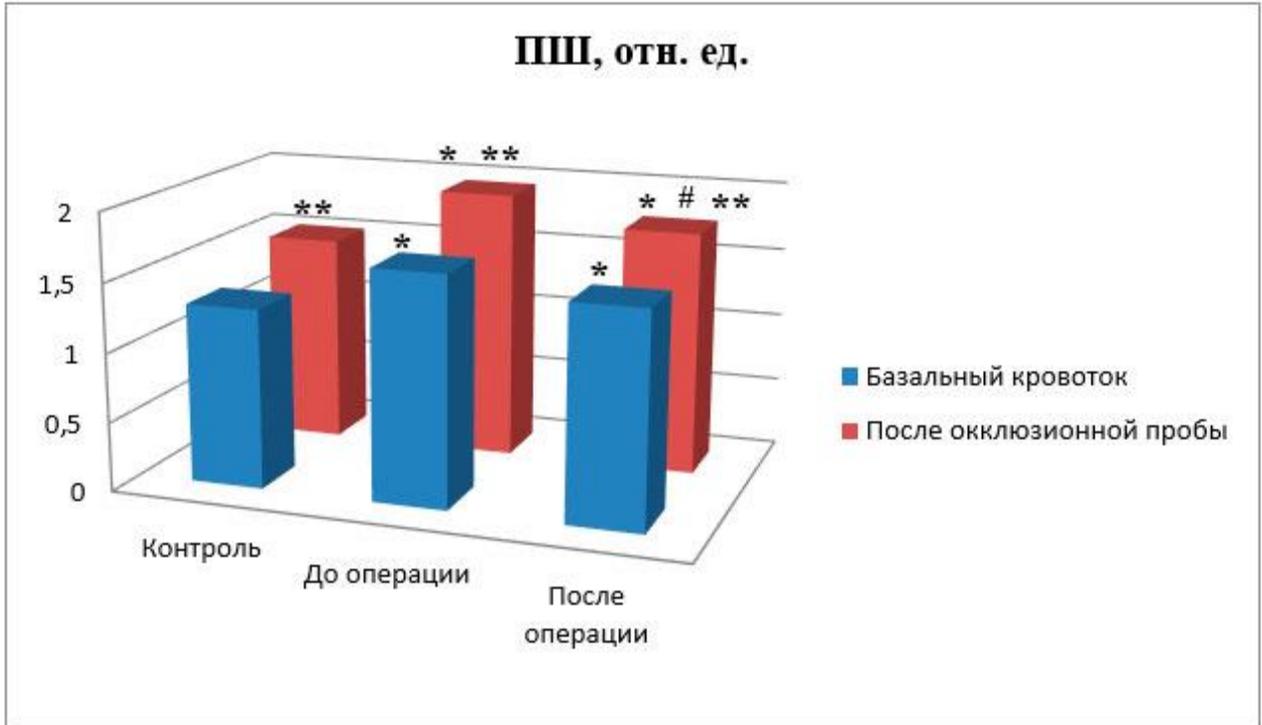


Рисунок 34 - Динамика ПШ (отн. ед.) в III группе исследования

Примечание - * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, # $p < 0,05$ по отношению к группе пациентов до операции, ** $p < 0,05$ по отношению к значению базального кровотока

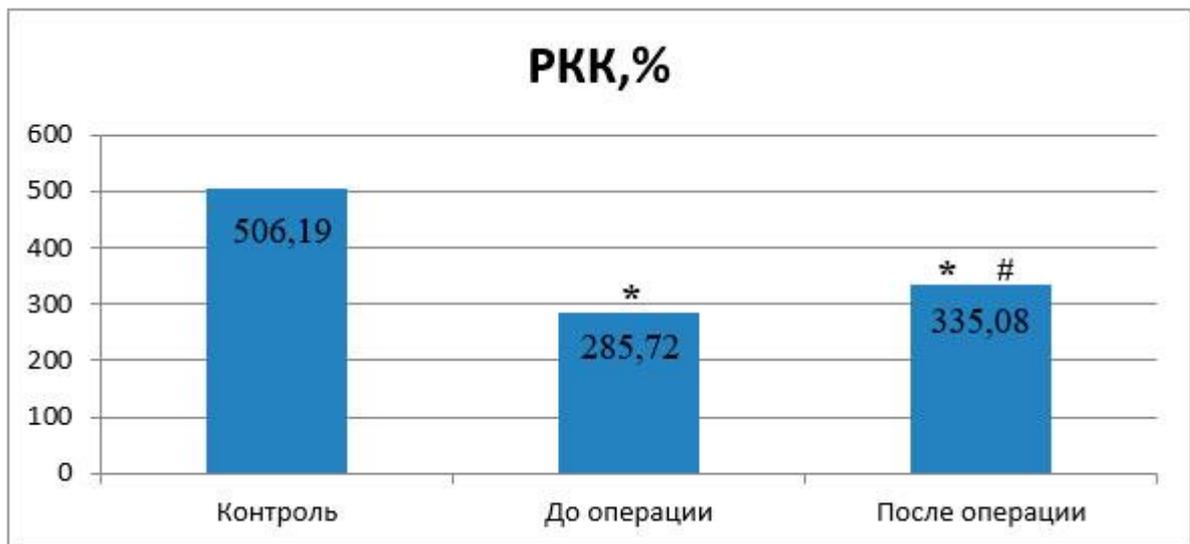


Рисунок 35 - Динамика РКК (%) в III группе исследования

Примечание - * $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, # $p < 0,05$ по отношению к группе пациентов до операции

Таким образом, у пациентов III группы исследования отмечено снижение амплитуды колебаний в эндотелиальном и увеличение в нейрогенном частотных диапазонах по сравнению с контрольной группой. Реакция на окклюзионную пробу сопровождалась увеличением всех трех активных (Э, Н, М) и двух пассивных (Д, С) механизмов контроля микроциркуляции. После реваскуляризации отмечено увеличение активности эндотелиальной функции, а в постокклюзионной вейвлет-грамме – увеличение всех активных (Э, Н, М) и пассивных (Д, С) механизмов.

Таким образом, результаты проведенных исследований состояния микроциркуляции позволяют заключить, что у пациентов ОААНК выявлено снижение средней перфузии в микроциркуляторном русле вне зависимости от уровня поражения.

Амплитудно-частотный анализ базального кровотока исходно до операции указывал на угнетение эндотелиального компонента и увеличение нейрогенного компонента микроциркуляции во всех группах и снижение пульсового кровенаполнения в I и II группах по сравнению с контрольной группой.

Выполнение реконструктивно-восстановительных операций не приводило к значимым изменениям активных механизмов модуляции кровотока микрососудов. После реваскуляризации показатели микроциркуляции не восстановились, несмотря на восстановление макрокровотока. Отсутствие нормализации амплитудно-частотного спектра базального кровотока после реваскуляризации (так, по сравнению с контрольной группой, сохранялось угнетение эндотелиальной (во всех группах), повышение нейрогенной (в I и II) активности и снижение кардиоритма (во всех группах), а также с данными до операции (увеличение эндотелиального компонента микроциркуляции (во всех группах), увеличение нейрогенного компонента (в I группе) и отсутствие динамики миогенной активности (во всех группах)).

Вместе с тем, несмотря на выраженные изменения амплитудно-частотного спектра колебаний базального кровотока как исходно до операции, так и после операции, отмечалось сохранение функциональной активности

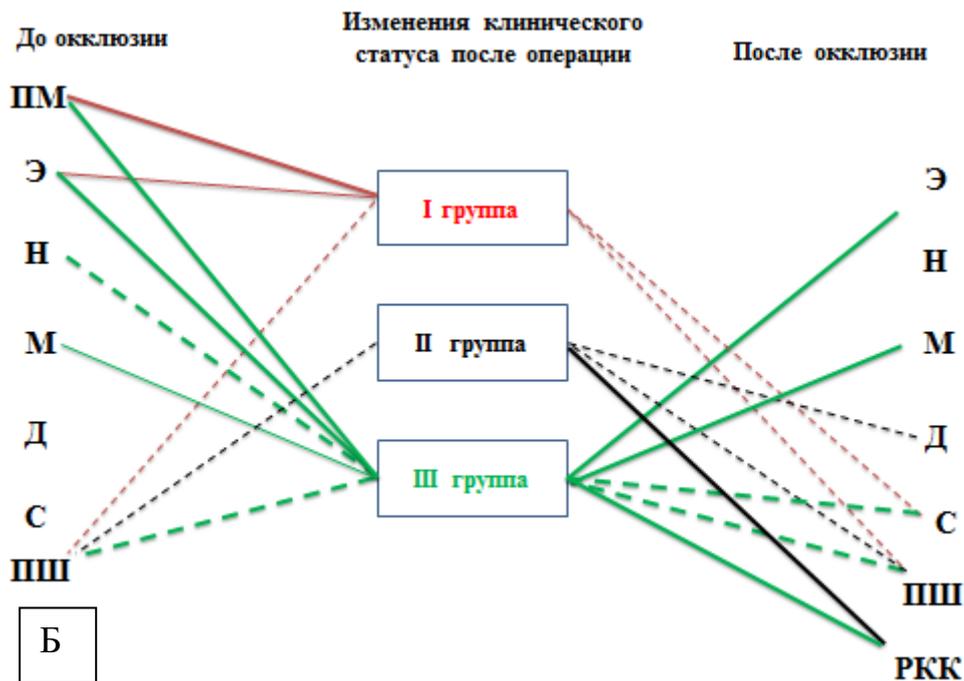
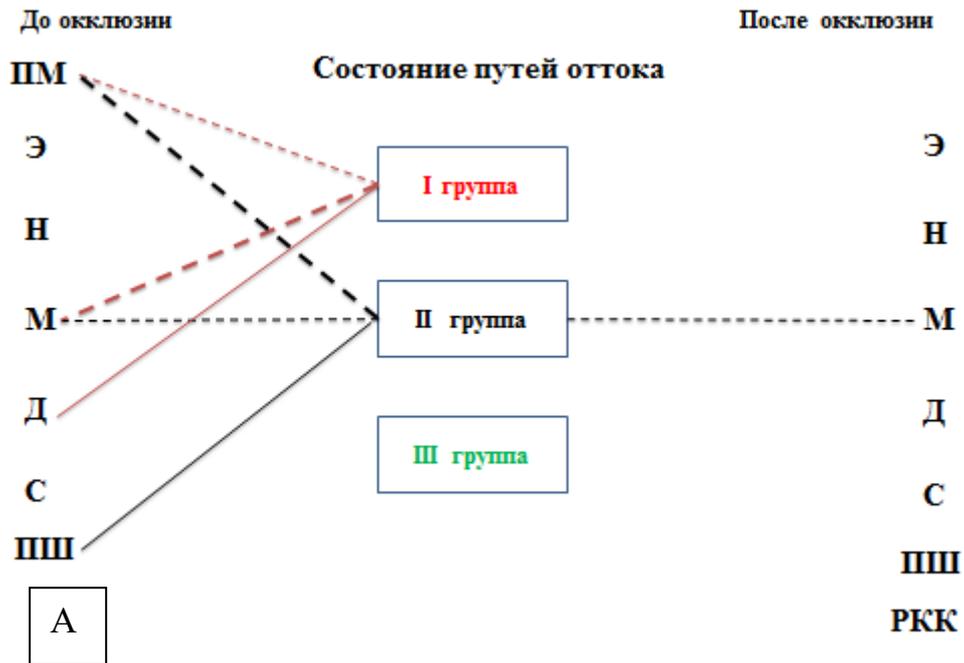
микроциркуляторного русла. Полученные данные свидетельствовали о значимом повышении амплитуды колебаний в низкочастотных диапазонах активных механизмов модуляции микрокровотока (Э, Н, М в I и III группах и Э и Н во II группе) после проведения окклюзионной пробы как исходно в дооперационном периоде, так и после операции (всех активных компонентов во всех группах), что может свидетельствовать о сохранении активной части микроциркуляторного русла. Увеличение амплитуды колебаний в высокочастотных диапазонах пассивных механизмов модуляции микрокровотока (С сердечных в I и III группах и Д дыхательных в III группе) после проведения окклюзионной пробы исходно до операции, так и после операции (С-ритма во всех группах и Д-ритма в I и III группах) может свидетельствовать о сохраняющихся нарушениях венозного оттока и усилении венозного застоя при увеличении кровотока.

Высокие значения ПШ до операции и высокие постокклюзионные значения ПШ у пациентов как до, так и после операций свидетельствуют об артериоло-венулярном сбросе и сохраняющемся нарушении нутритивного кровотока, несмотря на эффективную реваскуляризацию.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что пациентам необходима дополнительная подготовка микроциркуляторного русла в предоперационном периоде и его коррекция после реконструктивно-восстановительных вмешательств с учетом патофизиологических механизмов, регулирующих процессы микроциркуляции.

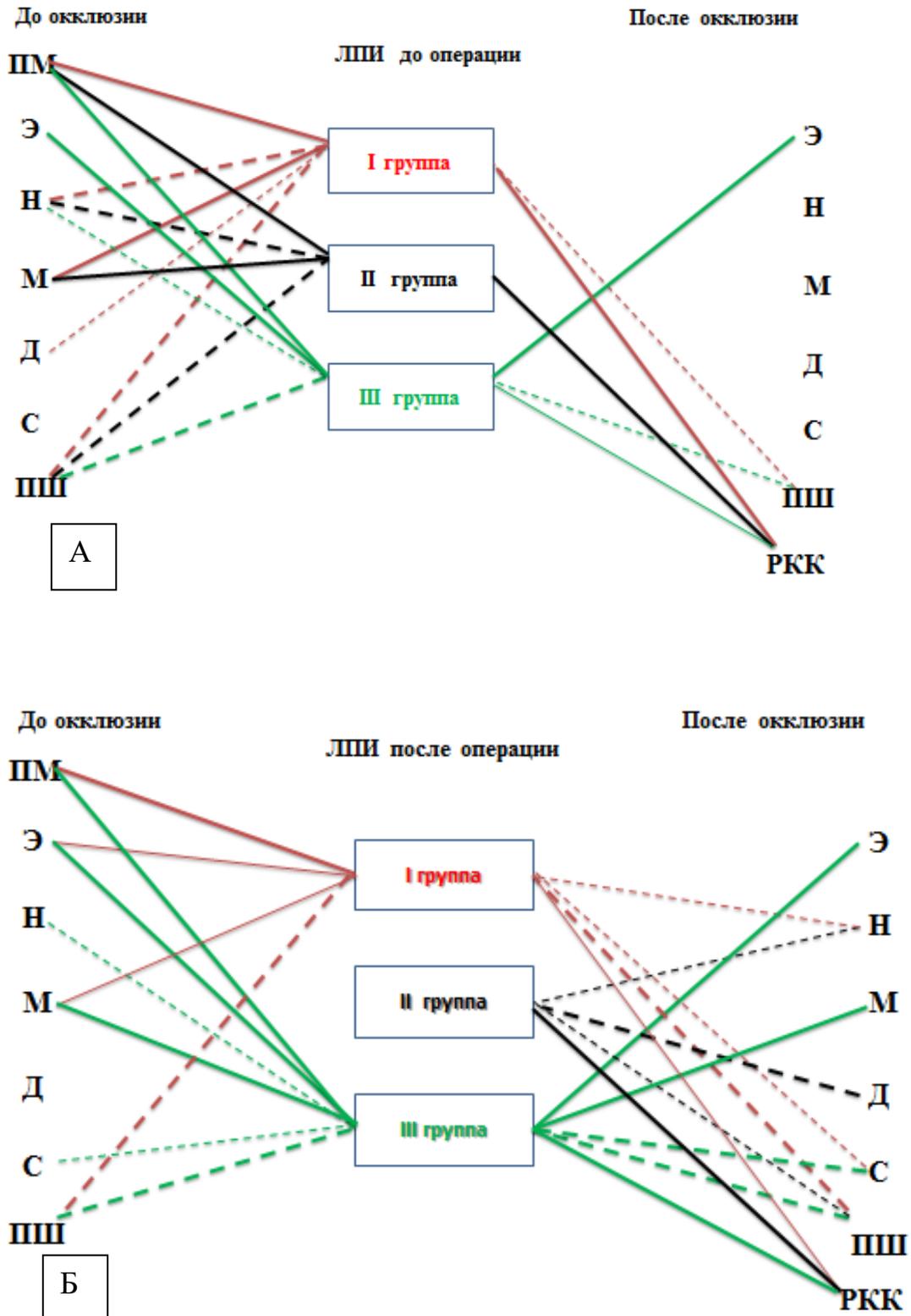
Между показателями, характеризующими состояние макрогемодинамики и показателями микроциркуляции как базального кровотока, так и в условиях окклюзии, установлены значимые корреляционные взаимосвязи в группах исследования, что свидетельствует о том, что макро- и микроциркуляция имеют сопряженное значение в регуляции гемодинамики (Рисунок 36, 37). Следует отметить, что изменение клинического статуса после операции и показатель шунтирования как базального кровотока, так и после окклюзионной пробы имели тесную корреляционную взаимосвязь отрицательной направленности во всех

группах исследования ($r=-0,2-0,3$, $p<0,05-0,01$), а ЛПИ до и после операции и РКК - корреляционную взаимосвязь прямой направленности ($r=0,2-0,4$, $p<0,05-0,001$).



Положительные (——— $p<0,05$; ——— $p<0,01$; ——— $p<0,001$)
и отрицательные (- - - - $p<0,05$; - - - $p<0,01$; - - - $p<0,001$)
корреляционные связи

Рисунок 36 - Корреляции результатов состояния путей оттока (А), изменения клинического статуса после операции (Б) и данных микроциркуляции



Положительные (——— $p < 0,05$; ——— $p < 0,01$; ——— $p < 0,001$)
и отрицательные (- - - - - $p < 0,05$; - - - $p < 0,01$; - - - $p < 0,001$)
корреляционные связи.

Рисунок 37 - Корреляции результатов ЛПИ до (А) и после (Б) операции и данных микроциркуляции

4.6 Взаимоотношения маркеров эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса и состояния микроциркуляции у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей

Существуют данные о том, что амплитуда вазомоций меняется от локальных условий среды [114] и увеличению амплитуды способствуют такие факторы, как метаболический ацидоз, снижение кровотока и давления в тканевом регионе, гипоксия, при этом нет зависимости от иннервации [339]. По мнению ученых, для активации вазомоций необходим уровень базального сосудистого тонуса, который могут обеспечивать различные вазоактивные вещества [458]. Имеются работы, показывающие вклад показателей гемореологии в регуляцию микрососудистой перфузии [126, 150]. Авторами отмечена роль оптимальной вязкости цельной крови, вязкости плазмы и гематокрита в оксигенации и тканевой перфузии. В связи с выше изложенным представляется интересным изучение взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса у больных ОААНК и показателей микроциркуляции до операции и после реконструктивно-восстановительных вмешательств.

На данном этапе работы, на основании данных, приведенных в главах 4,3, 4,4 и 4,5, проведен корреляционный анализ показателей эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса в системном и местном кровотоке и состояния микроциркуляции до операции и в послеоперационном периоде при различных типах реконструктивно-восстановительных операций и установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи исследуемых показателей эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса у пациентов и состояния микроциркуляции.

Установленные у пациентов I группы исследования исходно до операции и после проведения БПШ взаимосвязи различной направленности показателей представлены в таблицах 14 и 15.

Таблица 14 – Коэффициенты корреляции показателей эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса в системном и местном кровотоке и состояния микроциркуляции у больных I группы исследования до операции

Показатели	С / М	ПМ	Э	Н	М	Д	С	ПШ	РКК
ГЦ	С	-0,36***	0,18*	0,10	-0,34***	0,29***	0,17*	0,28***	-0,36***
	М	-0,36***	0,18*	0,27*	-0,29***	0,26**	0,17	0,26**	-0,41***
Окисленные ЛПНП	С	-0,33***	0,10	0,09	-0,27**	0,29***	0,29***	0,19*	-0,22*
	М	-0,37***	0,17*	0,08	-0,24**	0,21*	0,16	0,15	-0,24**
sVCAM-1	С	-0,39***	0,18*	0,01	-0,29***	0,22**	0,20*	0,14	-0,32***
	М	-0,40***	0,21*	0,04	-0,31***	0,16	0,13	0,17*	-0,39***
РАI-1	С	-0,45***	0,11	0,25*	-0,39***	0,29***	0,24**	0,33***	-0,40***
	М	-0,48***	0,08	0,22*	-0,39***	0,31***	0,24**	0,32***	-0,43***
t-PA	С	0,31***	0,01	-0,16	0,25**	-0,05	-0,02	-0,22**	0,15
	М	0,28***	-0,06	-0,13	0,26**	-0,05	-0,05	-0,24**	0,18*
Аннексин V	С	-0,33***	0,14	0,08	-0,35***	0,21*	0,26**	0,47***	-0,39***
	М	-0,36***	0,10	0,13	-0,34***	0,22**	0,26**	0,43***	-0,39***
IgA	С	0,38***	-0,09	-	0,36***	-0,19*	-0,15	-	0,32***
	М	0,32***	-0,06	0,18*	0,36***	-0,16	-0,08	0,29***	0,37***
IgM	С	-0,10	0,12	0,08	-0,13	0,03	0,03	0,17*	-0,09
	М	0,00	0,12	-	0,02	-0,02	0,08	-0,08	0,08
IgG	С	-0,21*	0,08	0,15	-0,18*	0,31***	0,32***	0,26**	-0,18*
	М	-0,21*	0,06	0,30**	-0,18*	0,20*	0,14	0,32***	-0,23**
ЦИК	С	-0,22*	-0,02	0,08	-0,25**	0,15	0,02	0,27**	-0,34***
	М	-0,07	0,06	0,05	-0,08	0,05	-0,05	0,19*	-0,11
ИЛ-6	С	-0,29***	0,08	0,16	-0,36***	0,11	0,13	0,32***	-0,39***
	М	-0,26**	0,03	0,10	-0,25**	0,13	0,12	0,33***	-0,26**
ИЛ-1	С	-0,25**	0,09	0,21*	-0,20*	0,15	0,14	0,34***	-0,23**
	М	-0,24**	0,11	0,13	-0,25**	0,07	0,06	0,34***	-0,27**
Примечание - * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001. С – системный кровоток, М – местный кровоток									

Таблица 15 - Коэффициенты корреляции показателей эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса в системном и местном кровотоке и состояния микроциркуляции у больных I группы исследования после операции

Показатели	С / М	ПМ	Э	Н	М	Д	С	ПШ	РКК
ГЦ	С	-0,24**	-0,20**	0,25**	-0,26**	0,17	0,08	0,23**	-0,27**
	М	-0,36***	-0,27**	0,28***	-0,30***	0,17*	0,11	0,26**	-0,28***
Окисленные ЛПНП	С	-0,21*	-0,23**	0,09	-0,25**	0,18*	0,09	0,24**	-0,27**
	М	-0,30***	-0,30***	0,10	-0,27**	0,19*	0,11	0,29***	-0,31***
sVCA М	С	-0,38***	-0,31***	0,28***	-0,32***	0,37***	0,16	0,32***	-0,29***
	М	-0,36***	-0,26**	0,22**	-0,29***	0,26**	0,12	0,25**	-0,27**
РАI-1	С	-0,47***	-0,39***	0,25**	-0,42***	0,26**	0,16	0,37***	-0,41***
	М	-0,44***	-0,34***	0,22**	-0,40***	0,26**	0,13	0,33***	-0,39***
t-РА	С	0,26**	0,21*	-0,17*	0,10	-0,19*	-0,09	-0,08	0,11
	М	0,21*	0,13	-0,18*	0,09	-0,22**	-0,09	-0,07	0,14
Аннексин V	С	-0,34***	-0,33***	0,20*	-0,29***	0,21*	0,18*	0,34***	-0,29***
	М	-0,27***	-0,23**	0,04	-0,24**	0,14	0,03	0,10	-0,14
IgA	С	0,30***	0,19*	-0,11	0,21*	-0,16	-0,05	-0,12	0,10
	М	0,37***	0,33***	-0,20*	0,29***	-	-0,12	-0,3***	0,24**
IgM	С	-0,27**	-0,35***	0,22*	-0,28**	0,19*	0,09	0,15	-0,28***
	М	-0,13	-0,14	0,10	-0,09	0,17	0,06	0,01	-0,05
IgG	С	-0,14	-0,15	0,08	-0,18*	0,09	-0,02	0,23**	-0,15
	М	-0,06	-0,08	0,09	-0,01	0,07	0,08	0,11	0,07
ЦИК	С	-0,06	-0,04	-0,02	-0,01	0,07	-0,07	0,09	-0,13
	М	0,16	0,19*	-0,06	0,16	-0,05	-0,01	-0,06	0,17*
ИЛ-6	С	-0,19*	-0,11	0,09	-0,08	0,14	0,11	0,11	-0,15
	М	-0,24**	-0,27**	0,14	-0,19*	0,16	0,15	0,24**	-0,24**
ИЛ-1	С	-0,29***	-0,32***	0,15	-0,27**	0,20*	-0,02	0,23**	-0,24**
	М	-0,29***	-0,32***	0,24**	-0,29***	0,18*	0,09	0,26**	-0,24**

Примечание - * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. С – системный кровоток, М – местный кровоток

Как видно из таблиц 14 и 15, проведенный корреляционный анализ у больных I группы исследования позволил установить наличие обратной корреляционной взаимосвязи ПМ и маркеров дисфункции эндотелия до операции, как в системном, так и местном кровотоке. Данная взаимосвязь сохранялась и

после проведения реконструктивной операции БПШ в системном кровотоке и в оперированной конечности.

Аналогичной направленности корреляционная взаимосвязь установлена между ПМ и показателями иммунного статуса: ИЛ-6, ИЛ-1 также в системном и местном кровотоке до и после операции.

Прямая корреляционная зависимость установлена между ПМ и t-РА, IgA как исходно в системном и местном кровотоке, так и после операции.

Между эндотелиальным ритмом и ГЦ, sVCAM-1 установлена до операции положительная связь в системном кровотоке, в местном – ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1. После операции, напротив, между маркерами диагностирована отрицательная связь в системном кровотоке с ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, аннексином V, IgM, ИЛ-1, и местном - с ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, аннексином V (аналогичными маркерами эндотелиальной дисфункции) и ИЛ-6, ИЛ-1, а положительная связь установлена с t-РА, IgA в системном и IgA, ЦИК в местном кровотоке.

Между амплитудой нейрогенного ритма установлена положительная дооперационная связь в системном кровотоке с PAI-1, ИЛ-1, в местном – с ГЦ, PAI-1, IgG; отрицательная в системном кровотоке с IgA, в местном – с IgM. В послеоперационном периоде положительная связь в системном кровотоке наблюдалась с ГЦ, sVCAM-1, PAI-1, аннексином V, IgM, в местном кровотоке – с ГЦ, sVCAM-1, PAI-1, ИЛ-1; отрицательная – с t-РА в системном и местном кровотоке и IgA в местном кровотоке.

Более выраженная взаимосвязь установлена между амплитудой миогенного ритма до операции и маркерами эндотелиальной дисфункции (ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, аннексином V) в системном и местном кровотоке и иммунным статусом в системном (IgG, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1) и местном (ИЛ-6, ИЛ-1) кровотоке, которая имела отрицательную направленность. В послеоперационном периоде сохранялся отрицательный характер связи с теми же показателями эндотелиального статуса (ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, аннексином V) в системном и местном кровотоке и показателями иммунного

статуса в системном кровотоке - IgM, IgG, ИЛ-1, в местном – ИЛ-6, ИЛ-1. Положительная связь установлена только после операции между М-ритмом и IgA в системном и местном кровотоке.

Д-ритм до операции прямо коррелировал в системном кровотоке с ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, аннексином V, IgG, в местном кровотоке – с ГЦ, окисленными ЛПНП, PAI-1, аннексином V, IgG, а обратно – IgA на системном уровне. После операции прямая ассоциация установлена в системном кровотоке с окисленными ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, аннексином V, IgM, ИЛ-1, в местном – с ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, ИЛ-1; а отрицательная - с t-PA в системном и местном кровотоке и IgA в местном кровотоке.

Амплитуда С-ритма до операции прямо коррелировала в системном кровотоке с ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, аннексином V, IgG, в местном – PAI-1 и аннексином V. После операции сохранялась положительная связь только в системном кровотоке с аннексином V, т.е. эндотелиальная дисфункция в послеоперационном периоде уже не оказывает значимого влияния на пассивные механизмы модуляции кровотока.

Между ПШ и ГЦ, окисленными ЛПНП, PAI-1, аннексином V, IgM, IgG, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1 в системном, и ГЦ, sVCAM-1, PAI-1, аннексином V, IgG, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1 в местном кровотоке выявлены прямые корреляционные связи до операции, отрицательные с t-PA и IgA как в системном, так и в местном кровотоке. После операции сохранялась положительная корреляция дооперационных маркеров в системном кровотоке и sVCAM-1, который не носил значимого характера до операции, а из маркеров иммунного статуса сохранили свою значимость только IgG, ИЛ-1, в местном кровотоке - ГЦ, окисленные ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, ИЛ-6, ИЛ-1; а отрицательные - только IgA в местном кровотоке.

РКК обратно коррелировал до операции в системном кровотоке с ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, аннексином V, IgG, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1 и теми же маркерами в местном кровотоке, за исключением ЦИК. После операции сохранили обратную направленность связи РКК и эти же маркеры

эндотелиальной дисфункции (ГЦ, окисленные ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, аннексин V) в системном и местном (кроме аннексина V) кровотоке и иммунного статуса - IgM, ИЛ-1 в системном и ИЛ-6, ИЛ-1 в местном кровотоке. Прямые корреляционные связи имелись между РКК и IgA в системном кровотоке до операции, и t-PA, IgA в местном кровотоке, которые сохранялись и в послеоперационном периоде.

Аналогичные прямые корреляционные взаимосвязи между маркерами эндотелиальной дисфункции и амплитудой респираторного и кардиоритмов до операции свидетельствуют об участии маркеров (ГЦ, окисленных ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, аннексина V, IgG) в формировании пассивных механизмов на системном уровне, а в послеоперационном периоде эндотелиальная дисфункция уже не оказывает значимого влияния на пассивные механизмы модуляции кровотока.

Прямые дооперационные корреляционные взаимосвязи t-PA в системном и местном кровотоке и ПМ, М-ритма, РКК и t-PA в местном кровотоке и отрицательные t-PA и ПШ в системном и местном кровотоке и послеоперационные прямые ПМ и t-PA в системном и местном кровотоке, Э-ритма и t-PA в системном кровотоке, отрицательные Н-ритма, Д-ритма и t-PA в системном и местном кровотоке подчеркивают важность фибринолитической активности в адекватной микроциркуляции. Низкие значения t-PA способствуют гиперкоагуляции, что приводит к затруднению венозного оттока из микроциркуляторного русла, о чем свидетельствовало наличие отрицательных взаимосвязей t-PA как в системном и, особенно, в местном кровотоке после операции с Д-ритмом, что может являться фактором риска развития тромбоза в послеоперационном периоде.

Корреляционные взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса и состояния микроциркуляции у пациентов II группы исследования до операции и после артериальной реконструкции представлены в таблицах 16 и 17.

Таблица 16 - Коэффициенты корреляции показателей эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса в системном и местном кровотоке и состояния микроциркуляции у больных II группы исследования до операции

Показатели	С/ М	ПМ	Э	Н	М	Д	С	ПШ	РКК
ГЦ	С	-0,63***	-0,17	0,23*	-0,36***	-0,03	-0,18	0,15	-0,04
	М	-0,49***	-0,18	0,28**	-0,38***	-0,09	-0,14	0,22*	-0,19
Окисленные ЛПНП	С	-0,56***	-0,16	0,29**	-0,30**	0,05	-0,09	0,35***	-0,06
	М	-0,52***	-0,09	0,22*	-0,29**	0,11	-0,00	0,35***	-0,07
sVCA	С	-0,57***	-0,13	0,15	-0,39***	0,10	-0,11	0,27**	-0,18
	М	-0,48***	-0,18	0,09	-0,36***	0,00	-0,22*	0,36***	-0,03
РАI-1	С	-0,32**	-0,05	0,12	-0,17	0,09	-0,04	0,20*	-0,04
	МК	-0,41***	-0,11	0,18	-0,16	0,09	-0,05	0,23*	0,00
t-PA	С	0,32***	0,01	-0,01	0,22*	-0,10	0,02	-0,27**	0,07
	М	0,19	-0,06	0,03	0,15	-0,13	-0,07	-0,15	0,09
Аннексин V	С	-0,17	-0,09	0,06	-0,20*	-0,07	-0,12	0,01	-0,11
	М	-0,47***	-0,17	0,18	-0,29**	-0,02	-0,17	0,11	-0,09
IgA	С	0,53***	0,19	-0,20*	0,33**	0,02	0,19	-0,12	0,11
	М	0,55***	0,09	-0,22*	0,50***	0,10	0,27**	-0,25*	0,29**
IgM	С	0,33**	0,00	-0,08	0,19	-0,04	-0,02	0,09	0,04
	М	0,41***	0,05	-0,07	0,32**	0,02	0,21*	-0,11	0,15
IgG	С	-0,32**	0,13	0,01	-0,23*	-0,04	-0,15	0,09	0,05
	М	-0,39***	-0,07	0,03	-0,16	0,09	-0,09	0,18	-0,01
ЦИК	С	-0,59***	-0,15	0,29**	-0,30**	-0,05	-0,18	0,28**	-0,15
	М	-0,61***	-0,19	0,26**	-0,35***	0,03	-0,16	0,23*	-0,19
ИЛ-6	С	-0,53***	-0,12	0,28**	-0,38***	-0,12	-0,15	0,24*	-0,12
	М	-0,53***	-0,15	0,26**	-0,27**	0,09	-0,04	0,24*	-0,17
ИЛ-1	С	-0,52***	-0,19	0,19	-0,20*	0,17	-0,03	0,28**	-0,16
	М	-0,52***	-0,21*	0,19	-0,19	0,14	-0,04	0,15	-0,05

Примечание - * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. С – системный кровоток, М – местный кровоток

Проведенный корреляционный анализ у больных II группы исследования позволил установить наличие обратной корреляционной взаимосвязи между ПМ и ГЦ, Окисленными ЛПНП, sVCAM-1, РАI-1 в системном кровотоке и ГЦ, Окисленными ЛПНП, sVCAM-1, РАI-1 и аннексином V местном кровотоке, а также маркерами иммунного статуса IgG, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1 как в системном, так и местном кровотоке.

Таблица 17 - Коэффициенты корреляции показателей эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса в системном и местном кровотоке и состояния микроциркуляции у больных II группы исследования после операции

Показатели	С / М	ПМ	Э	Н	М	Д	С	ПШ	РКК
ГЦ	С	-0,27**	-0,30**	0,22*	-0,37***	0,16	-0,00	0,10	-0,00
	М	-0,21*	-0,38***	0,23*	-0,41***	0,18	0,06	0,19	-0,11
Окисленные ЛПНП	С	0,09	-0,02	0,11	-0,38***	0,03	0,02	0,08	-0,13
	М	0,06	-0,03	0,04	-0,21*	0,07	0,04	0,08	-0,00
sVCAM	С	-0,47***	-0,44***	0,38***	-0,32**	0,45***	0,25*	0,35***	-0,23*
	М	-0,36***	-0,39***	0,32**	-0,28**	0,34***	0,25*	0,27**	-0,14
РАI-1	С	-0,26**	-0,36***	0,21*	-0,31**	0,20*	0,05	0,21*	-0,13
	М	-0,13	-0,32**	0,22*	-0,41***	0,21*	0,24*	0,11	-0,08
t-РА	С	0,47***	0,299**	-0,19	0,07	-0,21*	-0,21*	-0,21*	-0,04
	М	0,34***	0,39***	-0,26**	0,28**	-0,26**	-0,24*	-0,23*	0,15
Аннексин V	С	-0,31**	-0,29**	0,34***	-0,18	0,14	-0,03	0,26*	-0,06
	М	-0,29**	-0,28**	0,27**	-0,19	0,22*	0,02	0,23*	-0,04
IgA	С	0,32**	0,27**	-0,29**	0,19	-0,26**	-0,17	-0,29**	0,09
	М	0,30**	0,27**	-0,19	0,34***	-0,14	-0,19	-0,25*	0,14
IgM	С	0,15	0,25*	-0,09	0,38***	-0,01	0,06	-0,08	0,11
	М	0,27**	0,34***	-0,23*	0,34***	-0,14	-0,17	-0,21*	0,09
IgG	С	-0,19	-0,24*	0,05	-0,32**	-0,08	0,02	0,19	-0,03
	М	-0,09	-0,11	0,09	-0,36***	-0,09	-0,08	0,014	-0,06
ЦИК	С	-0,25*	-0,29**	0,35***	-0,25*	0,36***	0,05	0,32**	-0,26*
	М	0,04	0,04	-0,06	0,30**	0,05	-0,00	0,03	-0,03
ИЛ-6	С	-0,23*	-0,27**	0,33**	-0,39***	0,32**	0,08	0,34***	-0,20*
	М	-0,31**	-0,22*	0,25*	-0,33**	0,27**	-0,06	0,33***	-0,18
ИЛ-1	С	-0,43***	-0,34***	0,34***	-0,41***	0,27**	0,04	0,31**	-0,25*
	М	-0,57***	-0,35***	0,42***	-0,41***	0,39***	0,05	0,40***	-0,25*

Примечание - * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.СК – системный кровоток, МК – местный кровоток

В послеоперационном периоде данная взаимосвязь сохранялась между ПМ и ГЦ, sVCAM-1, РАI-1 и аннексином V, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1 в системном кровотоке, а в местном значимыми оставались взаимосвязи ПМ и ГЦ, sVCAM-1, аннексином V, ИЛ-6, ИЛ-1. Прямая корреляционная зависимость установлена до операции между ПМ и t-РА, IgA, IgM в системном и IgA, IgM в местном кровотоке. Такой

же направленности после операции установлена взаимосвязь в системном кровотоке с t-PA, IgA, в местном - с t-PA, IgA, IgM.

До операции отмечены только корреляционные взаимосвязи отрицательного характера амплитуды Э-ритма и ИЛ-1 в пораженной конечности, после операции - Э-ритма и ГЦ, sVCAM-1, PAI-1, аннексина V, IgG, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1 в системном и теми же маркерами эндотелиальной дисфункции и ИЛ-6, ИЛ-1 в местном кровотоке. Прямые послеоперационные корреляционные связи выявлены Э-ритма и t-PA, IgA, IgM в системном и в местном кровотоке.

Между амплитудой нейрогенного ритма установлена положительная дооперационная связь и ГЦ, окисленными ЛПНП, ЦИК, ИЛ-6 в системном и местном кровотоке, отрицательная дооперационная связь IgA на системном и местном уровнях. Положительная послеоперационная связь в системном кровотоке сохранялась с ГЦ, и приобрела значимость с sVCAM-1, PAI-1, аннексином V и IgA, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1, в местном кровотоке – с теми же маркерами эндотелиальной дисфункции, что и в системном кровотоке (ГЦ, sVCAM-1, PAI-1, аннексином V) и IgM, ИЛ-6, ИЛ-1.

Наиболее многочисленные взаимосвязи установлены между миогенным компонентом сосудистого тонуса (как и в I группе) до операции и маркерами эндотелиальной дисфункции, которая имела отрицательную направленность (ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, аннексином V) в системном и местном кровотоке и иммунным статусом в системном (IgG, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1) и местном кровотоке (ЦИК, ИЛ-1). В послеоперационном периоде сохранялся отрицательный характер связи с этими маркерами эндотелиального статуса как в системном, так и в местном кровотоке, за исключением аннексина V, который не имел значимой связи в послеоперационном периоде и показателями иммунного статуса в системном (IgG, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1) и аналогичными показателями в местном кровотоке. Положительная связь установлена до операции между амплитудой М-ритма и t-PA, IgA в системном кровотоке и IgA, IgM в местном; после операции - IgM в системном кровотоке и t-PA, IgA, IgM в местном кровотоке.

Корреляционных дооперационных взаимосвязей с амплитудой Д-ритма не выявлено. После операции установлена прямая ассоциация Д-ритма и sVCAM-1, PAI-1, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1 в системном кровотоке и sVCAM-1, PAI-1, аннексином V, ИЛ-6, ИЛ-1 в местном кровотоке; а отрицательная - t-PA в системном и местном кровотоке и IgA в системном кровотоке.

Амплитуда С-ритма до операции коррелировала только с данными в местном кровотоке - прямо IgM, а обратно - sVCAM-1. После операции положительная связь в системном кровотоке установлена с sVCAM-1, в местном с sVCAM-1 и PAI-1, отрицательная - с t-PA в системном и местном кровотоке.

Выявлены корреляционные связи до операции прямой направленности между ПШ и окисленными ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1 в системном кровотоке, и в местном кровотоке оказался значимым ГЦ наряду с окисленными ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, ЦИК, ИЛ-6, отрицательной направленности ПШ и t-PA в системном, IgA в местном кровотоке. После операции сохранялась положительная корреляция между ПШ и sVCAM-1, PAI-1 в системном кровотоке, а также установлена связь с аннексином V, а из иммунного статуса сохранили свою значимость в системном кровотоке ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1 (дооперационную), в местном кровотоке ПШ прямо коррелировал с sVCAM-1, аннексином V, ИЛ-6, ИЛ-1. После операции отрицательная корреляция установлена в системном кровотоке ПШ и t-PA, IgA, в местном - t-PA, IgA, IgM.

До операции установлена всего одна прямая корреляционная связь РКК и IgA в местном кровотоке. Однако после операции выявлены обратные корреляции РКК и sVCAM-1, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1 в системном кровотоке и ИЛ-1 в местном кровотоке.

Корреляционные взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса и состояния микроциркуляции у пациентов III группы исследования до и после операции представлены в таблицах 18 и 19.

Как видно из таблиц 18 и 19, проведенный корреляционный анализ у больных III группы исследования позволил установить наличие обратной корреляционной взаимосвязи между маркерами дисфункции эндотелия до

операции в системном (ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, аннексином V) и в местном (ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, аннексином V) кровотоке с показателем микроциркуляции (ПМ).

Таблица 18 - Коэффициенты корреляции показателей эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса в системном и местном кровотоке и состояния микроциркуляции у больных III группы исследования до операции

Показатели	С/ М	ПМ	Э	Н	М	Д	С	ПШ	РКК
ГЦ	С	-0,21*	-0,17	0,17	-0,08	0,19	0,23*	0,09	-0,14
	М	-0,37***	-0,28**	0,10	-0,23*	0,15	0,29**	0,22*	-0,17
Окисленные ЛПНП	С	-0,31**	-0,35***	0,25*	-0,08	0,17	0,24*	0,13	-0,13
	М	-0,33**	-0,32**	0,07	-0,14	0,14	0,18	0,17	-0,10
sVCA	С	-0,40***	-0,34**	0,05	-0,34**	0,06	0,28**	0,30**	-0,19
	М	-0,38***	-0,36***	0,18	-0,29**	0,03	0,30**	0,35***	-0,19
PAI-1	С	-0,36***	-0,38***	0,43***	-0,14	0,19	0,35***	0,41***	-0,21*
	М	-0,37***	-0,33**	0,33**	-0,14	0,17	0,34**	0,37***	-0,16
t-PA	С	0,37***	0,31**	-0,07	0,25*	-0,01	-0,23*	-0,18	0,16
	М	0,30**	0,27*	-0,10	0,20	-0,06	-0,21*	-0,23*	0,25*
Аннексин V	С	-0,45***	-0,39***	0,23*	-0,12	0,18	0,24*	0,13	-0,19
	М	-0,42***	-0,38***	0,11	-0,21*	0,06	0,18	0,19	-0,11
IgA	С	-0,29**	-0,20	-0,08	-0,19	0,05	0,09	0,18	-0,19
	М	-0,33**	-0,25*	0,19	-0,21*	0,14	0,28**	0,39***	-0,311**
IgM	С	-0,19	-0,19	-0,04	-0,07	0,07	0,13	0,06	-0,09
	М	-0,30**	-0,29**	0,15	-0,03	0,18	0,20	0,19	-0,15
IgG	С	-0,38***	-0,37***	0,20	-0,33**	0,11	0,24*	0,46***	-0,25*
	М	-0,23*	-0,26*	0,20	-0,28**	0,02	0,27**	0,39***	-0,18
ЦИК	С	-0,23*	-0,13	0,01	-0,16	0,13	0,22*	0,04	-0,17
	М	-0,38***	-0,23*	0,02	-0,27**	0,11	0,29**	0,16	-0,25*
ИЛ-6	С	-0,35***	-0,39***	0,09	-0,07	0,12	0,15	0,09	-0,16
	М	-0,39***	-0,34**	0,30**	-0,19	0,10	0,19	0,35***	-0,24*
ИЛ-1	С	-0,34**	-0,34**	0,10	-0,06	0,18	0,29**	0,13	-0,13
	М	-0,32**	-0,29**	0,04	-0,17	0,03	0,23*	0,25*	-0,16
Примечание - * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001. С – системный кровоток, М – местный кровоток									

Таблица 19 - Коэффициенты корреляции показателей эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса в системном и местном кровотоке и состояния микроциркуляции у больных III группы исследования после операции

Показатели	С / М	ПМ	Э	Н	М	Д	С	ПШ	РКК
ГЦ	С	-0,35***	-0,55***	0,40***	-0,38***	0,26*	0,41***	0,32**	-0,29**
	М	-0,43***	-0,61***	0,27**	-0,42***	0,22*	0,37***	0,34***	-0,22*
Окисленные ЛПНП	С	-0,43***	-0,60***	0,39***	-0,35***	0,31**	0,43***	0,26*	-0,24*
	М	-0,43***	-0,54***	0,33**	-0,31**	0,28**	0,39***	0,26*	- 0,30***
sVCA М	С	-0,45***	-0,46***	0,15	-0,44***	0,10	0,32**	0,36***	-0,28**
	М	-0,39***	-0,49***	0,27**	-0,39***	0,16	0,41***	0,38***	-0,25*
РАI-1	С	-0,44***	-0,65***	0,52***	-0,42***	0,39***	0,56***	0,40***	-0,27*
	М	-0,39***	-0,57***	0,33**	-0,29**	0,31**	0,38***	0,25*	-0,28**
t-РА	С	0,39***	0,45***	-0,31**	0,29**	-0,24*	- 0,42***	-0,29**	0,29**
	М	0,46***	0,51***	-0,30**	0,38***	- 0,34***	- 0,46***	-0,29**	0,26*
Аннексин V	С	-0,33**	-0,35***	0,05	-0,21*	0,21***	0,18	0,16	-0,12
	М	-0,39***	-0,38***	-0,01	-0,27**	0,14	0,20	0,27**	-0,06
IgA	С	-0,41***	-0,42***	0,08	-0,32**	0,04	0,21*	0,33**	-0,31**
	М	-0,38***	-0,46***	0,17	-0,24*	0,17	0,29**	0,25*	-0,29**
IgM	С	-0,37***	-0,53***	0,27**	-0,21*	0,20	0,28**	0,19	-0,24*
	М	-0,37***	-0,57***	0,38***	-0,11	0,30**	0,41***	0,24*	-0,31**
IgG	С	-0,13	-0,06	0,05	-0,15	-0,15	-0,03	0,19	-0,08
	М	-0,22*	-0,25*	0,07	-0,29**	-0,04	0,05	0,29**	-0,06
ЦИК	С	0,31**	0,36***	-0,19	0,24*	-0,09	-0,18	-0,25*	0,19
	М	-0,19	-0,25*	0,08	-0,11	0,08	0,16	0,14	-0,08
ИЛ-6	С	-0,41***	-0,48***	0,23*	-0,28**	0,21*	0,33**	0,19	-0,21
	М	-0,41***	-0,45***	0,19	-0,33**	0,16	0,32**	0,22*	-0,25*
ИЛ-1	С	-0,42***	-0,51***	0,31***	-0,26*	0,25*	0,39***	0,18	-0,22*
	М	-0,32**	-0,37***	0,12	-0,23*	0,15	0,24*	0,19	-0,17

Примечание - * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001. С – системный кровоток, М – местный кровоток

Данная взаимосвязь сохранялась после проведения ТБА со стентированием с теми же показателями в системном кровотоке и в местном, где помимо указанных показателей еще значимость в послеоперационном периоде имел РАI-

1. Аналогичной отрицательной направленности корреляционная взаимосвязь установлена между ПМ и показателями иммунного статуса: в системном кровотоке до операции (IgA, IgG, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1) и после операции (IgA, IgM, ИЛ-6, ИЛ-1) и местном кровотоке (IgA, IgM, IgG, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1) как до, так и после операции.

Прямая корреляционная зависимость установлена между ПМ и t-РА как исходно в системном и местном кровотоке, так и после операции. После операции выявлена положительная связь с ЦИК на системном уровне.

Между эндотелиальным ритмом установлена до операции отрицательная связь в системном кровотоке и окисленными ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, аннексином V, в местном наряду с этими же маркерами и ГЦ. После операции диагностирована отрицательная связь с ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, аннексином V в системном кровотоке и аналогичными маркерами в местном кровотоке. Маркеры иммунного статуса отрицательно коррелировали до операции с Э ритмом в системном кровотоке (IgG, ИЛ-6, ИЛ-1), а после операции - IgA, IgM, ИЛ-6, ИЛ-1 и местном кровотоке до операции (IgA, IgM, IgG, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1) и после (IgA, IgM, IgG, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1). Положительная корреляция установлена с t-РА системно и локально как до, так и после операции и с ЦИК в системном кровотоке после операции.

Установлена положительная дооперационная связь между амплитудой Н-ритма и окисленными ЛПНП, PAI-1, аннексином V в системном кровотоке и PAI-1, ИЛ-6 в местном кровотоке. В послеоперационном периоде наблюдалась положительная связь - ГЦ, окисленных ЛПНП, PAI-1, IgM, ИЛ-6, ИЛ-1 в системном кровотоке и ГЦ, окисленных ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, IgM в местном кровотоке; отрицательная - t-РА в системном и местном кровотоке.

Положительная дооперационная взаимосвязь с миогенным ритмом установлена только в отношении одного маркера – t-РА в системном кровотоке, отрицательная – с sVCAM-1, IgG в системном кровотоке, с ГЦ, sVCAM-1, аннексином V, IgA, IgG, ЦИК в местном кровотоке. После операции сохранялась такая же положительная направленность связи М-ритма и t-РА в системном и

локальном и ЦИК в системном кровотоке. Отрицательные корреляционные связи были несколько многочисленнее дооперационных, так, в системном и в местном кровотоке установлены корреляции со всеми маркерами эндотелиального статуса, кроме t-PA, который прямо коррелировал с М-ритмом, и с маркерами иммунного статуса в системном (IgA, IgM, ИЛ-6, ИЛ-1) и местном (IgA, IgG, ИЛ-6, ИЛ-1) кровотоке.

Не выявлено значимых дооперационных взаимосвязей Д-ритма и изучаемых маркеров. Однако после операции установлены корреляции между Д-ритмом и эндотелиальным статусом: отрицательные в системном (ГЦ, окисленными ЛПНП, PAI-1, аннексином V) и в местном (ГЦ, окисленными ЛПНП, PAI-1) кровотоке и положительные (t-PA в системном и местном кровотоке), а также отрицательные с иммунным статусом в системном (ИЛ-6, ИЛ-1) и местном (IgM) кровотоке. Такая корреляционная взаимосвязь в послеоперационном периоде, по всей видимости, свидетельствует о затруднении венозного оттока в ответ на восстановленное кровообращение.

Множественные корреляционные связи положительной направленности установлены между амплитудой С-ритма и маркерами в системном (ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, аннексином V, IgG, ЦИК, ИЛ-1) и в местном (ГЦ, sVCAM-1, PAI-1, IgA, IgG, ЦИК, ИЛ-1) кровотоке до операции и отрицательной направленности С-ритма и t-PA (в системном и местном кровотоке). В послеоперационном периоде сохранялись положительная связь с ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1 как в системном, так и местном кровотоке и отрицательная с t-PA (также в системном и местном кровотоке). Маркеры иммунного статуса после операции в системном и местном кровотоке (IgA, IgM, ИЛ-6, ИЛ-1) также положительно коррелировали с С-ритмом.

Выявлены прямые корреляционные связи до операции между ПШ и sVCAM-1, PAI-1, IgG в системном кровотоке и большее количество значимых корреляционных связей (ГЦ, sVCAM-1, PAI-1, IgA, IgG, ИЛ-6, ИЛ-1) в местном кровотоке в т.ч. и ГЦ, что свидетельствует о его участии в расстройствах микроциркуляции. После операции сохранялась положительная корреляция ГЦ в

системном кровотоке, окисленных ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, а из иммунного статуса значим был только IgA, а в местном кровотоке – ГЦ, окисленных ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, аннексина V, IgA, IgM, IgG, ИЛ-6.

Отрицательные корреляции установлены между ПШ и t-РА в местном кровотоке до операции, а после операции между ПШ и t-РА в местном и в системном кровотоке, ПШ и ЦИК в системном кровотоке.

РКК до операции обратно коррелировал с PAI-1, IgG в системном кровотоке и с IgA, ЦИК, ИЛ-6 в местном кровотоке, а прямо - с t-РА в местном кровотоке. В послеоперационном периоде значимо отрицательно коррелировали РКК и маркеры эндотелиальной дисфункции в системном и в местном кровотоке (ГЦ, окисленные ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1) и иммунного статуса в системном (IgA, IgM, ИЛ-1) и в местном (IgA, IgM, ИЛ-6) кровотоке. Прямые корреляции в послеоперационном периоде установлены между РКК и t-РА в системном и в местном кровотоке.

Таким образом, резюмируя полученные результаты корреляционного анализа показателей эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса у пациентов ОААНК и показателей системы микроциркуляции тканей нижних конечностей, необходимо отметить, что эндотелиальная дисфункция и иммунный дисбаланс приводят к угнетению регуляторных микроциркуляторных механизмов, о чем свидетельствует наблюдаемое большое количество разнонаправленных корреляционных взаимосвязей между изученными показателями. В ходе исследования доказано, что изменения во всех группах исследования носят схожий характер, который сохраняется и после проведения реконструктивно-восстановительных операций. При этом направление связи не отличалось в системном и местном кровотоке. Наличие значимых корреляционных взаимосвязей с маркерами местного кровотока и большее количество этих взаимосвязей подтверждает значимость этих влияний, реализуемых именно в пораженной конечности.

Анализ корреляционных связей у обследованных пациентов выявил взаимосвязи обратной направленности между ПМ и маркерами эндотелиальной

дисфункции (ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, PAI-1, аннексином V) как системного, так и местного кровотока, которые сохраняли свою значимость в послеоперационном периоде.

Была установлена тесная корреляционная связь уровня маркеров эндотелиального и иммунного статуса и показателей ЛДФ-граммы, отражающих деятельность активных и пассивных механизмов регуляции микроциркуляторного кровотока.

Проведенный корреляционный анализ до операции установил прямую корреляцию Э-ритма и маркеров эндотелиальной дисфункции в I группе (ГЦ и sVCAM-1 в системном и ГЦ, окисленных ЛПНП, sVCAM-1 в местном кровотоке) и отрицательную корреляцию Э-ритма и маркеров - окисленных ЛПНП, PAI-1, аннексина V, IgG, ИЛ-6, ИЛ-1 в системном кровотоке и ГЦ, sVCAM-1, PAI-1, аннексина V, IgA, IgG, ЦИК, ИЛ-6, ИЛ-1 в местном кровотоке пациентов и положительную с t-РА как в системном, так и в местном кровотоке у пациентов III группы исследования, а также отсутствие дооперационных корреляционных связей с маркерами эндотелиальной дисфункции как в системном, так и местном кровотоке и обратную корреляцию только с ИЛ-1 в пораженной конечности у пациентов II группы исследования, позволяют судить о выраженности эндотелиальной дисфункции в каждой группе. После реконструктивно-восстановительных операций установлена положительная корреляция только с t-РА в системном кровотоке в I, II, III группах и местном кровотоке во II и III группах и большое количество отрицательных взаимосвязей между концентрацией маркеров эндотелиального статуса и Э-ритма, что свидетельствует о эндотелиальной дисфункции в послеоперационном периоде и негативном влиянии маркеров. Выявленные ассоциации и с иммунным статусом также подтверждают участие последнего в формировании микроциркуляторных нарушений.

Проведенное исследование показало наличие прямых корреляционных связей маркеров эндотелиального статуса и амплитуды нейрогенного ритма и обратных связей маркеров эндотелиального статуса и амплитуды миогенного

ритма. Отмеченное, возможно, объясняется способностью маркеров эндотелиальной дисфункции участвовать в регуляции сосудистого тонуса за счет гуморальных механизмов, способствуя активации эндотелия и тем самым способствуя синтезу эндотелием различных вазоактивных веществ, способных снижать NO как главного вазодилатора и приводить к сужению просвета артериол с нарушением притока крови в микроциркуляторное русло и шунтированию крови через артериоло-венулярные анастомозы, что подтверждалось наличием значимых корреляционных взаимосвязей прямой направленности маркеров и ПШ. Вместе с тем природа эндотелиальных, иммунных и микроциркуляторных взаимодействий гораздо сложнее, чем такое логическое объяснение.

Корреляции маркеров эндотелиальной дисфункции и дыхательного, сердечного ритмов также подчеркивают участие влияния изучаемых маркеров на пассивные механизмы модуляции микроциркуляторного кровотока.

Наличие положительных корреляционных взаимосвязей исходно до операции между дыхательным ритмом и маркерами эндотелиального статуса в I группе исследования как в системном, так и местном кровотоке, и отсутствие данных взаимосвязей до операции у пациентов II и III групп исследования позволяет считать, что у пациентов I группы исходно установлено нарушение в системе оттока и признаки застоя крови на уровне венулярного отдела микроциркуляторного русла. Амплитуда дыхательного ритма свидетельствует о вкладе в общую спектральную мощность сигнала составляющей, отраженной от эритроцитов венулярного отдела микроциркуляторного русла и увеличение расценивается как признак застойных явлений на посткапиллярном уровне микроциркуляторного русла, поскольку, по мнению А.И. Крупаткина, диагностическое значение дыхательной волны заключается в ее связи с венулярным звеном в условиях естественного дыхания, а увеличение амплитуды дыхательной волны указывает на снижение микроциркуляторного давления и/или ухудшение венозного оттока [114, 116], хотя напрямую и не отражает кровотоков венозных отделов капилляров и венул, а обусловлена его дыхательной

модуляцией. Кардиальные и дыхательные осцилляции связаны с распределением перфузии и давления вне капилляров в более крупных сосудах (артериолах, венах).

Интересные послеоперационные корреляции обратной направленности дыхательного ритма и маркеров t-РА как в системном, так и местном кровотоке во всех группах исследования и прямой направленности с остальными изучаемыми маркерами эндотелиальной дисфункции также как в системном, так и местном кровотоке подчеркивает усиление активации эндотелиальной дисфункции в послеоперационном периоде после восстановления кровотока на фоне перфузии, что может приводить к гиперкоагуляции и затруднению венозного оттока в послеоперационном периоде.

Наличие корреляций сердечного ритма и маркеров эндотелиальной дисфункции прямой направленности в I группе до операции в системном кровотоке и практически полное отсутствие (только между аннексином V в системном кровотоке) после операции отмечалось, на наш взгляд, в связи с тем, что исходно преобладали пассивные механизмы над активными. По данным литературы, амплитуда кардиальных (или пульсовых) колебаний в капиллярах низкая и не является гемодинамически значимой, так как доминирующие осцилляции кровотока в капиллярах связаны с миогенными частотами, а ее увеличение может отмечаться при снижении эластичности сосудистой стенки [114, 413]. Наибольшее количество корреляционных взаимосвязей сердечного ритма и эндотелиального статуса выявлено в III группе: отрицательных с t-РА и положительных с остальными маркерами в системном и местном кровотоке как до, так и после операции. Вместе с тем, по данным А.И. Крупаткина, диагностическое значение пульсовой волны (диапазон - 0,8-1,6 Гц): увеличение амплитуды кардиального ритма на фоне повышенных или нормальных величин показателя микроциркуляции свидетельствует об увеличении притока в микроциркуляторное русло артериальной крови.

4.7 Морфологические изменения артериальной стенки и сосудистых анастомозов до выполнения реконструктивных вмешательств и при развитии стеноза зоны реконструкции

Состояние сосудистой стенки в зоне наложения анастомоза при первичной реконструктивной операции

Исследование гистологических препаратов, полученных при обработке биопсийного материала показало, что на момент выполнения первичной операции существенных отличий между состоянием артериальной стенки исследуемых магистральных кровеносных сосудов нет. Общая картина соответствует общепринятым представлениям о морфологии облитерирующего атеросклероза. Во всех случаях нами обнаружено существенное сужение диаметра сосуда за счет отложения тромботических масс различной давности образования и деформации стенок (Рисунок 38, 39).



Тромботические массы

Рисунок 38 - Сужение просвета бедренной артерии за счет тромботических масс различной давности. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X100.

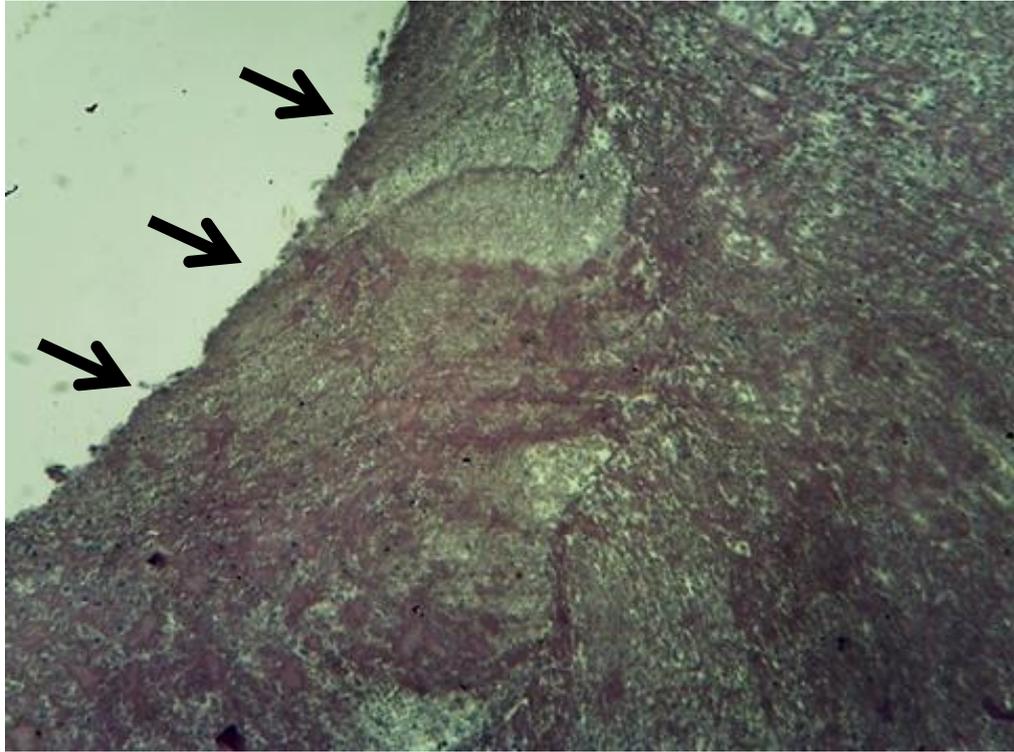
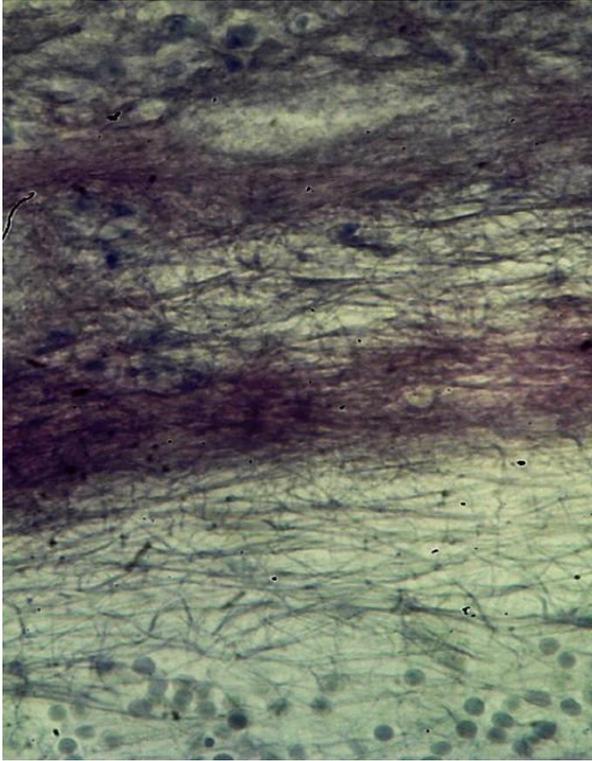


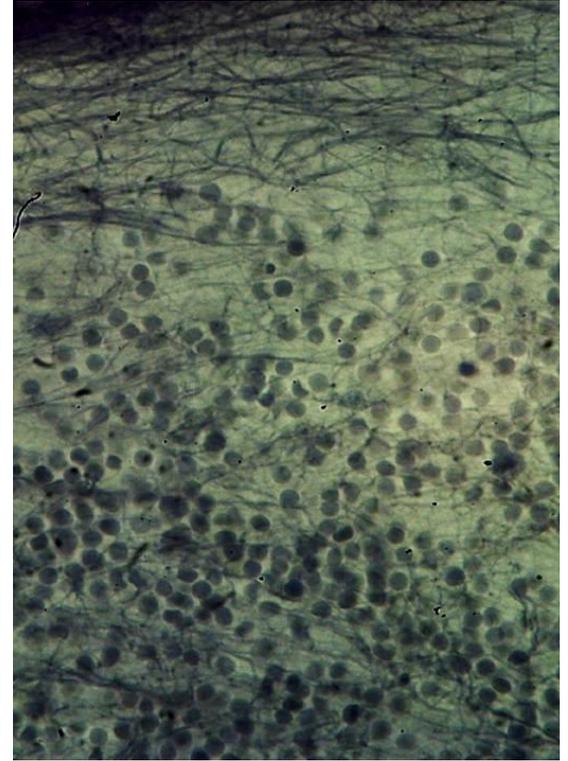
Рисунок 39 - «Старые» тромботические массы в аорте с явлениями фибриноидного некроза. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X100. Эндотелиальная выстилка отсутствует (указано стрелками).

«Свежие» тромбы представляют собой сеть фибриновых волокон пристеночной локализации (Рисунок 40 А), проникающие в субэндотелиальный слой при отсутствии или частичном отсутствии эндотелиальной выстилки и фиксированные в ячейках этой сети эритроциты (рисунок 40 Б). Средняя оболочка артерий фиброзно изменена. В участках субэндотелиального слоя, а также в участках *tunica media*, замещенными соединительнотканными элементами обнаруживаются кровеносные сосуды микроциркуляторного русла.

Встречаются участки лимфо-гистиоцитарной инфильтрации, а также гигантские клетки инородных тел. Последние, как правило, встречаются вокруг участков обызвествления сосудистой стенки и вокруг участков фиброзной трансформации.



А



Б

Рисунок 40 - Формирование «относительно свежего» тромба в фиброзно-измененной стенке подколенной артерии. Окраска гематоксилин-эозином. А) Ув. X100; Б) Ув. X200

Таким образом, во всех образцах сосудистой стенки, взятых в месте наложения проксимального и дистального областях сосудистых анастомозов во время выполнения первичной реконструктивной операции, обнаружены фиброзные изменения в адвентициальной и средней оболочках, проявляющиеся участками обызвествления, фиброзного перерождения с признаками воспаления в виде лимфо-гистиоцитарной инфильтрации и в подавляющем большинстве случаев (Таблица 20) признаками пристеночного тромбообразования различной давности, приводящего к изменению формы и площади просвета магистрального сосуда.

Таблица 20 - Частота морфологических признаков поражения сосудистой стенки в зоне наложения анастомозов при первичной реконструктивной операции

Локализация	Стенка артерии в зоне формирования проксимального анастомоза						Стенка артерии в зоне формирования дистального анастомоза					
	К-во наблюдений	Неравномерная толщина стенки сосуда по периметру	Очаги фиброза в средней оболочке	Пристеночные тромбы различной давности	Очаги десквамации эндотелия	Признаки аневризм	К-во наблюдений	Неравномерная толщина стенки сосуда по периметру	Очаги фиброза в средней оболочке	Пристеночные тромбы различной давности	Очаги десквамации эндотелия	Признаки аневризм
Аорта	48	36	15	18	7	-	-	-	-	-	-	-
Общая бедренная артерия	34	22	27	21	12	4	33	24	13	6	4	-
Поверхностная бедренная артерия	8	7	3	2	4	1	4	4	1	1	1	-
Подколенная артерия	-	-	-	-	-	-	26	15	8	3	2	-
Всего	90	65	45	41	23	5	63	43	22	10	7	-

Состояние сосудистой стенки в зоне анастомозов при развитии стенотических осложнений

Гистологическое исследование биопсийного и аутопсийного материала, взятых при развитии стенотических окклюзий анастомозов, показало, что окклюзия сосудистого шунта и, соответственно, особенности реакции тканей сосудистой стенки и её окружения в зоне операции тесно связаны с биомеханическими характеристиками материала сосудистого протеза и особенностями гемодинамики в зоне анастомоза (проксимальный или дистальный отдел).

Так, вокруг ПТФЭ-протеза отмечается быстрое формирование соединительнотканной капсулы на наружной поверхности протеза, по своему строению напоминающей адвентициальную оболочку (Рисунок 41).

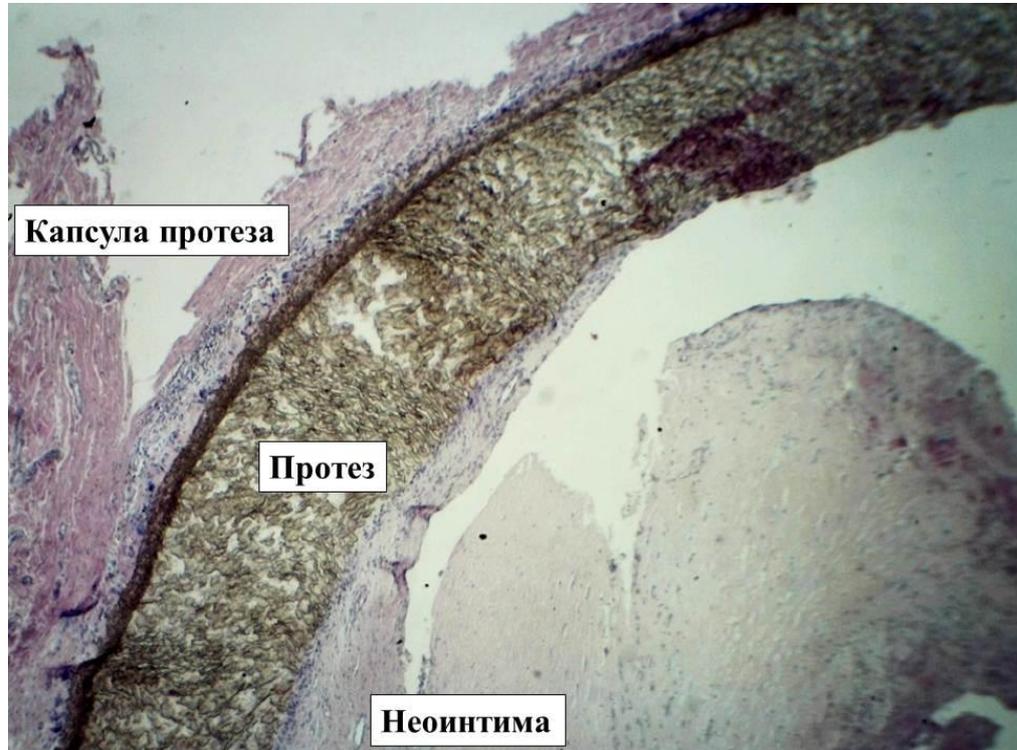


Рисунок 41 – Соединительнотканная капсула и неоинтима на поверхностях сосудистого протеза в области проксимального анастомоза бедренно-подколенного шунта через 11 месяцев после операции. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X100.

На внутренней поверхности протеза за счет пролиферации фибробластов, проникающих сюда из капсулы через поры протеза (Рисунок 42), а также в зоне анастомоза формируется неоинтима. Последняя является аналогом субэндотелиального слоя и представляет собой слой волокнистой соединительной ткани, пронизанной сосудами микроциркуляторного русла (капиллярами, посткапиллярными венулами). К сожалению, нам не удалось выявить источник кровоснабжения неоинтимы. Можно предполагать, что приносящие сосуды проникают сюда из наружной соединительнотканной капсулы через поры

протеза. Возможно они являются продолжением сосудистой сети субэндотелиального слоя прилежащих участков артерии.

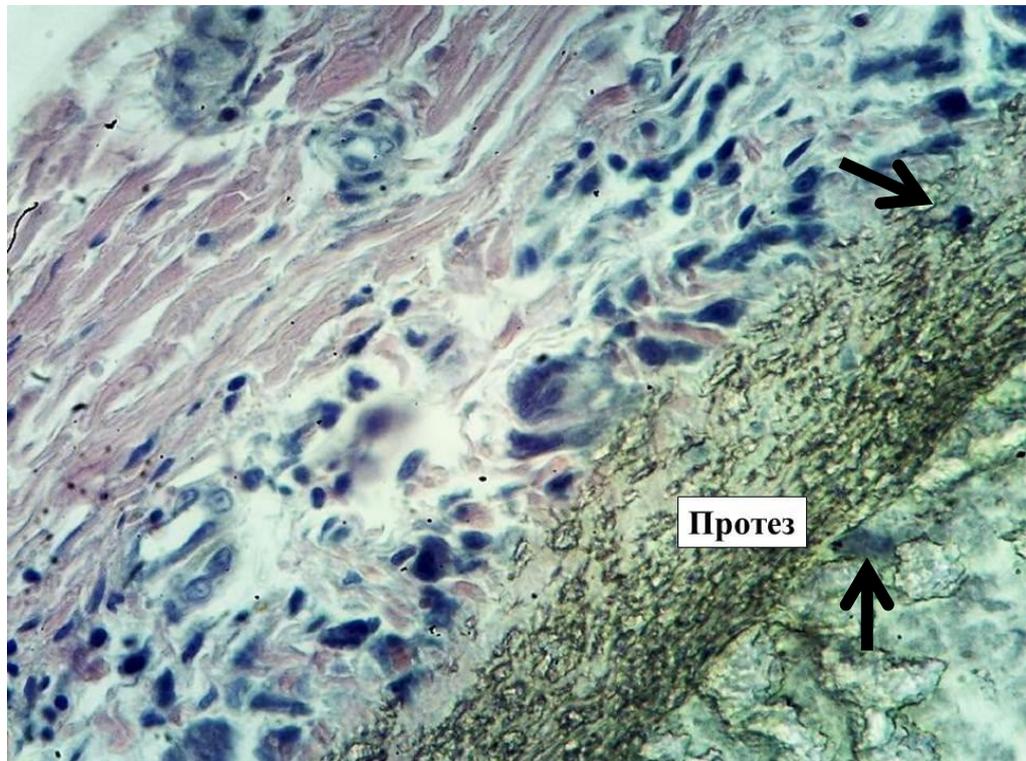


Рисунок 42 - Миграция фибробластов из наружного слоя перипротезной капсулы в поры синтетического протеза. Ядра фибробластов в толще материала протеза указаны стрелками. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X200.

Самый наружный слой неоинтимы, непосредственно лежащий на поверхности протеза, представляет собой скопление фибробластов различной степени зрелости. Ядра фибробластов отчетливо различаются в порах внутренней (Рисунок 44) и наружной поверхностей протеза (Рисунок 43).

Степень зрелости фибробластов неоинтимы в направлении эндотелия убывает (рисунок 44). Здесь же обнаруживаются представители других клеточных дифференгов, типичных для волокнистых соединительных тканей, а именно: лимфоциты, гранулоциты, моноциты и макрофаги

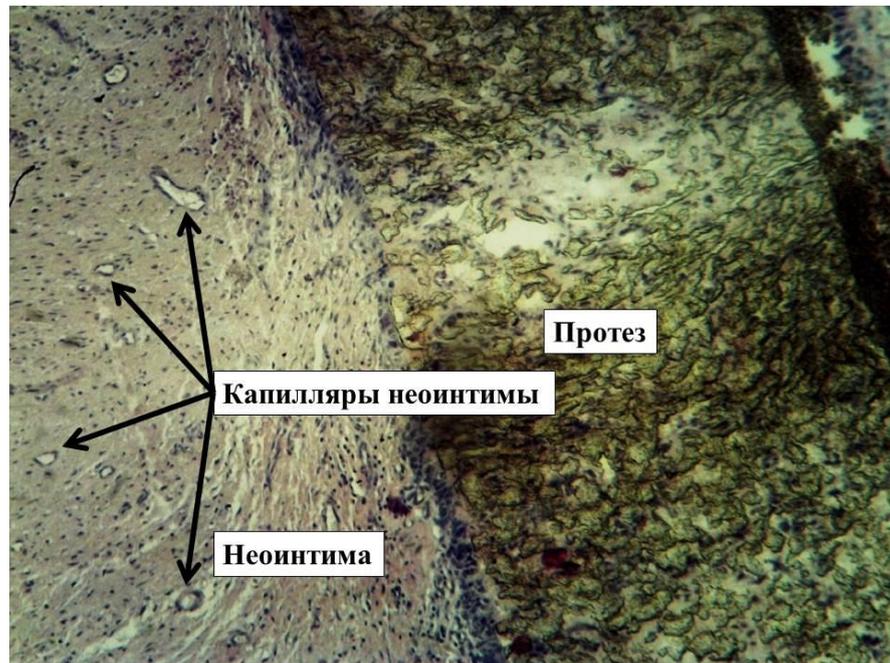


Рисунок 43 - Соединительнотканная капсула и неоинтима в зоне проксимального анастомоза бедренно-подколенного шунта через 7 месяцев после операции. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X200.



Рисунок 44 - Увеличенный фрагмент рисунка 43. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X400.

Следует отметить, что реакция тканей на имплантацию синтетического протеза различна на его поверхностях. Если на внутренней поверхности происходит гиперплазия рыхлой волокнистой соединительной ткани с признаками её организации в направлении изнутри-кнаружи, то на наружной поверхности происходит формирование гигантских клеток инородных тел (Рисунок 45). Плотность гигантских клеток инородных тел максимальна в участках шунта с максимальной толщиной неоинтимы вследствие её гиперплазии.



Рисунок 45 - Формирование соединительнотканной капсулы на наружной поверхности сосудистого протеза (ПТФЭ) в области проксимального анастомоза бедренно-подколенного шунта через 6 месяцев после операции. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X400. Образование гигантских клеток инородных тел (обозначены на фотографии).

Детальный анализ препаратов дистальных анастомозов сосудистых шунтов показал, что в сравнении с проксимальными анастомозами здесь значительно более выражена гиперплазия неоинтимы за счет пролиферации соединительнотканной компоненты. Это проявляется большей базофилией

молодых коллагеновых волокон по сравнению со зрелыми (Рисунок 46), меньшей плотностью капиллярного русла. При этом степень инфильтрации этого слоя неоинтимы лимфоцитами и гистиоцитами одинакова.

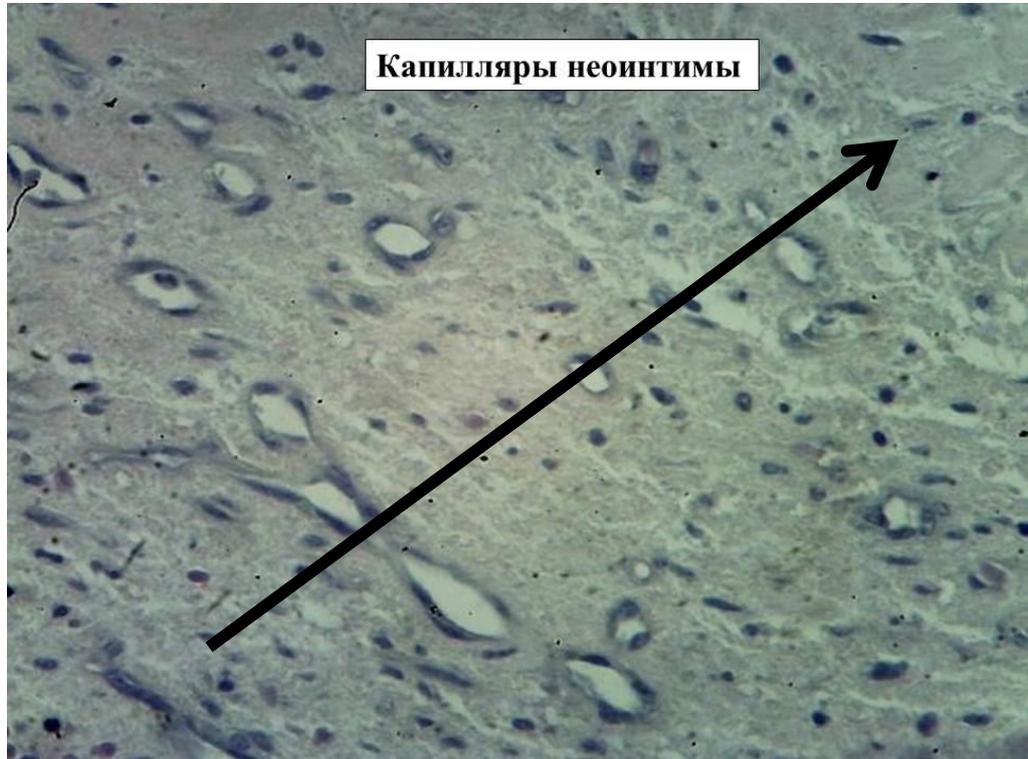


Рисунок 46 - Неоинтима через 6 месяцев после операции в области дистального анастомоза бедренно-подколенного шунта. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. X400. Неравномерная зрелость коллагеновых волокон неоинтимы вследствие продолжающейся гиперплазии. Градиент зрелости указан стрелкой (от зрелых волокон к молодым).

Необходимо отметить, что, как и в случае данных, полученных на первом этапе исследования, гиперплазия неоинтимы оказывается также максимально выраженной в области дистального анастомоза (Таблица 21).

Таблица 21 - Распределение морфологических признаков стеноза дистального и проксимального анастомозов

Аорто-бедренное шунтирование				
	после повторных операций		на аутопсии	
	проксимальные анастомозы	дистальные анастомозы	проксимальные анастомозы	дистальные анастомозы
Количество наблюдений	-	10	-	-
Многослойная неоинтима	-	7	-	-
Сосуды микроциркуляторного русла в неоинтимае	-	7	-	-
Асимметрия толщины неоинтимы по периметру анастомоза	-	6	-	-
Фибробласты в толще протеза	-	9	-	-
Гигантские клетки инородных тел в поле зрения	-	1-2	-	-
Бедренно-подколенное шунтирование				
	После повторных операций		На аутопсии	
	проксимальные анастомозы	дистальные анастомозы	проксимальные анастомозы	дистальные анастомозы
Количество наблюдений	3	11	2	10
Многослойная неоинтима	3	10	2	8
Сосуды микроциркуляторного русла в неоинтимае	3	10	2	8
Асимметрия толщины неоинтимы по периметру анастомоза	3	10	1	7
Фибробласты в толще протеза	3	9	2	8
Гигантские клетки инородных тел в поле зрения	1-3	1-2	1-2	1-2

Таким образом, анализируя характер морфологических изменений при развитии стенотических окклюзий зоны анастомозов, можно заключить, что выполнение реконструктивных операций на магистральных артериях с применением в качестве трансплантата синтетических протезов приводит к инициации воспалительной реакции в зоне артериальной реконструкции, которая протекает наиболее интенсивно в области анастомозов. Сама операция инициирует пролиферацию клеток-резидентов (фибробластов и гладких миоцитов) в окружающих протез и артерию тканях. Вследствие этого начинается миграция фибробластов из развивающейся перипротезной капсулы через поры и ячейки стенки протеза в просвет сосуда, где эти клеточные элементы образуют субэндотелиальный слой неоинтимы. Формирование её завершается по мере заселения её поверхности эндотелиоцитами. Вместе с тем воспалительная реакция

поддерживается в состоянии перехода от экссудации к пролиферации вследствие стимулирующего и повреждающего воздействия на клеточные и волокнистые элементы неоинтимы и перипротезной капсулы. Дополнительным стимулом воспалительной реакции является образование гигантских клеток инородных тел. Факт непрерывной стимуляции асептического воспаления в зоне анастомозов подтверждается выраженной послойной организацией неоинтимы с увеличением функционирования трансплантата на протяжении года и более. Такая стимуляция пролиферации клеток приводит в конечном итоге к гиперплазии неоинтимы, которая в наибольшей степени выражена в дистальном анастомозе сосудистых шунтов.

4.8 Разработка диагностического алгоритма развития стенотической окклюзии зоны реконструкции после операций на брюшной аорте и артериях нижних конечностей

Нами прослежено течение отдаленного послеоперационного периода у 210 пациентов (63,6%) из 330 прооперированных. Отрицательные исходы [91] с развитием стенотической окклюзии зоны артериальной реконструкции отмечены в 44,3% случаев (93 пациента), положительные исходы (без развития стенотической окклюзии зоны артериальной реконструкции) зафиксированы в 55,7% наблюдений (117 пациентов).

Количество прослеженных отдалённых результатов в зависимости от вида артериальных реконструктивно-восстановительных операций представлено в таблице 22.

Таблица 22 - Отдаленные результаты реконструктивных операций

Группы исследования	Всего	Отдаленные результаты					
		всего		отрицательные		положительные	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	140	82	58,6	61	74,4	21	25,6
II	97	62	63,9	22	35,5	40	64,5
III	93	66	70,9	10	15,1	56	84,9
Всего	330	210	63,6	93	44,3	117	55,7

Как видно из таблицы 22, анализ отдаленных результатов операций показал, что наибольшее количество отрицательных исходов наблюдалось в I группе исследования при поражении бедренно-подколенного сегмента, которым было выполнено БПШ. Так количество стенотических окклюзий в I группе составило 74,4% (61 пациент). Данное осложнение во II группе встречалось в 35,5%, в III группе в 15,1% случаев.

На рисунках 47 и 48 представлены отрицательные и положительные отдаленные результаты в зависимости от вида артериальных реконструктивно-



Рисунок 47 - Отрицательные результаты артериальных реконструкций



Рисунок 48 - Положительные результаты артериальных реконструкций восстановительных операций.

Как видно из рисунка 47, наиболее количество стенотических окклюзий встречалось после выполнения БПШ, что составило 65,6% от общего числа всех

выявленных стенозов зоны артериальной реконструкции. Проведение ТБА со стентированием подвздошного сегмента было наиболее благоприятным с позиции развития стеноза, так, количество отрицательных исходов в III группе зафиксировано в 10,7% случаев (10 пациентов) (Рисунок 49).

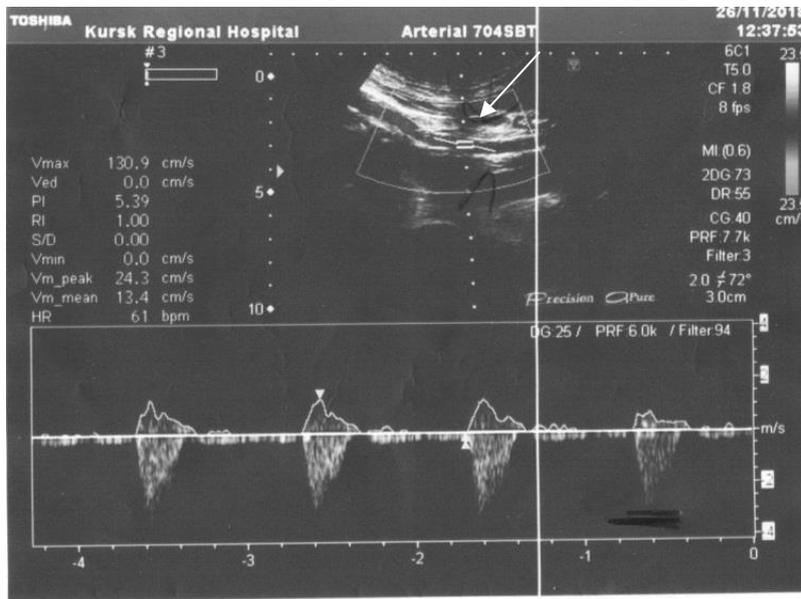


Рисунок 49 - Стеноз в зоне стента (стрелка) через 6 месяцев после ТБА и стентирования подвздошного сегмента.

Результаты реконструкций аорто-подвздошного сегмента (II и III группы исследования) в отдалённом периоде более удовлетворительные, по сравнению с реконструкцией бедренно-подколенного сегмента. Вместе с тем при проведении эндоваскулярной коррекции аорто-подвздошного сегмента получены лучшие результаты по сравнению с открытыми, классическими, артериальными реконструктивными операциями: так, количество положительных исходов составило 56 случаев (47,9%) в III группе против 40 (34,2%) во II группе исследования из 117 пациентов, количество отрицательных результатов - в 2,2 раза меньше (10 пациентов (10,7%) против 22 (23,7%) из 93 пациентов).

Для выявления предикторов возникновения стенотической окклюзии зоны артериальной реконструкции после реконструктивных и восстановительных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей в

послеоперационном периоде нами был проведен логистический регрессионный анализ, в который были включены 210 пациентов с уточненным результатом послеоперационного периода через 1 год наблюдения.

Учитывая данные литературы, выбор параметров для определения прогноза развития стенотических осложнений неоднозначен, а порой и противоречив ввиду различной диагностической ценности маркеров. Поскольку эндотелиальной дисфункции в последнее время уделяется особое значение в прогнозе развития стеноза зоны артериальной реконструкции, прогностическую модель решено дополнить данными, отражающими функциональную активность эндотелия в дооперационном и послеоперационном периодах с учетом особенностей состояния местного и системного кровотока.

Значительную роль в прогнозе атеросклероза, как и результатов реконструктивно-восстановительных операций на магистральных артериях нижних конечностей играет оценка состояния микроциркуляции [44, 259]. Ввиду вышеизложенного в прогностическую модель были включены данные состояния микроциркуляции тканей нижних конечностей в до- и послеоперационном периодах.

Исследование иммунного статуса у пациентов облитерирующим атеросклерозом и динамика послеоперационного изменения иммунного статуса в разных группах носила разнонаправленный характер, что определило необходимость разработки диагностического алгоритма развития стенотической окклюзии зоны реконструкции после операций на брюшной аорте и артериях нижних конечностей для каждой группы в зависимости от типа реваскуляризирующих операций.

Поскольку окклюзии шунта и стента являлись конечной точкой исследования, анализ групп операций проводили отдельно по одинаковым типам вмешательств.

В ходе логистического регрессионного анализа в I группе исследования установлено, что факторы, ассоциированные с развитием стенотической окклюзии зоны сосудистого анастомоза при выполнении БПШ, следующие:

$$z = -0,757x_1 + 4,061x_2 + 3,228x_3 - 0,423x_4 + 0,041x_5 - 0,014x_6 + 17,799x_7 + 32,086,$$

где x_1 – возраст пациента, x_2 – уровень холестерина ЛПВП до операции (ммоль/л), x_3 – уровень холестерина ЛПНП до операции (ммоль/л), x_4 – уровень окисленных ЛПНП в системном кровотоке после операции (МЕд/л), x_5 – уровень sVCAM-1 в системном кровотоке до операции (нг/мл), x_6 – РКК до операции (%), x_7 – ПШ – показатель шунтирования базального кровотока после операции (отн.ед.).

Операционные характеристики модели прогнозирования развития стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции в I группе исследования представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Операционные характеристики модели прогнозирования развития стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции в I группе исследования

Показатель	
Единиц наблюдения (N)	82
Истинноположительный (TP) результат, чел.	60
Ложноположительный (FP) результат, чел.	1
Истинноотрицательный (TN) результат, чел.	20
Ложноотрицательный (FN) результат, чел.	1
Чувствительность (Se), %	98,4
Специфичность (Sp), %	95,2
Точность (Ac), %	97,6
Прогностическая ценность положительного результата (PPV), %	98,4
Прогностическая ценность отрицательного результата (NPV), %	95,2
Доля ложноотрицательных результатов (FNR), %	1,6
Доля ложноположительных результатов (FPR), %	4,7
Показатель $F1$	98,36
Коэффициент корреляции Matthews (MCC)	0,93

Для создаваемой модели R-квадрат Кокса и Снелла составил 0,603, R-квадрат Нэйджелкерка - 0,887.

Данные логистического регрессионного анализа во II группе исследования позволили установить, что статистически значимо проявили себя как факторы, ассоциированные с развитием стеноза сосудистого анастомоза, следующие показатели:

$$z = -2,288x_1 + 4,07x_2 - 13,33,$$

где x_1 – уровень t-РА в системном кровотоке после операции (нг/мл), x_2 – уровень ИЛ-1 в системном кровотоке до операции (пг/мл).

Операционные характеристики модели прогнозирования развития стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции во II группе исследования представлены в таблице 24.

Таблица 24 - Операционные характеристики модели прогнозирования развития стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции во II группе исследования

Показатель	
Единиц наблюдения (N)	62
Истинноположительный (TP) результат, чел.	21
Ложноположительный (FP) результат, чел.	1
Истинноотрицательный (TN) результат, чел.	39
Ложноотрицательный (FN) результат, чел.	1
Чувствительность (Se), %	95,45
Специфичность (Sp), %	97,5
Точность (Ac), %	96,77
Прогностическая ценность положительного результата (PPV), %	95,4
Прогностическая ценность отрицательного результата (NPV), %	97,5
Доля ложноотрицательных результатов (FNR), %	4,5
Доля ложноположительных результатов (FPR), %	2,5
Показатель FI	95,45
Коэффициент корреляции Matthews (MCC)	0,93

Для создаваемой модели R-квадрат Кокса и Снелла составил 0,66, R-квадрат Нэйджелкерка 0,907.

Для III группы исследования данные логистического регрессионного анализа позволили установить, что факторы, которые могут рассматриваться в качестве предикторов развития стенотической окклюзии зоны оперативного вмешательства (в зоне стентирования), представлены в следующем уравнении:

$$z = -37,404x_1 - 1,193x_2 + 0,014x_3 - 0,097x_4 + 147,389,$$

где x_1 - ЛПИ до операции, x_2 - уровень АТ III до операции (%), x_3 - уровень РАІ-1 в системном кровотоке до операции (нг/мл), x_4 - РКК после операции (%).

Операционные характеристики модели прогнозирования развития стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции в III группе исследования представлены в таблице 25.

Таблица 25 - Операционные характеристики модели прогнозирования развития стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции в III группе исследования

Показатель	
Единиц наблюдения (N)	66
Истинноположительный (TP) результат, чел.	9
Ложноположительный (FP) результат, чел.	2
Истинноотрицательный (TN) результат, чел.	54
Ложноотрицательный (FN) результат, чел.	1
Чувствительность (Se), %	90
Специфичность (Sp), %	96,4
Точность (Ac), %	95,45
Прогностическая ценность положительного результата (PPV), %	81,8
Прогностическая ценность отрицательного результата (NPV), %	98,2
Доля ложноотрицательных результатов (FNR), %	10
Доля ложноположительных результатов (FPR), %	3,6
Показатель $F1$	85,7
Коэффициент корреляции Matthews (MCC)	0,83

Для создаваемой модели R-квадрат Кокса и Снелла составил 0,523, R-квадрат Нэйджелкерка 0,913.

Таким образом, разработанный алгоритм прогнозирования риска развития стенотической окклюзии зоны артериальной реконструкции с учетом состояния эндотелиальной функции, иммунного статуса, состояния микроциркуляции тканей в дооперационном и послеоперационном периодах показал высокий процент специфичности для I группы 95,2%, для II-ой - 97,5% и для III-ей - 96,4% и чувствительности 98,4%, 95,45% и 90% для I, II и III групп соответственно.

Таким образом, использование в диагностическом алгоритме, наряду с данными, общепринятыми в стандартной клинической практике - макрогемодинамики, липидного спектра, гемореологии, маркеров функционального состояния эндотелия, иммунного статуса с учетом состояния местного кровотока, состояния микроциркуляции и механизмов регуляции микрокровоотока тканей нижних конечностей дает возможность более точного выявления больных с повышенным риском развития стенотической окклюзии зоны артериальной реконструкции с целью проведения персонафицированной коррекции, оптимальной тактики ведения пациентов, выделения групп повышенного риска, что позволит улучшить результаты реконструктивно-восстановительных операций.

Таким образом, использование диагностического алгоритма открывает возможности для проведения персонафицированной коррекции у пациентов ОААНК и профилактики развития стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции в послеоперационном периоде.

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что, воздействуя на ЛПВП и ЛПНП до операции, окисленные ЛПНП в системном кровотоке после операции, sVCAM-1 в системном кровотоке до операции и показатели микроциркуляции (РКК до операции и ПШ базального кровотока после операции) позволит уменьшить количество стенотических окклюзий в отдаленном периоде после реконструктивных операций БПШ. Воздействие на уровень t-РА в системном кровотоке после операции и уровень ИЛ-1 в системном

кровоотоке до операции позволит уменьшить количество стенотических окклюзий в отдаленном периоде после АБШ.

Воздействуя на модифицируемые факторы при восстановительных вмешательствах в объеме ТБА со стентированием подвздошных артерий: уровень АТ III до операции, РАІ-1 в системном кровотоке до операции и РКК после операции позволит уменьшить развитие стеноза в стенке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей составляют 20% всех видов сердечно-сосудистой патологии и занимают одно из ведущих мест в структуре инвалидизации и летальности [184], при этом симптомная ишемия нижних конечностей, требующая активной лечебной тактики, в РФ достигает 173 883 случаев [263]. Основным подходом в лечении пациентов ОААНК с окклюзионно-стенотическим поражением аорто-подвздошно-бедренной зоны является стратегия своевременной прямой реваскуляризации [1, 96, 195, 201, 291, 349]. В РФ число артериальных реконструкций ежегодно увеличивается. Так в 2017 г. выполнено 80028 операций, что на 11,4% больше по сравнению с 2016 г. [185]. Общее количество реконструкций аорто-бедренного сегмента в 2017 г. составило 11733 операции, бедренно-подколенного сегмента - 6700, из них БПШ выше щели коленного сустава - 4522 операций, ниже щели - 2178.

Эндоваскулярные вмешательства при поражении аорто-подвздошного сегмента, выполненные в 2017 г. в отделениях нашей страны, составили 4401 ангиопластики и стентирования подвздошных артерий [212] с наблюдающимся ростом по сравнению с предыдущим 2016 г. (4044 операций) и должны быть первым вариантом лечения в этой зоне [184, 361, 546]. Суммарная летальность после рентгенэндоваскулярных методов лечения при поражении данного сегмента составляет 0,14% [184]. Начальная стратегия реваскуляризации бедренно-подколенного сегмента для пациентов с заболеваниями периферических артерий остается одной из спорных и обсуждаемых [469], несмотря на существующие руководства, отраженные в согласительных документах [285, 286, 382, 423, 520].

Вместе с тем увеличивается количество высоких ампутаций: за год в РФ число первичных ампутаций составило - 1009, вторичных - 722 [184]. Использование гибридных технологий позволяет увеличить шансы сохранить конечность и снизить операционный риск [50, 51, 52, 53, 240, 346, 368, 409, 410, 411, 426, 427].

Несмотря на развитие ангиохирургии, непрерывное совершенствование и расширение технических возможностей и методов лечения как открытых, так миниинвазивных эндоваскулярных вмешательств, совершенствование инструментария, развитие гибридной хирургии, терапевтических подходов при облитерирующем поражении аорты и магистральных артерий нижних конечностей, проблема стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции остается актуальной, достигая до 70% от общего числа вмешательств [9, 55, 97, 143, 168] и далека от окончательного решения.

Анализ данных литературы показывает, что в основе формирования стенотической окклюзии сосудистых анастомозов и стентов лежит воспалительная реакция в стенке сосуда [91, 121, 149, 216, 241, 258, 302, 303]. Первоначально воспалительный процесс является защитной реакцией артериальной стенки на повреждение и направлен на восстановление ее целостности, однако длительность и интенсивность воспалительного ответа приводят к хронизации последнего и способствуют патологическому стенотическому процессу, в основе которого лежит образование неоинтимы [83].

На первом этапе исследования нами был проведен анализ морфологических изменений в зоне сосудистых анастомозов после реконструктивно-восстановительных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей на разных сроках после оперативных вмешательств. Произведено гистологическое исследование 123 морфологических образцов артериальной стенки в зоне вмешательства. В 86 случаях (69,9%) субстратом служили фрагменты сосудистых анастомозов, в 37 (30,1%) - стенка артерии в зоне оперативного вмешательства, непосредственно в месте шва артерии и протеза. Материал для гистологического исследования в 75 наблюдениях (60,9%) забирали при повторных операциях, в 48 случаях (39,1%) - на аутопсии. В 36% изучаемых образцов исследована проксимальная зона анастомозов, в 64% - дистальные анастомозы. Аорто-бедренные реконструкции выполнены в 37% случаев, бедренно-подколенные - в 63%. Анализ морфологической структуры стенотических окклюзий после реконструктивных операций на аорте и

магистральных артериях нижних конечностей, проведенных на различных сроках после оперативных вмешательств, позволил установить, что основной причиной стенотических окклюзий после операций является непрерывное асептическое воспаление, приводящее к гиперплазии неоинтимы с послойной организацией вследствие непрерывно продолжающейся гиперплазии. Следует отметить, что гиперплазия неоинтимы оказывается максимально выраженной в зоне дистального анастомоза, независимо от используемого вида сосудистого протеза.

Все вышеизложенное побудило к поиску клинико-диагностических предикторов стенотических окклюзий после реконструктивно-восстановительных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей.

На результаты реваскуляризирующих операций влияет большое количество факторов, наряду с общеклиническими факторами риска [330] и факторами, ассоциированными с атеросклерозом [423, 310, 323, 344, 345, 353, 466, 491, 501, 574], включая характер и тяжесть сопутствующих заболеваний [26, 84, 165, 198, 209, 335, 346, 409, 418, 482, 491], возраст больных [166, 346, 423, 503], а также характер ишемии [166, 346], состояния путей притока и оттока [186, 284], тип операции, выбор пластического материала [166, 187, 247, 537].

В патогенезе развития стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции в настоящее время активное внимание уделяется эндотелиальной дисфункции [9, 16, 20, 67, 83, 91, 94, 102, 175, 274, 281]. Вместе с тем предикторы, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией, многообразны и механизмы развития дисфункции эндотелия зависят от множества сопряженных факторов. Не принимается во внимание состояние локальной гемодинамики. Необходимо отметить, что в доступной литературе сведений о состоянии эндотелиальной дисфункции и иммунного статуса в пораженной конечности крайне мало. Поэтому важным и весьма актуальным является комплексная оценка клинического статуса пациента в сочетании с данными, используемыми в повседневной клинической практике, и изучение особенностей состояния эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса в системном и местном кровотоке и изменения состояния функциональной активности эндотелия и

иммунологических параметров в динамике послеоперационного периода при различных типах реваскуляризирующих операций.

В исследование были включены 330 пациентов мужского пола, жителей Курской области, с облитерирующим атеросклерозом аорты и магистральных артерий нижних конечностей, находившиеся на лечении в отделении сосудистой хирургии БМУ «Курская областная клиническая больница» г. Курска с 2006 по 2017 гг., которым выполнялись реконструктивно-восстановительные операции в бассейне инфраренального отдела аорты и инфраингвинальных артерий. В зависимости от типа реваскуляризирующих операций больные были распределены на три группы исследования: в I группу (n=140) вошли пациенты, которым была выполнена реконструктивная операция в объеме БПШ, во II группу (n=97) - пациенты, которым было выполнено АБШ и в III группу (n=93) - пациенты, которым была выполнена ТБА со стентированием подвздошного сегмента.

При операциях на инфраренальном отделе аорты использовали зажим аортальный (патент на полезную модель №145250) и зажим для бокового отжатия сосудов (патент на полезную модель №154112). Для стандартизации и упрощения выполнения иссечения фрагментов стенки брюшного отдела аорты необходимых размеров и конфигурации, обеспечения необходимой ангуляции плоскости анастомоза, исключения «парусности» проксимального анастомоза при выполнении АБШ использовали зажим для иссечения стенки аорты (патент на полезную модель №145251).

Выполнение реваскуляризирующих вмешательств позволило добиться гемодинамического улучшения в I группе исследования в 99,3%, во II группе - в 100%, в III группе - в 83,9% случаев.

В последние годы в литературе поднимается вопрос о существенно незначимых результатах операций при технически правильных реконструкциях магистральных артерий [243].

ЛПИ, являющийся основным ориентиром в оценке регионарного кровообращения и признанный для определения «гемодинамического успеха» после реконструктивно-восстановительной операции [182], в настоящем

исследовании продемонстрировал значимое увеличение показателя ЛПИ во всех группах после оперативных вмешательств. Вместе с тем, в III группе значения ЛПИ были значимо ниже, чем в I (20,8%, $p < 0,001$) и II (21,2%, $p = 0,0001$) группах, что обусловлено коррекцией гемодинамически значимого стеноза подвздошного сегмента без восстановления кровотока на артериях стоп. Согласно литературным данным, этот признак не позволяет судить о толерантности пациента к ишемии [243]. По мнению авторов, важное значение в компенсации кровообращения имеет сформированная коллатеральная сеть, которая не оказывает влияния на ЛПИ, но вместе с тем является основой для реализации эффекта от консервативной терапии.

Многочисленные обзоры указывают на то, что атеросклероз - это хроническое воспалительное заболевание и воспаление как один из ведущих компонентов, определяет скорость его прогрессирования, характер нарушений обмена липидов, выраженность клинических проявлений и может иметь первичный системный характер и вторичный - как ответ на нарушенный метаболизм липидов и липопротеидов [98, 315]. На результаты оперативных вмешательств оказывает влияние активность атеросклеротического процесса [11]. Результатами исследования Л.С Барбараш. и соавт. [144] показана взаимосвязь развития стенотических осложнений с изменениями в системе гемостаза и метаболизме липидов. По данным авторов, у больных имелась гиперхолестеринемия, дислипидемия и гиперагрегация тромбоцитов вне зависимости от срока развития стеноза анастомозов.

У всех пациентов, которым предполагалась реваскуляризирующая операция, отмечалась высокая атерогенность крови, превышающая оптимальные значения липидных параметров, что согласуется с данными литературы [61, 383]. Динамика фракций липидного профиля в I группе исследования значимо не менялась в послеоперационном периоде, во II группе отмечено снижение уровня ОХ относительно исходного (7%, $p = 0,003$) без значимых изменений остальных фракций и КА. Интересные данные выявлены в III группе пациентов, характеризующиеся увеличением уровня ЛПВП (10,6%, $p = 0,03$), снижением КА

(21,8%, $p=0,01$) и тенденцией к снижению уровня ЛПНП ($p=0,055$) в послеоперационном периоде по отношению к исходному уровню, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию увеличения ЛПВП, активизированное обратным транспортом холестерина.

Анализ динамики состояния системы гемостаза у больных ОААНК позволил установить, что у пациентов I и II групп все параметры гемокоагуляции значимо изменились после выполнения артериальной реконструкции (БПШ и АБШ) по сравнению с дооперационными, за исключением уровня МНО. Отмечалось увеличение АПТВ, ФГ и уменьшение ПТИ, ТВ, СФ и активности АТ III в послеоперационном периоде. У пациентов III группы после выполнения ТБА со стентированием подвздошного сегмента, по сравнению с дооперационными значениями, наблюдалось значимое уменьшение АТ III и увеличение АПТВ, ФГ, ТВ и СФ.

Таким образом, открытая реконструкция подвздошного сегмента в объеме АБШ сопряжена с большим снижением ТВ, но меньшим угнетением антикоагулянтного потенциала, по сравнению с эндоваскулярной техникой, обусловленной большим повреждением артериальной стенки.

H.S. Rayt et al., обобщая имеющейся в литературе данные о влиянии ангиопластики нижних конечностей и открытой хирургической реваскуляризации на коагуляцию, фибринолиз и активацию тромбоцитов, отмечают, что чрескожное вмешательство вызывает увеличение протромботического и нарушение фибринолитического потенциала, а хирургическое вмешательство вызывает аналогичный статус со снижением фибринолиза и гиперактивностью тромбоцитов и пролонгируется в течение значительного периода времени после операции [490]. Другие исследователи считают, что стандартные коагуляционные тесты недостаточно информативны для оценки гиперкоагуляционных изменений [255]. О.Ю. Матвиенко и соавт. при исследовании скрининговых показателей системы гемостаза установлено значимое увеличение только фибриногена, что, по мнению авторов, может быть обусловлено наличием воспалительного процесса у данной категории больных [255].

В настоящее время доказано участие ГЦ в патогенезе многих заболеваний [7, 54, 99, 143, 153, 173, 230, 268, 445]. Высокий уровень ГЦ изменяет секреторную активность эндотелиоцитов, являясь одним из важных факторов, усугубляющих функцию эндотелия сосудов. По данным литературы, только 1% ГЦ, содержащегося в крови, находится в восстановленной форме, а 99% подвергается окислению до дисульфида с образованием свободных радикалов, увеличивая тем самым оксидантный стресс и реализуя повреждающее действие на сосудистый эндотелий как за счет прямого воздействия продуктов аутоокисления, так и за счет усиления перекисного окисления ЛПНП и угнетения синтеза ДНК в эндотелиоцитах [99].

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о том, что у пациентов ОААНК отмечалось повышение содержания ГЦ, особенно в пораженной конечности, превышая системный уровень в I и II группах (на 43,9% и 50% соответственно), как повреждающего эндотелий фактора. Системная концентрация ГЦ значимо не изменилась после реваскуляризации во всех группах и снизилась в местном кровотоке в I и II группах, при этом оставаясь ниже системного уровня только во II группе, а в I группе по-прежнему превышала системный.

Важное значение в активации клеток эндотелия отводится окислительному стрессу и влиянию окисленных ЛПНП, являющихся аутоантигенами, индуцирующими локальный иммунный ответ в артериальной стенке [12, 25, 31, 124, 156, 157, 158, 218, 407, 504]. Обращает на себя внимание, что концентрация окисленных ЛПНП до операции в местном кровотоке была значимо выше, чем в системном во II и III группах. Интересным оказался тот факт, что в послеоперационном периоде во всех группах исследования выявлено статистически значимое снижение уровня окисленных ЛПНП как в системном (на 20,6%, 17,6%, 8,5% в I, II, III группах), так и в местном (20,8%, 24,3%, 22,1% соответственно) кровотоке относительно исходного уровня. Установлена значимо низкая послеоперационная концентрация окисленных ЛПНП в оперированной конечности относительно системного кровотока во II и III группах. Вероятно, этот

факт можно объяснить вовлечением окисленных ЛПНП в субэндотелиальное пространство сосудов, способствуя тем самым формированию пенистых клеток. В ряде исследований показано, что окислительная модификация ЛПНП способствует их быстрому и нерегулируемому захвату через сэквенджер-рецепторы макрофагов ГМК артериальной стенки, что приводит к массивному внутриклеточному накоплению эфиров холестерина и трансформации в пенистые клетки [124, 524].

Воспалительная реакция, развивающаяся в ответ на хирургическое вмешательство, сопровождается изменением продукции сосудистым эндотелием различных биологически активных веществ. Маркерами активированного эндотелия являются адгезивные молекулы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит [65, 179]. Имеющиеся в литературе сведения о изменении динамики различных молекул адгезии после операции носят разнонаправленный характер [23]. Так, у пациентов со стенотическим поражением сонных артерий при различных методах каротидной эндартерэктомии (эверсионной и с использованием заплаты из ксеноперикарда) авторы отметили увеличение концентрации sP-selectin только при использовании заплаты спустя 6 месяцев после операции, что, по мнению исследователей, связано с реакцией на заплату из ксеноперикарда, при этом изменения sICAM-1 и sVCAM-1 до и после операции носили однонаправленный характер и их уровень в раннем послеоперационном периоде не отличался от исходного и снижался через 6 месяцев после операции. Для определения адгезионной дисфункции эндотелия наиболее информативным показателем являются молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (sVCAM-1), увеличение концентрации которых возникает при активации под действием различных повреждающих факторов [29, 30, 31, 65, 250].

Содержание sVCAM-1 свидетельствуют об исходной выраженной эндотелиальной дисфункции в пораженной конечности у больных ОААНК, направленных на артериальные реконструкции. Установлено, что исходный уровень sVCAM-1 в местном кровотоке значимо превышал системный во всех

группах (41,7%, $p < 0,001$ 24%, $p = 0,012$, 16,9%, $p = 0,037$) исследования. Увеличение молекул межклеточной адгезии у пациентов ОААНК отмечено в работах [327, 388]. Послеоперационный период у больных ОААНК характеризовался значимым увеличением sVCAM-1 в системном в I и III группах и в местном кровотоке в I, II и III групп исследования. При этом определялось высокое содержание sVCAM-1 в местном кровотоке по сравнению с системным во всех группах исследования (61,2%, $p < 0,001$, 89,2%, $p < 0,001$, 47,2%, $p < 0,001$ в I, II и III группах соответственно). Высокая активационно-адгезионная способность в местном кровотоке в послеоперационном периоде у больных ОААНК, оцениваемая по уровню sVCAM-1, позволяет рассматривать sVCAM-1 как косвенный показатель активности процесса в стенке артерии.

Ингибитор тканевого активатора плазминогена 1 типа играет ключевую регуляторную роль в фибринолизе [31]. Повышение концентрации PAI-1 у пациентов с облитерирующим атеросклерозом и недостаточная секреция t-PA создают дисбаланс фибринолитической активности, что может способствовать риску развития тромботической окклюзии зоны оперативного вмешательства. Кроме того, повышение PAI-1 и снижение продукции t-PA поддерживают провоспалительное состояние сосудистой стенки, создавая тем самым гиперкоагуляцию в зоне реконструкции. Уровень PAI-1 как независимого предиктора развития неблагоприятных событий отмечено в работе [198], установившей для PAI-1 критическое значение, составившее 75,95 нг/мл с чувствительностью 0,67 и специфичностью 0,86.

Проведение реконструктивно-восстановительных операций вызывало увеличение PAI-1 в системном (в I и III группах) и местном (в I и III группах) кровотоке и снижение PAI-1 во II группе (как в системном, так и в местном кровотоке). Отмеченные послеоперационные изменения PAI-1 привели к статистическим различиям между концентрацией показателя в местном и системном кровотоке в III группе, где местная концентрация превышала системный и во II группе, где, напротив, содержание PAI-1 в системном кровотоке было выше, чем в местном.

Наряду с изменениями PAI-1 в послеоперационном периоде, наблюдались однонаправленные изменения t-РА, характеризующиеся увеличением t-РА в системном кровотоке в I и III группах и в местном кровотоке в I и III группах и снижением t-РА во II группе (как в системном, так и в местном кровотоке).

Сред маркеров эндотелиальной дисфункции, определяющих апоптоз, немаловажную роль играет аннексин V [4, 28]. Проведение реконструктивно-восстановительных операций вызывало значимое увеличение аннексина V в системном кровотоке в I и III группах исследования и в местном кровотоке в I, II и III группах исследования. При этом, анализируя динамику изменения аннексина V после операции, максимальные изменения отмечены именно в местном кровотоке. Так в I группе увеличение аннексина V в системном кровотоке составило 78,1%, $p < 0,001$, а в местном 288,7%, $p < 0,001$ относительно дооперационного уровня, при этом его уровень в оперированной конечности превышал системный в 1,97 раз ($p < 0,001$). У больных II группы значимые изменения аннексина V установлены только в местном кровотоке (36,1%, $p < 0,001$) относительно исходного дооперационного уровня. Увеличение аннексина V в III группе составило 91,4% ($p < 0,001$) в системном и 96,2% ($p < 0,001$) в местном кровотоке относительно исходного уровня.

Активация и повреждение эндотелия приводят к изменениям в системе фибринолиза и нарушению тромбообразования [402, 565]. Значимость фибринолитической системы как фактора риска тромбоза не вызывает сомнений и отмечена во многих исследованиях [119, 197, 204]. PAI-1, являясь главным ингибитором активации фибринолиза, рассматривается как один из значимых факторов риска в развитии тромботических осложнений в послеоперационном периоде [147, 432].

Проведенный корреляционный анализ маркеров провоспалительной активации и системы фибринолиза в группах исследования показал, что факторы повреждения эндотелия вызывают нарушения антитромботического гомеостаза как на системном, так и на местном уровнях у пациентов ОААНК и поддерживают протромботический статус в послеоперационном периоде.

Доказательством этому служат большое количество прямых корреляционных взаимосвязей между уровнем ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, аннексином V и PAI-1 и отрицательных корреляционных взаимосвязей между ГЦ, окисленными ЛПНП, sVCAM-1, аннексином V и t-PA, сохраняющихся и после реконструктивно-восстановительных вмешательств.

Патогенез развития тромбоза при ГЦ до конца не изучен и, возможно, может быть многофакторным, вместе с тем ГГЦ, способствуя активации коагуляционного каскада и увеличению гиперкоагуляционных состояний, ассоциируется с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и эффективностью хирургической реваскуляризации [103, 143, 224, 244, 277, 400]. Проведенные исследования подтверждают немаловажную роль ГЦ в нарушении фибринолитической функции эндотелия и избыточной продукции ингибиторов активации фибринолиза, на что указывали прямые корреляционные взаимосвязи ГЦ и уровня PAI-1. Обращает на себя внимание наличие корреляционных взаимосвязей ГЦ и PAI-1 в местном кровотоке, свидетельствующее о том, что ГГЦ приводит к активации прокоагулянтного потенциала в пораженной конечности, представляя собой фактор риска развития тромботических осложнений зоны артериальной реконструкции. Полученные данные согласуются с результатами исследователей, изучавших результаты артериальных реконструкций у пациентов с заболеваниями периферических артерий, сочетающихся с высоким уровнем ГЦ [143, 173]. В литературе показано, что ГЦ снижает количество клеточных участков, связанных с тканевым активатором плазминогена за счет конкурирующего взаимодействия ГЦ и t-PA с одними и теми же рецепторами посредством кофактора Аннексина II, приводящего к нарушению превращения плазминогена в плазмин и снижению фибринолитической активности [99]. В проведенном исследовании не выявлено ассоциаций между ГЦ и t-PA до операции только у пациентов II группы в пораженной конечности, что, на наш взгляд, отражало компенсаторное увеличение фибринолитической активности в ответ на повреждающее действие ГЦ.

Специфичность изменения фибринолитической активности крови при воздействии повреждающих эндотелий факторов в проведенных нами исследованиях подчеркивает выявленная положительная корреляция у обследованных пациентов окисленных ЛПНП и PAI-1. Установлены отрицательные корреляционные взаимосвязи окисленных ЛПНП и t-PA в системном и местном кровотоке в I ($r=-0,57$ и $r=-0,36$), II ($r=-0,35$ и $r=-0,36$) и III ($r=-0,49$ и $r=-0,49$) группах до операции и после операции, однако меньшей силы в I группе (в системном $r=-0,42$ и местном $r=-0,29$ кровотоке), во II группе (только в местном кровотоке $r=-0,20$) и, напротив, больше силы в III группе как в системном ($r=-0,59$), так и в местном (и $r=-0,57$) кровотоке, что позволяет рассматривать данный процесс в контексте компенсаторного механизма при улучшении перфузии (в I и II группах), но вместе с тем сопряженного с повреждающим воздействием окисленных ЛПНП на эндотелий, усугубляющийся при эндоваскулярной интервенции (в III группе).

Результаты полученных нами данных анализа иммуноглобулинов показали, что у пациентов ОААНК имелась дисиммуноглобулинемия между показателями системного и местного кровотока, сохраняющаяся и в послеоперационном периоде. Особый интерес вызывает динамика ЦИК после реконструктивно-восстановительных операций в системном и местном кровотоке. При этом изучение содержания ЦИК у пациентов ОААНК до операции не выявило статистически значимых различий между концентрацией ЦИК в системном и в местном кровотоке в I и III группах исследования, а исходно низкие значения ЦИК в местном кровотоке относительно системного уровня были отмечены во II группе (14,6%, $p=0,029$). После операции во всех группах исследования установлено снижение ЦИК как в системном (на 20,1%, $p<0,001$, 12,7%, $p=0,022$ и 27%, $p<0,001$ в I, II и III группах соответственно), так и в местном (на 48,9%, $p<0,001$, 29,9%, $p<0,001$ и 35,1%, $p<0,001$ в I, II и III группах) кровотоке по сравнению с дооперационным периодом, при этом содержание ЦИК в местном кровотоке было значимо ниже его системной концентрации (на 33,1%, $p<0,001$, 31,4%, $p<0,001$ и 13,5%, $p=0,0005$ соответственно). Такое снижение ЦИК после

хирургического вмешательства не исключает участие последних в повреждении сосудистой стенки и возникновении пролиферативно-стенотических процессов. Сходные данные получены и М.Р. Кузнецовым и соавт. [193], показавших ведущую роль циркулирующих иммунных комплексов в определении вероятности развития стеноза.

Что касается состояния цитокинового статуса, то исходное повышение уровня ИЛ-6 в местном кровотоке по сравнению с системным наблюдалось в I (16,4%, $p < 0,001$) и II (15,2%, $p < 0,001$) группах. В послеоперационном периоде при исследовании ИЛ-6 в системном кровотоке и в оперированной конечности, отмечена значимо выраженная динамика в I и II группах, после открытых реконструкций: статистически значимое повышение ИЛ-6 в местном кровотоке I (22,9%, $p < 0,001$) и II (28,9%, $p < 0,001$) групп, в то время как в системном кровотоке I группы уровень ИЛ-6 снизился (9,3%, $p = 0,0008$), а II группы увеличился (12,2%, $p = 0,003$). Такое изменение местной концентрации ИЛ-6, вероятно, отражает реакцию сосудистого русла пораженной конечности. Так, местная концентрация ИЛ-6 превышала системный уровень на 67,9% ($p < 0,001$) и 32,4% ($p < 0,001$) после БПШ и АБШ соответственно. Поскольку ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, участвующим в реализации иммунного ответа при воспалительной реакции, то, по всей видимости, статистически значимое повышение этого показателя является отражением воспалительного процесса, происходящего в артериальной стенке нижних конечностей у больных облитерирующим атеросклерозом [107, 421].

Результаты исследования ИЛ-1 показали его исходно высокий уровень в пораженной конечности в I и III группах и исходно низкий во II группе относительно системного кровотока. Послеоперационная системная концентрация ИЛ-1 увеличилась в I группе (в 1,89 раза, $p < 0,001$) в системном и на 48,3%, $p < 0,001$) в местном кровотоке и снизилась во II группе в системном кровотоке (12,5%, $p = 0,002$) по сравнению с исходными данными. Поскольку в норме секреция цитокинов очень мала, увеличение их количества обусловлено воспалением в связи с активацией клеток, вырабатывающих цитокины.

Возможно, активация клеток, продуцирующих цитокины, связана с гипоксией в дооперационном периоде и развитием реперфузии тканей в раннем послеоперационном периоде. Такой точки зрения придерживается и М.И. Кузин [117].

Кровообращение конечностей определяется состоянием магистрального, коллатерального и микроциркуляторного кровотока [27, 30, 46, 174, 182, 195]. Оценка только макрогемодинамики при поражении аорты и артерий нижних конечностей не всегда адекватно отражает состояние питания тканей конечности [69]. Отмечено, что окклюзионно-стенотические изменения при облитерирующем атеросклерозе приводят к нарушению микроциркуляции дистальных отделов конечности со значительной функциональной перестройкой [257]. Расстройства системы микроциркуляции вносят существенный вклад в основные звенья формирования патологии, вовлекая в патологический процесс все ее компоненты и обуславливая ремоделирование на микроциркуляторном уровне с изменением соотношения просвета и замедлением неоангиогенеза [116, 235].

Для изучения функциональной активности микроциркуляторного русла наиболее информативным и не инвазивным методом является ЛДФ [27, 70, 81, 114, 115, 116, 159, 227, 232, 251, 257]. Для получения контрольных значений микроциркуляторного кровотока была сформирована контрольная группа, состоящая из 20 клинически здоровых добровольцев (средний возраст $25,6 \pm 2,68$ лет).

Результаты проведенных исследований состояния микроциркуляции у пациентов ОААНК позволили установить выраженные нарушения микроциркуляторного кровотока. При анализе базального кровотока, по данным ЛДФ-грамм, выявлено снижение показателя микроциркуляции у пациентов ОААНК вне зависимости от уровня поражения. ПМ был статистически значимо снижен у пациентов I группы в 2,4 раза ($p < 0,001$), составляя $1,35 \pm 0,07$ п.е.; у пациентов II группы – в 3 раза ($p < 0,001$), составляя $1,07 \pm 0,05$ п.е.; у пациентов III группы – в 2,3 раза ($p < 0,001$), составляя $1,39 \pm 0,09$ п.е. по сравнению с контрольной группой. Такое снижение базального кровотока обусловлено резким

уменьшением объема притекающей артериальной крови к дистальным отделам конечности. Во всех группах исследования установлено снижение РКК (38,9%, $p < 0,001$, 54,2%, $p < 0,001$ и 43,5%, $p < 0,001$ в I, II и III группах соответственно) по сравнению с контрольной группой.

После проведения реконструктивно-восстановительных операций наблюдалось увеличение ПМ и РКК во всех группах исследования, что согласуется с данными литературы [27, 81] и свидетельствует о реперфузии тканей. Так, на фоне проведения прямой реваскуляризации конечности в объеме БПШ у пациентов I группы отмечался значимый прирост ПМ в точке на стопе в 1,47 раза ($p < 0,001$), II группы, после проведения АБШ - в 2,1 раза ($p < 0,001$), III группы, после проведения ТБА со стентированием подвздошного сегмента - в 1,35 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходным дооперационным уровнем. Возрастал также после реваскуляризации РКК (15,8%, $p = 0,028$, 46,8%, $p < 0,001$ и 17,3%, $p = 0,04$ соответственно). Вместе с тем, несмотря на макрогемодинамически эффективное восстановление кровотока в конечности, значения ПМ были ниже контрольной группы: в I группе в 1,6 ($p < 0,001$), во II – в 1,45 ($p < 0,001$), в III – в 1,7 ($p < 0,001$) раза. Таким образом, даже после выполнения оперативного вмешательства с достижением гемодинамического улучшения, микрокровооток не достигал уровня здоровых лиц.

Детальную оценку микрогемодинамики дает применение вейвлет-анализа осцилляций микрокровоотока, в котором выделяют несколько частотных диапазонов, его моделирующих [114, 115, 248]. Колебательные процессы в эндотелиальном, нейрогенном, миогенном диапазонах являются активными компонентами, отражающими динамические изменения тонусформирующих механизмов и инициируются в микроциркуляторном русле [114, 115], а пассивные осцилляции кровотока, представленные дыхательными и кардиальными ритмами, формируются вне микроциркуляторного русла и забрасываются в микрососуды с потоком крови.

Согласно данным литературы, именно функциональная активность эндотелиального механизма модуляции микрокровоотока по изменению амплитуд

его колебаний, характерных для NO-зависимого диапазона, близких к 0,01 Гц, отражает вазомоторную и метаболическую функцию микрососудистого русла [114, 257, 393, 447].

При амплитудно-частотном анализе базального кровотока у больных ОААНК установлено угнетение эндотелиального механизма контроля микроциркуляции, увеличение амплитуды колебаний кровотока в нейрогенном частотном диапазоне во всех группах исследования и снижение пульсового кровенаполнения в I и II группах по сравнению с контрольной группой.

Проведение окклюзионной пробы позволяет выявить так называемые «скрытые» нарушения микрогемодинамики [159] и оценить функциональные резервы [227]. В ответ на проведение окклюзионной пробы у пациентов ОААН отмечался прирост амплитуд всех трех активных ритмов (Э, Н, М) в I и III группах и двух активных (Э, Н) во II группе, а также увеличение пассивных компонентов сосудистого тонуса в виде увеличения кардиоритма в I и III группах и дыхательного механизма в III группе.

После реваскуляризации, по сравнению с исходными дооперационными данными, наблюдалось увеличение амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне во всех группах исследования. Однако в I группе, несмотря на увеличение эндотелиальной активности, происходило увеличение и амплитуды в нейрогенном частотном диапазоне. Относительно благоприятная динамика наблюдалась во II группе, где, наряду с увеличением амплитуды эндотелиальной активности, отмечалось снижение амплитуды нейрогенной активности и увеличение показателя пульсового кровенаполнения.

Реакция на окклюзионную пробу после реваскуляризации сопровождалась увеличением всех активных механизмов во всех группах исследования и всех пассивных механизмов в I и III группах, а во II группе только кардиоритма. Увеличение амплитуды эндотелиальных осцилляций после окклюзионной пробы, отмечаемое у пациентов всех групп исследования и регистрируемое после оперативного вмешательства, свидетельствует об увеличении реактивности

микровазкулярного эндотелия и повышении уровня стимулированной секреции вазодилататора NO.

Важное значение в микрогемодициркуляции уделяется миогенному тону [114]. Проведенные исследования показали, что амплитуда колебаний в миогенном частотном диапазоне у больных ОААНК не претерпевала значимых изменений в послеоперационном периоде, свидетельствующих о снижении тону метартериол и прекапиллярных сфинктеров, в отличие от работ Н.Н. Стрельцовой и соавт. [81], наблюдавших увеличение роли эндотелиальных и миогенных механизмов контроля после восстановления магистрального кровотока в конечности при эндоваскулярной реваскуляризации, а также авторы констатировали снижение амплитуды колебаний кровотока и в нейрогенном диапазоне на 59,4%. Проведенные нами исследования показали, что только во II группе после АБШ отмечалось снижение нейрогенной активности, в III группе значимых изменений нейрогенного ритма после реваскуляризации в объеме ТБА со стентированием подвздошного сегмента не произошло, а в I группе, напротив, установлено повышение нейрогенной активности после реваскуляризации в объеме БПШ. Таким образом, проведенные исследования показали, что восстановление макрокровотока в конечности не нормализует структуру микроциркуляции.

Так, в постокклюзионной вейвлет-грамме наряду с увеличением всех трех активных компонентов микроциркуляции, происходит увеличение амплитуды пассивных ритмов - сердечного (во всех группах) и дыхательного (в I и III группах), что свидетельствует о сохраняющемся нарушении венозного оттока в веноулярном звене при увеличении кровотока, в отличие от других работ [81], показавших снижение венозного полнокровия с уменьшением амплитуды осцилляций в респираторном диапазоне с 0,15 до 0,13 ($p=0,05$) п.е.

Вместе с тем нельзя констатировать, что функциональная активность микроциркуляторного русла необратима, о чем свидетельствовали сравнительные данные амплитудно-частотного спектра базального кровотока и после проведения окклюзионной пробы как до операции со значимым увеличением амплитуды

колебаний в низкочастотных диапазонах активных механизмов модуляции микрокровотока (Э, Н, М в I и III группах и Э и Н во II группе), так и после операции (со значимым увеличением всех активных компонентов (Э, Н, М) во всех группах), что подтверждает обратимую функциональность в микроциркуляторном русле. Мы разделяем мнение авторов, что увеличение показателей в постокклюзионной вейвлет-грамме обусловлено сохранением способности эндотелия реагировать на напряжение сдвига [81, 116].

Согласно данным литературы, в микроциркуляторном русле при повышении миогенного тонуса прекапилляров и понижении нейрогенного симпатического тонуса, т.е. при повышении амплитуд колебаний кровотока в симпатическом диапазоне, происходит увеличение шунтирующего кровотока через артериоло-веноулярные анастомозы [113].

Для оценки соотношения шунтового и нутритивного кровотока рассчитывался ПШ, который исходно был повышен у пациентов всех групп исследования (на 31,9%, $p < 0,001$, 48,4%, $p < 0,001$ и 28,1%, $p = 0,001$ в I, II и III группах соответственно) по сравнению с контрольной группой с приростом показателя в постокклюзионной вейвлет-грамме (на 14,6%, $p < 0,001$, 16,2%, $p = 0,008$ и 17,2%, $p < 0,001$ в I, II и III группах соответственно). Проведение реваскуляризирующих операций сопровождалось значимым снижением ПШ в I (20,1%, $p < 0,001$) и II (14,7%, $p = 0,0002$) группах и недостоверной тенденцией к снижению в III группе (7,6%, $p = 0,066$) относительно исходных значений, однако в постокклюзионной вейвлет-грамме также наблюдался прирост показателя (на 23,2%, $p < 0,001$, 11,8%, $p = 0,003$ и 14,6%, $p = 0,001$ в I, II и III группах соответственно) и оставался значимо выше контрольных значений во II (в 1,3 раза, $p = 0,001$) и III (в 1,2 раза, $p = 0,02$) группах. Согласно данным литературы, повышение данного показателя не соответствует нормальной реакции и такая динамика ПШ в процессе постокклюзионной реакции в полной мере не обеспечивает адекватную перфузию микроциркуляторного русла [235], являясь подтверждением увеличенного артериоло-веноулярного сброса. Хотя в других работах продемонстрировано ограничение шунтового артериоло-веноулярного

сброса крови с 2,25 до 1,56 ед. ($p=0,028$) после ангиопластики пораженной артерии с восстановлением магистрального кровотока в конечности [81].

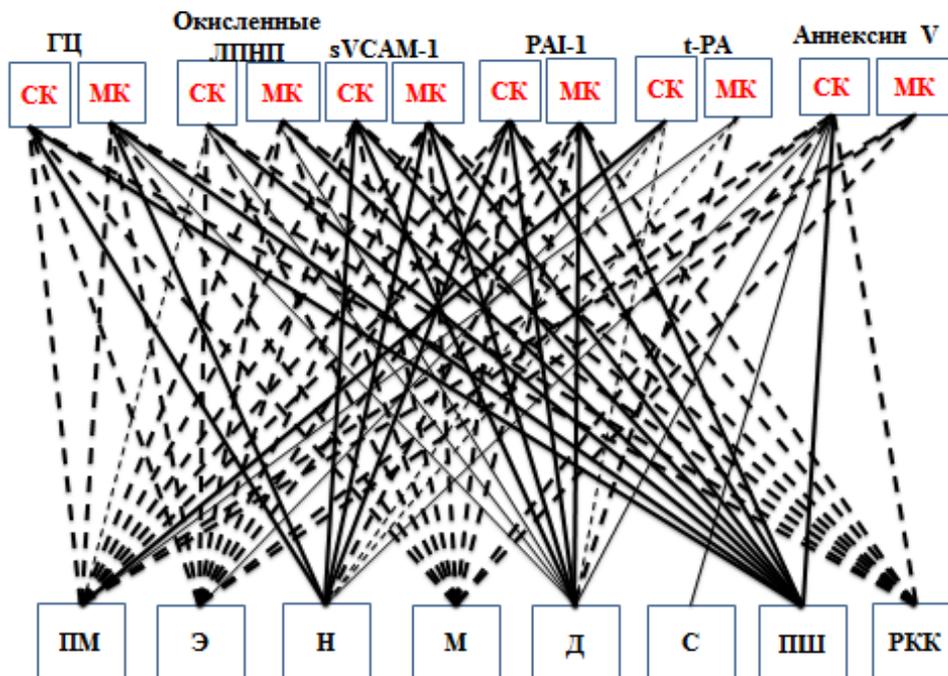
Вместе с тем после реваскуляризации не происходило восстановления микрогемодинамики. По результатам исследования микроциркуляции при ОААНК, можно заключить, что у больных имелись выраженные нарушения микроциркуляторного кровотока, которые проявляли себя в значительном снижении ПМ, эндотелиального ритма с преобладанием нейрогенного компонента сосудистого тонуса. Выполнение реконструктивно-восстановительных операций не приводило к нормализации механизмов модуляции кровотока микрососудов. При отсутствии динамики миогенной активности, способствующей, по данным литературы, активации капиллярной перфузии [114], после артериальных реконструкций сохранялись нарушения нутритивного кровотока, а высокие постокклюзионные значения ПШ у пациентов свидетельствовали об артериоло-веноулярном сбросе.

Похожие данные опубликовали А.П. Васильев и соавт. [27], обнаружившие выраженную тенденцию у больных ОААНК к снижению амплитуды колебаний кровотока в миогенном частотном диапазоне на 34,6%, активизацию артерио-веноулярного шунтирования крови на 45,6%, $p=0,043$ и снижение у больных РКК. Такое снижение резервного потенциала микрогемодициркуляции авторы связывают с уменьшением плотности микрососудов, недостаточным вазолитическим эффектом гипоксии во время окклюзии конечности, обусловленным низким выходом эндотелиального фактора дилатации и нарушением реологических свойств крови.

Между показателями, характеризующими состояние макрогемодинамики и показателями микроциркуляции как базального кровотока, так и в условиях окклюзии, установлены значимые корреляционные взаимосвязи в группах исследования, характеризующие их сопряженное участие в регуляции гемодинамики. Следует отметить, что изменение клинического статуса после операции и показатель шунтирования как базального кровотока, так и после окклюзионной пробы имели тесную корреляционную взаимосвязь отрицательной

направленности во всех группах исследования ($r=-0,2-0,3$, $p<0,05-0,01$), а ЛПИ до и после операции и РКК - корреляционную взаимосвязь прямой направленности ($r=0,2-0,4$, $p<0,05-0,001$).

Результаты корреляционного анализа показателей эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса и показателей системы микроциркуляции тканей нижних конечностей у пациентов ОААНК позволили прийти к заключению, что эндотелиальная дисфункция и иммунный дисбаланс (как на системном, так и на местном уровнях) приводят к нарушению микроциркуляторных механизмов, о чем свидетельствовало наблюдаемое большое количество разнонаправленных корреляционных взаимосвязей между изученными показателями. В качестве наглядного примера, отражающего корреляционные связи между изучаемыми показателями, приводим рисунок 50.



Положительные (——— $p<0,05$; ——— $p<0,01$; ——— $p<0,001$)
и отрицательные (----- $p<0,05$; - - - $p<0,01$; — — — $p<0,001$)
корреляционные связи

Рисунок 50 - Корреляционная плеяда взаимосвязей эндотелиальной дисфункции в системном (СК) и местном (МК) кровотоке и состояния микроциркуляции базального кровотока в I группе после операции.

В ходе исследования показано, что изменения во всех группах носят схожий характер, который сохранялся и после проведения реконструктивно-восстановительных операций. При этом направление связи не отличалось в системном и местном кровотоке. Наличие значимых корреляционных взаимосвязей с маркерами местного кровотока и большое количество этих взаимосвязей (по сравнению с системным по некоторым показателям во II и III группах до операции и большее их количество в послеоперационном периоде во II и III группах) подтверждает значимость этих влияний, реализуемых именно в пораженной конечности и усиливающихся после реваскуляризации.

Так, установлено большее количество корреляционных связей в послеоперационном периоде во II (33 до и 58 после операции в системном кровотоке и 36 до и 53 после в местном кровотоке) и III группах (в системном 39 до и 71 после, в местном 52 до и 71 после).

Мы разделяем мнение ученых, что в воспалительной реакции участвуют несколько метаболических путей и мониторинг одного маркера воспаления может быть недостаточным для отражения общего риска [32, 573].

Характер морфологических изменений во всех образцах сосудистой стенки, взятых в месте наложения проксимального и дистального участков сосудистого анастомоза во время выполнения реконструктивной операции, определялся морфологией облитерирующего атеросклероза с фиброзными изменениями в адвентициальной и средней оболочках, участками обызвествления, фиброзного перерождения с признаками воспаления в виде лимфо-гистиоцитарной инфильтрации и в подавляющем большинстве случаев признаками пристеночного тромбообразования различной давности, приводящего к изменению формы и площади просвета магистрального сосуда.

Вышеизложенное обосновывает необходимость разработки диагностического алгоритма развития стенотической окклюзии зоны реконструкции после реконструктивно-восстановительных операций на брюшной аорте и артериях нижних конечностей. Нами прослежено течение отдаленного послеоперационного периода у 210 пациентов (63,6%) из 330 прооперированных.

Отрицательные исходы с развитием стенотической окклюзии зоны артериальной реконструкции отмечены в 44,3% случаев (93 пациента), положительные – без развития стенотической окклюзии зоны артериальной реконструкции зафиксированы в 55,7% наблюдений (117 пациентов).

Наибольшее количество стенотических окклюзий наблюдалось в I группе исследования после выполнения БПШ (74,4%) и составило 65,6% от общего числа всех выявленных стенозов зоны артериальной реконструкции, что согласуется с данными других авторов [241]. Данное осложнение во II группе после проведения АБШ установлено в 35,5%, а в III группе (ТБА со стентированием подвздошного сегмента) в 15,1% случаев.

Причиной развития стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции явилась гиперплазия интимы. Детальный анализ морфологических препаратов зоны анастомозов показал, что в области дистальных анастомозов, в сравнении с проксимальными, значительно более выражена гиперплазия неоинтимы за счет пролиферации соединительнотканной компоненты, проявляющаяся большей базофилией молодых коллагеновых волокон по сравнению со зрелыми, меньшей плотностью капиллярного русла. При этом степень инфильтрации этого слоя неоинтимы лимфоцитами и гистиоцитами приблизительно одинакова. Большая частота рестенозов в области дистальных анастомозов шунтов подтверждена и другими авторами [135].

Для выявления предикторов возникновения стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции после реконструктивных и восстановительных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей нами был проведен логистический регрессионный анализ для каждой группы исследования.

В ходе логистического регрессионного анализа в I группе факторы, ассоциированные с развитием стенотической окклюзии зоны сосудистого анастомоза, следующие:

$$z = -0,757x_1 + 4,061x_2 + 3,228x_3 - 0,423x_4 + 0,041x_5 - 0,014x_6 + 17,799x_7 + 32,086,$$

где x_1 – возраст пациента, x_2 – уровень холестерина ЛПВП до операции (ммоль/л), x_3 – уровень холестерина ЛПНП до операции (ммоль/л), x_4 – уровень

окисленных ЛПНП в системном кровотоке после операции (МЕд/л), x_5 - уровень sVCAM-1 в системном кровотоке до операции (нг/мл), x_6 – РКК до операции (%), x_7 - ПШ – показатель шунтирования базального кровотока после операции (отн.ед.).

Данные логистического регрессионного анализа во II группе исследования позволили установить, что статистически значимо проявили себя как факторы, ассоциированные с развитием стеноза сосудистого анастомоза, следующие показатели:

$$z = -2,288x_1 + 4,07x_2 - 13,33,$$

где x_1 – уровень t-РА в системном кровотоке после операции (нг/мл), x_2 – уровень ИЛ-1 в системном кровотоке до операции (пг/мл).

Для III группы исследования данные логистического регрессионного анализа позволили установить, что факторы, которые могут рассматриваться в качестве предикторов развития стенотической окклюзии зоны оперативного вмешательства (в зоне стента), представлены в следующем уравнении:

$$z = -37,404x_1 - 1,193x_2 + 0,014x_3 - 0,097x_4 + 147,389,$$

где x_1 – ЛПИ до операции, x_2 - уровень АТШ до операции (%), x_3 - уровень РАІ-1 в системном кровотоке до операции (нг/мл), x_4 - РКК после операции (%).

Разработанные модели логистической регрессии прогнозирования риска развития стенотической окклюзии зоны артериальной реконструкции в послеоперационном периоде у больных ОААНК, перенесших реконструктивные и восстановительные операции на аорте и артериях нижних конечностей, позволили достичь для I группы специфичности 95,2% и чувствительности 98,4%, для II группы специфичности 97,5% и чувствительности 95,4%, для III группы специфичности 96,4% и чувствительности 90%.

Таким образом, использование в диагностическом алгоритме наряду с общеклиническими данными, принятыми в стандартной клинической практике, использование маркеров эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса и параметров микроциркуляции дает возможность более точного выявления больных с повышенным риском развития стенотической окклюзии зоны

артериальной реконструкции с целью проведения персонифицированной коррекции, оптимальной тактики ведения пациентов, выделения групп повышенного риска, что позволит улучшить результаты реконструктивно-восстановительных операций.

Таким образом, использование диагностического алгоритма открывает возможности для проведения персонифицированной коррекции у пациентов ОААНК и профилактики развития стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции в послеоперационном периоде.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Комплексный подход, учитывающий состояние макрогемодинамики, микроциркуляции, липидного спектра, гемореологии, функционального состояния эндотелия, иммунного статуса, является перспективным для повышения эффективности реваскуляризирующих операций у больных облитерирующим атеросклерозом аорты и магистральных артерий нижних конечностей. Это позволит оптимизировать персонифицированную терапию больных при различных типах реконструктивных и восстановительных операций. Результаты проведенных исследований позволяют найти новые патофизиологические механизмы развития стенотических окклюзий зоны артериальной реконструкции на системном и локальном уровне, что открывает перспективы для дальнейшего научного изучения.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с облитерирующим атеросклерозом аорты и артерий нижних конечностей после реконструктивных вмешательств отмечается хроническое воспаление в зоне сосудистого анастомоза с послойной организацией неоинтимы вследствие непрерывно продолжающейся гиперплазии.

2. Атеросклеротические изменения аорты и магистральных артерий нижних конечностей сопровождаются снижением показателя микроциркуляции, резерва капиллярного кровотока и повышением артериоло-веноулярного шунтирования вне зависимости от уровня поражения, угнетением эндотелиального механизма регуляции микроциркуляции, увеличением амплитуды колебаний кровотока в нейрогенном частотном диапазоне во всех группах исследования и снижением пульсового кровенаполнения в I и II группах по сравнению с контрольной группой, при этом сохраняется функциональная активность микроциркуляторного русла после окклюзии (прирост амплитуд всех трех активных ритмов (Э, Н, М) в I и III группах и двух активных (Э, Н) во II группе наряду с увеличением пассивных компонентов сосудистого тонуса – С ритма в I и III группах и Д ритма в III группе).

3. Выполнение прямой реваскуляризации приводит во всех клинических группах к увеличению показателя микроциркуляции, резерва капиллярного кровотока и снижению показателя шунтирования (в I и II группах) с увеличением эндотелиального компонента микроциркуляции (во всех группах) и кардиоритма во II группе, снижением нейрогенного компонента только во II группе. В то же время проведение реконструктивно-восстановительных операций не позволяет достичь нормализации амплитудно-частотного спектра базального кровотока после реваскуляризации, проявляющейся угнетением эндотелиальной (во всех группах), повышением нейрогенной (в I и II группах) активности и снижением кардиоритма (во всех группах) по сравнению с контрольной группой и увеличением нейрогенного компонента (в I группе) на фоне отсутствия динамики миогенной активности во всех группах относительно исходного состояния, а также при проведении окклюзионной пробы, характеризующейся при сохранении

активности Э, Н, М колебаний в I, II и III группах независимо от типа реконструктивно-восстановительной операции увеличением амплитуды Д ритма в I и III группах и ПШ во всех группах, с сохранением веноулярного застоя и артериоло-веноулярного сброса.

4. У пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей выявлена эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся значимыми изменениями в местном кровотоке пораженной конечности, по сравнению с системным: в I группе повышением ГЦ (43,9%), sVCAM-1 (41,7%), PAI-1 (5,9%); во II группе повышением ГЦ (50%), окисленных ЛПНП (4,4%), sVCAM-1 (24%) и снижением аннексина V (28,5%); в III группе повышением окисленных ЛПНП (6%), sVCAM-1 (16,9%), PAI-1 (9,8%) и снижением t-PA (16%), аннексина V (23,4%).

5. В результате реконструктивно-восстановительных операций в системном кровотоке ГЦ не подвергается статистически значимой коррекции, но уменьшается содержание окисленных ЛПНП (на 20,6%, 17,6%, 8,5% в I, II, III группах), увеличивается уровень sVCAM-1 в I (33,8%) и III (17,6%) группах, увеличивается уровень аннексина V в I (78,1%) и III (91,4%) группах. В оперированных конечностях уменьшается содержание ГЦ (26,7% в I и 46,8% во II группах), окисленных ЛПНП (20,8%, 24,3%, 22,1% в I, II, III группах), увеличивается уровень sVCAM-1 (52,2%, 66%, 48% в I, II, III группах), увеличивается уровень аннексина V (288,7%, 36,1%, 96,2% в I, II, III группах) во всех группах.

6. Динамика фибринолитической активности в системном кровотоке характеризуется увеличением PAI-1 в I (13,7%) и III (14,2%) группах с увеличением активности t-PA в I (34,6%) и III (18,8%) группах и уменьшение PAI-1 во II группе (9,5%) со снижением t-PA во II группе (20,3%) и однонаправленными изменениями показателей в оперированной конечности – увеличением PAI-1 в I (13%) и III (45,8%) группах наряду с увеличением активности t-PA в I (42,9%) и III (23,6%) группах и уменьшение PAI-1 во II группе (19,4%) наряду со снижением t-PA во II группе (41,7%).

7. В местном кровотоке пораженной конечности, по сравнению с системным, в I группе повышены значения IgM (35,9%), IgG (16,9%), ИЛ-6 (16,4%), ИЛ-1 (29,3%) и снижены – IgA (9,2%); во II группе повышены значения IgA (14,9%), IgM (31,7%), IgG (3,7%), ИЛ-6 (15,2%) и снижены – ЦИК (14,6%), ИЛ-1 (27,4%); в III группе повышены значения IgA (4,3%), IgG (25,7%), ИЛ-1 (30,1%) и снижены – IgM (23,2%).

8. В результате реконструктивно-восстановительных операций по сравнению с дооперационным периодом в системном кровотоке: в I группе увеличивается IgM (42,5%), ИЛ-1 (89,5%) и уменьшается IgA (26,4%), ЦИК (20,1%), ИЛ-6 (9,3%). Во II группе увеличивается IgM (124,8%), ИЛ-6 (12,2%) и уменьшается ЦИК (12,7%), ИЛ-1 (12,5%). В III группе увеличивается IgA (5,4%), IgG (26,6%) и уменьшается IgM (28,3%), ЦИК (27%). В местном кровотоке – в I группе увеличивается IgG (5,1%), ИЛ-6 (22,9%), ИЛ-1 (48,3%) и уменьшается IgA (6,9%), ЦИК (48,9%). Во II группе увеличивается IgM (95%), ИЛ-6 (28,9%) и уменьшается IgA (11,5%), IgG (10,2%), ЦИК (29,9%). В III группе уменьшается IgA (14,4%), IgM (19,1%), IgG (8,9%), ЦИК (35,1%), ИЛ-6 (12,2%).

9. Выявлена взаимосвязь между маркерами эндотелиальной дисфункции, иммунного статуса и механизмами микроциркуляции на системном и местном уровнях.

10. Модели логистической регрессии, построенные на основе анализов данных макрогемодинамики, липидного спектра, гемореологии, оценки функционального состояния эндотелия, иммунного статуса, состояния микроциркуляции и механизмов регуляции микрокровотока тканей нижних конечностей, позволили прогнозировать развитие стенозирующих окклюзий зоны артериальной реконструкции в послеоперационном периоде у больных облитерирующим атеросклерозом, при реконструктивных (БПШ и АБШ) и восстановительных (ТБА со стентированием подвздошных артерий) операциях на аорте и артериях нижних конечностей, включающие для I группы: возраст, ЛПВП и ЛПНП до операции, окисленные ЛПНП в системном кровотоке после операции, sVCAM-1 в системном кровотоке до операции, резерв капиллярного кровотока до

операции и показатель шунтирования базального кровотока после операции (со специфичностью 95,2% и чувствительностью 98,4%), для II группы: уровень t-РА в системном кровотоке после операции и ИЛ-1 в системном кровотоке до операции (со специфичностью 97,5% и чувствительностью 95,4%), для III группы: ЛПИ до операции, уровень АТ III до операции, РАІ-1 в системном кровотоке до операции и резерв капиллярного кровотока после операции (со специфичностью 96,4% и чувствительностью 90%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед реконструктивно-восстановительными операциями на брюшной аорте и артериях нижних конечностей по поводу облитерирующего атеросклероза аорты и магистральных артерий нижних конечностей у мужчин необходимо проводить исследование функционального состояния эндотелия, иммунного статуса и состояния микроциркуляции тканей нижних конечностей с проведением функциональной окклюзионной пробы для прогнозирования возможного развития стенотической окклюзии зоны артериальной реконструкции.

2. Пациентам необходима дополнительная подготовка микроциркуляторного русла в предоперационном периоде и его коррекция после реконструктивно-восстановительных вмешательств, с учетом патофизиологических механизмов, регулирующих процессы микроциркуляции.

3. В условиях отделений сосудистой хирургии в целях прогнозирования развития стенотической окклюзии зоны артериальной реконструкции у больных облитерирующим атеросклерозом аорты и магистральных артерий при реконструктивных (БПШ и АБШ) и восстановительных (ТБА со стентированием подвздошного сегмента) операциях целесообразно применять созданные модели логистической регрессии, продемонстрировавшие в обучающем множестве высокие уровни чувствительности и специфичности.

4. Для оценки риска развития стенотической окклюзии зоны реконструкции у пациентов при оперативных вмешательствах на магистральных артериях нижних конечностей в объеме БПШ с анастомозом в позиции выше щели коленного сустава и использованием в качестве пластического материала ПТФЭ протеза рекомендуем использовать разработанную математическую модель, включающую в себя следующие предикторы развития стеноза: возраст, ЛПВП и ЛПНП до операции, маркеры дисфункции эндотелия – окисленные ЛПНП в системном кровотоке после операции, sVCAM-1 в системном кровотоке

до операции, резерв капиллярного кровотока до операции и показатель шунтирования базального кровотока после операции.

5. При оперативных вмешательствах в объеме АБШ рекомендуем использовать разработанную математическую модель, включающую в себя следующие предикторы развития стеноза: уровень t-РА в системном кровотоке после операции и ИЛ-1 в системном кровотоке до операции, при восстановительных вмешательствах на подвздошных артериях в объеме ТБА со стентированием: ЛПИ до операции, уровень АТ III до операции, РАІ-1 в системном кровотоке до операции и резерв капиллярного кровотока после операции.

6. Для проведения оперативных вмешательств на аорте и магистральных сосудах целесообразно использовать зажим аортальный (патент на полезную модель № 145250), зажим для бокового отжатия сосудов (патент на полезную модель № 154112). Для стандартизации выполнения иссечения фрагментов стенки брюшного отдела аорты необходимых размеров и конфигурации, обеспечения необходимой ангуляции плоскости анастомоза целесообразно применять зажим для иссечения стенки аорты (патент на полезную модель № 145251).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ACC (American College of Cardiology) - Американский колледж кардиологов

АНА (American Heart Association) - Американская ассоциация сердца

MTHFR - метилентетрагидрофолатредуктаза

NO - оксид азота

PAI-1 - ингибитор тканевого активатора плазминогена 1 типа

sVCAM-1 - молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа

TASC II - TransAtlantic Inter-Society Consensus II (2007)

t-PA – тканевой активатор плазминогена

АБШ - аорто-бедренное шунтирование

АТ III - антитромбин III

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

БПШ – бедренно-подколенное шунтирование

ГГЦ - гипергомоцистеинемия

ГМК - гладкомышечные клетки

ГЦ - гомоцистеин

Д - дыхательный регуляторный механизм микроциркуляции

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИЛ-1 - Интерлейкин-1

ИЛ-6 - Интерлейкин-6

КА - коэффициент атерогенности

ЛДФ - лазерная доплеровская флоуметрия

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПИ - лодыжечно-плечевой индекс

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

М - миогенный регуляторный механизм микроциркуляции

МНО - международное нормализованное отношение

Н - нейрогенный регуляторный механизм микроциркуляции

ОААНК - облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей

Окисленные ЛПНП - окисленные липопротеины низкой плотности

ОХ - общий холестерин

ПМ – показатель микроциркуляции

ПТИ - протромбиновый индекс

ПТФЭ - политетрафторэтилен

ПШ – показатель шунтирования

РКК – резерв капиллярного кровотока

С - сердечный регуляторный механизм микроциркуляции

СРБ - С реактивный белок

СФ - спонтанный фибринолиз

ТБА - транслюминальная баллонная ангиопластика

ТВ - тромбиновое время

ТГ - триглицериды

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФГ - фибриноген

ХОЗАНК - хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

Э – эндотелиальный регуляторный механизм микроциркуляции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные проблемы хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей – пути решения (состояние проблемы) / Л. А. Бокерия [и др.] // *Анналы хирургии*. – 2011. – № 1. – С. 5–9.
2. Анализ субпопуляций лейкоцитов в материале атеросклеротических бляшек, полученном при проведении коронарной атерэктомии / С. И. Проваторов [и др.] // *Сердечно-сосудистая и интервенционная радиология : тез. 5-го междунар. симп. (Москва, 22–24 апр. 2004 г.)*. – М., 2004. – С. 59.
3. Ангиографические характеристики поражения, влияющие на выбор тактики эндоваскулярной реваскуляризации при критической ишемии нижних конечностей / М. Ю. Капутин [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 47–51.
4. Аннексин-5 – биохимический маркер ранних сосудистых нарушений при хронической болезни почек / В. Л. Эмануэль [и др.] // *Клин. лаборатор. диагностика*. – 2013. – № 4. – С. 9–10.
5. Антитромботическая терапия после шунтирования ниже паховой связки / Ю. И. Казаков [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 13–19.
6. Антитромботическая терапия у больных с заболеваниями периферических артерий / А. В. Светликов [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 13–17.
7. Антифосфолипидные антитела и гипергомоцистеинемия как факторы риска тромботических осложнений после операции на аорте и магистральных артериях у пациентов молодого возраста / И. А. Кустов [и др.] // *Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН*. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 46–53.
8. Аракелян, В. С. Современная стратегия лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей: Трансатлантический международный консенсус (Trans-Atlantic inter-Society Consensus) (обзор литературы) / В. С. Аракелян, О. А. Демидова, С. Ю. Сергеев // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 127–133.

9. Арзамасцев, Д. Д. Чрескожная ангиопластика, провоспалительные факторы и эндотелиальная дисфункция в эффективности реваскуляризации нижних конечностей : дис. ... канд. мед. наук / Д. Д. Арзамасцев. – Новосибирск, 2012. – 134 с.
10. Аршинов, А. В. Значение инфекции и воспаления в развитии атеросклероза. История проблемы, механизмы прогрессирования / А. В. Аршинов, Ю. А. Гончарова, И. Г. Маслова // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2015. – № 1 (61). – С. 7–12.
11. Аутовенозное бедренно-подколенное шунтирование у пациентов различных возрастных групп / Ю. И. Казаков [и др.] // Вестн. хирургии. – 2004. – Т. 163, № 1. – С. 32–35.
12. Бабинцева, Я. Д. Модифицированные циркулирующие липопротеиды низкой плотности: патогенетическая значимость в ангиологии / Я. Д. Бабинцева, В. П. Карагодин, А. Н. Орехов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 17–22.
13. Балаболкин, М. И. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская // Сахар. диабет. – 1999. – Т. 2, № 1. – С. 2–8.
14. Балахонова, Т. В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями : дис. ... д-ра мед. наук / Т. В. Балахонова. – М., 2002. – 215 с.
15. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. : Ньюдиамед. 2001. – 296 с.
16. Барсуков, А. Е. Дисфункция эндотелия: принципы диагностики и клиническая значимость при облитерирующем атеросклерозе периферических артерий / А. Е. Барсуков, Н. А. Махнов // Вестн. хирургии. – 2005. – Т. 164, № 1. – С. 102–104.
17. Белов, Ю. В. Минимально инвазивная техника в хирургии аорто-подвздошной зоны / Ю. В. Белов, Б. В. Фадин. – Екатеринбург, 2007. – 218 с.

18. Белов, Ю. В. Повторные реконструктивные операции на аорте и магистральных артериях / Ю. В. Белов, А. Б. Степаненко. – М. : Мед. информ. агентство, 2009. – 174 с. : цв. ил., табл.
19. Белов, Ю. В. Хирургическое лечение больных с хронической критической ишемией нижних конечностей атеросклеротической этиологии / Ю. В. Белов, В. А. Сандриков, А. Н. Косенков // Хирургия. – 1997. – № 2. – С. 45–51.
20. Березовская, Г. А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры / Г. А. Березовская, В. И. Ганюков, М. А. Карпенко // Рос. кардиол. журн. – 2012. – № 6 (98). – С. 91–95.
21. Березовская, Г. А. Коронарное кровообращение и возобновление клиники ишемической болезни сердца после интракоронарного стентирования / Г. А. Березовская // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2016. – Т. 15, № 3 (59). – С. 57–63.
22. Биосовместимость / под ред. В. И. Севастьянова. – М., 1999. – 368 с.
23. Биохимические маркеры сыворотки крови при различных методах каротидной эндалтерэктомии / В. С. Козырева [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 23–31.
24. Борисова, О. Л. Влияние тренированности, характера физических нагрузок на активацию сосудистого эндотелия спортсменов / О. Л. Борисова, А. Д. Викулов // Вестн. ЮУрГУ. – 2011. – № 26. – С. 41–42.
25. Булаева, Н. И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н. И. Булаева, Е. З. Голухова // Креатив. кардиология. – 2013. – № 1. – С. 14–22.
26. Бурков, Н. Н. Госпитальные исходы реконструктивных вмешательств на аорто-бедренном сегменте у пациентов с мультифокальным атеросклерозом / Н. Н. Бурков, А. Н. Казанцев, Р. С. Тарасов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 139–145.
27. Васильев, А. П. Функциональное состояние микрогемодиализации кожи у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

по данным лазерной доплеровской флоуметрии / А. П. Васильев, Н. Н. Стрельцова, Л. А. Саламова // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 35–41.

28. Васина, Л. В. Маркеры апоптоза и дисфункция эндотелия при остром коронарном синдроме / Л. В. Васина // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 5–10.

29. Васина, Л. В. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) / Л. В. Васина, Т. Д. Власов, Н. Н. Петрищев // Артер. гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88–102.

30. Васина, Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–15.

31. Васина, Л. В. Механизмы дисфункции эндотелия при остром коронарном синдроме : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.16 / Л. В. Васина. – СПб., 2009. – 262 с. : ил.

32. Взаимосвязь маркеров воспаления и показателей состояния эндотелия сосудов у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, при лечении дезоксирибонуклеатом натрия / Е. В. Малинок [и др.] // Клини. медицина. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 127–133.

33. Визир, В. А. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска / В. А. Визир, А. Е. Березин // Укр. мед. журн. – 2010. – № 2 (76), III–IV. – С. 1–11.

34. Власов, В. В. Введение в доказательную медицину / В. В. Власов. – М. : Медиа Сфера, 2001. – 392 с. : ил.

35. Влияние реваскуляризации на результаты лечения хронической критической ишемии при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы / И. Н. Игнатович [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 71–75.

36. Влияние терапии аторвастатином в различных дозах на эндотелиальные прогениторные клетки и факторы ангиогенеза у больных

ишемической болезнью сердца / А. Л. Домбровский [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – № 2 (19). – С. 56–68.

37. Влияние факторов воспаления на трансэндотелиальный транспорт липопротеинов сыворотки крови *in vitro* / П. Г. Назаров [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 4. – С. 59–64.

38. Воспаление : рук. для врачей / под ред. В. В. Серова, В. С. Пукова. – М. : Медицина, 1995. – 640 с.

39. Выбор оптимального вида реконструктивной операции при атеросклеротическом поражении магистральных артерий ниже паховой связки в стадии критической ишемии / Ю. И. Казаков [и др.] // Хирургия. – 2007. – № 3. – С. 44–48.

40. Выживаемость без ампутации после открытых и эндоваскулярных вмешательств на инфраингвинальном сегменте у больных с критической ишемией нижних конечностей / Ю. И. Казаков [и др.] // Груд. и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – № 1. – С. 42–46.

41. Выживаемость при выполнении первичных и вторичных ампутаций у больных с критической ишемией нижних конечностей / М. Н. Кудыкин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 126–129.

42. Выявление необратимости ишемических изменений в тканях нижних конечностей у больных облитерирующим атеросклерозом артерий (по данным лазерной доплеровской флоуметрии) / Е. Г. Микульская [и др.] // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – № 3. – С.19–24.

43. Гавриленко, А. В. Повторные реконструкции после эндоваскулярного вмешательства у больной с критической ишемией нижних конечностей / А. В. Гавриленко, А. А. Кравченко, Д. В. Шаталова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 118–120.

44. Гавриленко, А. В. Прогностическая ценность функционального резерва микроциркуляции и воспалительно-некротической реакции для определения тактики хирургического лечения больных с критической ишемией

нижних конечностей / А. В. Гавриленко, О. А. Омаржанов, А. В. Куклин // *Анналы хирургии.* – 2005. – № 5. – С. 23–28.

45. Гавриленко, А. В. Хирургическое лечение больных с критической ишемией нижних конечностей при поражениях артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента / А. В. Гавриленко, С. И. Скрылев // *Хирургия.* – 2004. – № 8. – С. 22–26.

46. Гавриленко, А. В. Микроциркуляция у больных с хронической ишемией нижних конечностей / А. В. Гавриленко, О. А. Маржанов, А. В. Абрамян // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 130–135.

47. Гавриленко, А. В. Прогнозирование результатов артериальных реконструкций и вероятности прогрессирования атеросклероза на основании уровня плазменных цитокинов / А. В. Гавриленко, Д. А. Воронов, С. В. Кочетов // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 146–151.

48. Генетические аспекты формирования нарушения функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа / И. А. Хрипун [и др.] // *Мед. вестн. Сев. Кавказа.* – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 339–343.

49. Генетические полиморфизмы факторов коагуляции как предикторы перинатальных осложнений при невынашивании беременности / И. О. Буштырева [и др.] // *Вестн. Нац. мед.-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова.* – 2017. – Т. 12, № 4, ч. 2. – С. 56–60.

50. Гибридная хирургия при многоэтажных атеросклеротических поражениях артерий аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегментов / А. В. Троицкий [и др.] // *Диагност. и интервенц. радиология.* – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 67–77.

51. Гибридное хирургическое лечение многоуровневого поражения артерий нижних конечностей / П. Д. Пуздряк [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 80–88.

52. Гибридные операции у больных высокого операционного риска с критической ишемией конечности при поражении аорто-подвздошного сегмента /

А. Н. Вачев [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 88–91.

53. Гибридный метод реваскуляризации дистальных поражений артериального русла у пациентов с критической ишемией нижних конечностей / Т. Г. Манджгаладзе [и др.] // *Груд. и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2018. – Т. 60, № 1. – С. 12–18.

54. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности / А. Д. Макацария [и др.]. – М. : Триада-Х, 2005. – 216 с.

55. Гиперплазия интимы как причина рестеноза после реконструктивных и эндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей / П. Г. Швальб [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 144–146.

56. Гистофизиология капилляров / В. И. Козлов [и др.]. – СПб. : Наука, 1994. – 234 с.

57. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

58. Гостев, А. А. Современные полиуретаны в сердечно-сосудистой хирургии / А. А. Гостев, П. П. Лактионов, А. А. Карпенко // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 29–38.

59. Дан, В. Н. Реваскуляризация конечности при поздних тромбозах бедренно-подколенного шунта / В. Н. Дан, Р. Р. Рахматуллаев // *Новые направления в лечении сосудистых больных : материалы XXX Междунар. конф. Рос. о-ва ангиологов сосуд. хирургов (Сочи, 25–27 июня 2015 г.)*. – *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 142–143.

60. Джуракулов, Ш. Р. Результаты Баллонной ангиопластики и стентирования подвздошных артерий : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.26 / Ш. Р. Джуракулов. – М., 2010. – 79 с. : ил.

61. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр / М. В. Ежов [и др.] // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2017. – № 3. – С. 5–22.

62. Диагностика периферического атеросклероза на основании определения концентрации циркулирующих биомаркеров / Н. С. Синкевич [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – № 2 (19). – С. 22–29.
63. Диагностика функции сосудистого эндотелия у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями : метод. указания / П. А. Лебедев [и др.]. – Самара : Изд-во Самар. гос. аэрокосм. ун-та, 2004. – 18 с.
64. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н. Н. Петрищев [и др.] // Клин. лаборат. диагностика. – 2001. – № 1. – С. 50–52.
65. Диагностическое значение растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни сердца / И. С. Белокопытова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – № 4 (13). – С. 62–65.
66. Динамика изменений в фибринолитической системе гемостаза у больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей [Электронный ресурс] / Е. В. Дрожжин [и др.] // Современ. проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=7447>, свободный (дата обращения: 04.03.2019).
67. Динамика некоторых биохимических показателей у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в различные сроки после реконструктивных операций / Р. Е. Калинин [и др.] // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. – 2012. – № 1. – С. 41–44.
68. Дислипидемия и облитерирующий атеросклероз: Новые перспективы диагностики и лечения / Е. Г. Яблоков [и др.] ; под ред. В. С. Савельева. – [Б. м., 2001]. – 133 с. : ил., табл.
69. Дистальные реконструкции при критической ишемии нижних конечностей у больных старших возрастных групп / М. Д. Дибиров [и др.] // Хирургия. – 2009. – № 1. – С. 49–52.
70. Допплерография микроциркуляторного русла как способ оценки эндотелиопротективных свойств лекарственных препаратов у больных сахарным

диабетом 2-го типа / А. В. Симаненкова [и др.] // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 120–128.

71. Драпкина, О. М. Роль шаперонов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и кардиопротекции / О. М. Драпкина, Я. И. Ашихмин, В. Т. Ивашкин // Рос. мед. вести. – 2008. – Т. 13, № 1. – С. 56–69.

72. Задионченко, В. С. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / В. С. Задионченко, Т. В. Адашева, А. П. Сандомирская // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10, № 1. – С.11–15.

73. Зайцев, А. Ю. Эндоваскулярное лечение поражений аортосубдвздошной локализации у больных распространенным атеросклерозом артерий нижних конечностей / А. Ю. Зайцев, А. Ю. Стойда, Е. Г. Артюхина // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 6, № 4. – С. 27–32.

74. Затевахин, И. И. Реконструктивная хирургия поздней реоклюзии аорты и периферических артерий / И. И. Затевахин, Г. В. Говорунов, И. И. Сухарев. – М., 1993. – 157 с.

75. Земсков, А. М. Иммунные нарушения и их коррекция у оперированных больных облитерирующим атеросклерозом / А. М. Земсков, В. Г. Самодай // Хирургия. – 2006. – № 6. – С. 38–41.

76. Значение реконструкции путей оттока при оперативных вмешательствах на аорто-бедренном сегменте у пациентов с критической ишемией нижних конечностей / В. А. Батрашов [и др.] // Новые направления в лечении сосудистых больных : материалы XXX Междунар. конф. Рос. о-ва ангиологов сосудистых хирургов (Сочи, 25–27 июня 2015 г.). – Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 55–57.

77. Золкин, В. Н. Способы, позволяющие улучшить отдаленные результаты хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей // В. Н. Золкин, А. В. Матюшкин, А. А. Лобачев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 16, № 4. – С. 136–137.

78. Зудин, А. М. Эпидемиологические аспекты хронической критической ишемии нижних конечностей / А. М. Зудин, М. А. Засорина, М. А. Орлова // Хирургия. – 2014. – № 10. – С. 91–95.

79. Ивашкин, В. Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина. – М. : Медицина, 2001. – 367 с.

80. Ивченко, А. О. Сосудистые протезы, используемые при реконструктивных операциях на магистральных артериях нижних конечностей / А. О. Ивченко, А. Н. Шведов, О. А. Ивченко // Бюл. сиб. медицины. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 132–139.

81. Изменение микроциркуляторной картины у больных перемежающейся хромотой после эндоваскулярного восстановления магистрального кровотока конечности / Н. Н. Стрельцова [и др.] // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 42–48.

82. Изменения поверхностного фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием провоспалительных и противовоспалительных цитокинов / Э. А. Старикова [и др.] // Мед. иммунология. – 2003. – Т. 5, № 1-2. – С. 39–48.

83. Иммунологические аспекты формирования рестенозов после повреждения эндотелия / В. С. Козырева [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 21–26.

84. Исмаилов, Н. Б. Ранние поздние осложнения артериальных реконструкций у геронтологических больных / Н. Б. Исмаилов, А. В. Веснин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 122–125.

85. К вопросу о состоянии стенки аорты при воспалительной аневризме брюшной аорты / А. В. Покровский [и др.] // Новые направления в лечении сосудистых больных : материалы XXX Междунар. конф. Рос. о-ва ангиологов сосудистых хирургов (Сочи, 25–27 июня 2015 г.). – Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 480–481.

86. Казаков, Ю. И. Отдалённые результаты открытых и эндоваскулярных инфраингвинальных артериальных реконструкций при критической ишемии / Ю. И. Казаков, И. Б. Лукин // Новые направления в лечении сосудистых больных :

материалы XXX Междунар. конф. Рос. о-ва ангиологов сосудистых хирургов (Сочи, 25–27 июня 2015 г.). – Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 239–240.

87. Казаков, Ю. И. Отдалённые результаты открытых и эндоваскулярных инфраингвинальных артериальных реконструкций при критической ишемии / Ю. И. Казаков, И. Б. Лукин // Новые направления в лечении сосудистых больных : материалы XXX Междунар. конф. Рос. о-ва ангиологов сосудистых хирургов (Сочи, 25–27 июня 2015 г.). – Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 240–241.

88. Казаков, Ю. И. Система оценки состоятельности русла оттока для определения возможности выполнения бедренно-подколенного шунтирования в изолированный артериальный сегмент у больных с критической ишемией / Ю. И. Казаков, И. Б. Лукин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 30–34.

89. Казанцев, А. В. Прогнозирование течения заболевания и хирургическая тактика у больных облитерирующим атеросклерозом артерий при бедренно-подколенно-берцовом поражении : дис. ... д-ра мед. наук / А. В. Казанцев. – Самара, 2011. – 217 с.

90. Казанчян, П. О. Отдаленные результаты бедренно-тибиальных реконструкций / П. О. Казанчян, Ю. В. Дебелый, З. У. Кевлишвили // Хирургия. – 2004. – № 11. – С.8–14.

91. Калинин, Р. Е. Комплексная оценка функционального состояния эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при различных методах оперативного лечения : дис. ... д-ра мед. наук / Р. Е. Калинин. – Рязань, 2009. – 203 с.

92. Калинин, Р. Е. Методы стимуляции секреции оксида азота у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с позиции коррекции эндотелиальной дисфункции / Р. Е. Калинин, А. С. Пшенников // Вестн. Нац. мед.-хирург. центра им. Н. И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 12–15.

93. Калинин, Р. Е. Операции на сосудах / Р. Е. Калинин [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 120 с.
94. Калинин, Р. Е. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей / Р. Е. Калинин, А. С. Пшенников, И. А. Сучков // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 3. – С. 348–352.
95. Калинин, Р. Е. Ультразвуковое дуплексное сканирование в оценке отдаленных результатов реконструктивных операций при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Г. А. Пучкова // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. – 2012. – № 2. – С. 198–213.
96. Калинин, Р. Е. Изучение возможных биохимических и морфологических маркеров феномена «no-reflow» в эксперименте / Р. Е. Калинин, А. С. Пшенников, Р. В. Деев // Клин. и эксперим. хирургия. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 62–69.
97. Калинин, Р. Е. Причины неудовлетворительных результатов реконструктивных операций при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков // Образование. Наука. Научные кадры. – 2011. – № 4. – С. 323–327.
98. Карагодин, В. П. Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины - роль в атерогенезе / В. П. Карагодин, Ю. В. Бобрышев, А. Н. Орехов // Патогенез. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 21–35.
99. Каражанова, Л. К. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы) / Л. К. Каражанова, А. С. Жунуспекова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 4. – С. 129–144.
100. Каррутерс, Т. Н. Современное состояние проблемы лечения подпаховой критической ишемии нижних конечностей / Т. Н. Каррутерс, А. Фарбер // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 129–133.
101. Киреев, К. А. Гибридное вмешательство при атеросклеротическом поражении артерий подвздошно-бедренного сегмента / К. А. Киреев,

А. А. Фокин, Д. В. Роднянский // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2018. – Т. 24, №1. – С. 156–158.

102. Киричук, В. Ф. Дисфункция эндотелия / В. Ф. Киричук, П. В. Глыбочко, А. И. Пономарева. – Саратов : Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2008. – 129 с.

103. Клинико-лабораторная диагностика и лечение тромбофилии, обусловленной гипергомоцистеинемией. Медицинская технология / В. М. Шмелева [и др.]. – СПб. : СПбМАПО, 2008 – 34 с.

104. Клинико-морфологические параллели различных степеней хронической артериальной недостаточности нижних конечностей / М. Р. Кузнецов [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 152–157.

105. Клинические рекомендации «Заболевания артерий нижних конечностей» [Электронный ресурс]. – М., 2016. – 94 с. – Режим доступа: <https://racvs.ru/clinic/files/2016/Diseases-lower-limb-arteries.pdf>

106. Клионер, Л. И. Ранние и поздние послеоперационные осложнения и повторные реконструктивные операции на бедренно-подколенном сегменте / Л. И. Клионер, Н. И. Беляев // *Хирургия*. – 1981. – № 1. – С. 88.

107. Князева, Л. И. Динамика показателей цитокинового статуса, фактора роста и эластичности сосудистого русла у больных ревматоидным артритом на фоне лечения ритуксимабом / Л. И. Князева, Н. С. Мещерина, И. И. Горяйнов // *Курский науч.-практ. вестн «Человек и его здоровье»*. – 2012. – № 2. – С. 60–65.

108. Комплексная коррекция нарушений системы гемостаза у больных с критической ишемией нижних конечностей / Е. В. Дрожжин [и др.] // *Новые направления в лечении сосудистых больных : материалы XXX Междунар. конф. Рос. о-ва ангиологов сосудистых хирургов (Сочи, 25–27 июня 2015 г.)*. – *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 157–159.

109. Коррекция микроциркуляции в клинической практике : монография / Н. Е. Чернеховская [и др.]. – М. : Бином, 2013. – 208 с.

110. Корреляционные взаимосвязи между показателями системного воспаления и маркерами эндотелиальной дисфункции при коморбидных состояниях / А. Х. Ахминеева [и др.] // Сиб. мед. журн. – 2013. – № 7. – С. 64–67.

111. Кохан, Е. П. Ранние тромботические осложнения после бедренно-подколенного шунтирования / Е. П. Кохан, О. В. Пинчук, С. В. Савченко // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. – Т. 7, № 2. – С. 83–87.

112. Кошкин, В. М. Стратегия и тактика консервативной терапии больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей / В. М. Кошкин, Ю. М. Стойко // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 132–136.

113. Крупаткин, А. И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика) / А. И. Крупаткин. – М. : Научный мир, 2003. – 328 с.

114. Крупаткин, А. И. Колебания кровотока - новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции / А. И. Крупаткин // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 1 (49). – С. 83–99.

115. Крупаткин, А. И. Колебательные процессы и диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем / А. И. Крупаткин // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 4.

116. Крупаткин, А. И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно тканевых систем: колебания, информация, нелинейность : рук. для врачей / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – М. : ЛИБРОКОМ, 2013. – 496 с.

117. Кузин, М. И. Синдром системного ответа на воспаление / М. И. Кузин // Хирургия. – 2000. – № 2. – С. 53–59.

118. Кузнецов, М. Р. Диагностика и лечение липидного дистресс-синдрома при облитерирующем атеросклерозе : дис. ... д-ра мед. наук / М. Р. Кузнецов. – М., 2000. – 265 с.

119. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б. И. Кузник. – Чита : Экспресс-Изд-во, 2010. – 828 с.

120. Кузник, Б. И. Цитокины и система гемостаза. III. Цитокины и фибринолиз / Б. И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 4 (52). – С. 17–27.

121. Курьянов, П. С. Гиперплазия интимы в зоне сосудистого анастомоза / П. С. Курьянов, А. С. Разуваев, В. Н. Вавилов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 146–151.

122. Лагутчев, В. В. Взаимосвязь sVCAM-1, антител к Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Virus herpes simplex и степени атеросклероза артерий нижних конечностей / В. В. Лагутчев, А. Н. Щупакова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2010. – № 4. – С. 12–18.

123. Лазуткина, А. Ю. Субклинические характеристики предикторов атеросклероза аорты / А. Ю. Лазуткина, В. В. Горбунов // Вестн. Нац. мед.-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 76–83.

124. Ланкин, В. З. Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета типа 2 / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Е. М. Кумскова // Кардиол. вестн. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 60–67.

125. Ларионова, Е. Е. Влияние модифицированных липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности на апоптоз макрофагов / Е. Е. Ларионова, А. Д. Денисенко // Учен. зап. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2012. – Т. XIX, № 2. – С. 16–19.

126. Левин, Г. Я. Корреляция изменений гемореологии и микроциркуляции при синдроме диабетической стопы / Г. Я. Левин, С. Ю. Кудрицкий, М. Р. Изумрудов // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Т. 10, № 3 (39). – С. 44–48.

127. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – М., 2003. – С. 203–252.

128. Лемнев, В. Л. Оценка состояния дистального артериального русла

при окклюзионных поражениях магистральных артерий конечностей / В. Л. Леменев, А. Н. Щербюк, В. С. Алябьев // Вестн. хирургии. – 1989. – № 3. – С. 44–46.

129. Лечение больных с критической ишемией нижних конечностей: эндоваскулярные методы или реконструктивные операции / А. В. Гавриленко [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 145–150.

130. Лилли, Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия : пер. с англ. / Р. Лилли ; под ред. и с предисл. В. В. Португалова. – М. : Мир, 1969. – 646 с.

131. Лукин, И. Б. Выбор метода артериальной реконструкции у больных с атеросклеротическим поражением бедренно-подколенно-берцового сегмента и критической ишемией : дис. ... канд. мед. наук / И. Б. Лукин. – Тверь, 2015. – 125 с.

132. Лупинская, З. А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока / З. А. Лупинская // Вестн. КРСУ. – 2003. – Т. 3, № 7. – С. 107–114.

133. Майстренко, Д. Н. Результаты аортобедренных артериальных реконструкций в зависимости от гемодинамических условий / Д. Н. Майстренко // Вестн. хирургии. – 2010. – Т. 169, № 2. – С. 29–33.

134. Максименко, А. В. Эндотелиальный гликокаликс системы кровообращения. I. Обнаружение, компоненты, структурная организация / А. В. Максименко, А. Д. Турашев // Биоорганич. химия. – 2014. – Т. 40, № 2. – С. 131–141.

135. Максимов, А. В. Гемодинамическая характеристика дистальных анастомозов в отдаленные сроки после аортобедренной реконструкции / А. В. Максимов, С. Ю. Ахунова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 51–53.

136. Максимов, А. В. Интраоперационные осложнения и причины конверсий при реконструкциях аортобедренного сегмента через минилапаротомию / А. В. Максимов, М. В. Плотников // Хирургия. – 2011. – № 5. – С. 19–24.

137. Максимов, А. В. Объективные критерии инвазивности минидоступа при аортобедренных реконструкциях. Проспективное исследование / А. В. Максимов, А. К. Фейсханов, М. В. Плотников // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 127–130.

138. Малоинвазивные вмешательства у пациентов со стено-окклюзионными поражениями аорто-подвздошного сегмента / А. А. Карпенко [и др.] // *Новые направления в лечении сосудистых больных : материалы XXX Междунар. конф. Рос. о-ва ангиологов сосудистых хирургов (Сочи, 25–27 июня 2015 г.)*. – *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 283–285.

139. Маркеры иммунного воспаления и эндотелиальная функция у больных ишемической болезнью сердца с инсулино-резистентностью и сахарным диабетом на фоне применения аторвастатина / И. М. Фуштей [и др.] // *Сучасні медичні технології*. – 2009. – № 1. – С. 36–40.

140. Марков, Х. М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция сосудистого эндотелия и патогенез атеросклероза / Х. М. Марков // *Кардиология*. – 2009. – № 11. – С. 64–74.

141. Медикаментозная коррекция функционального состояния эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / Р. Е. Калинин [и др.] // *Казан. мед. журн.* – 2013. – Т. 94, № 2. – С. 181–185.

142. Место ангиопластики при лечении окклюзированных (длиной более 10 см) бедренных артерий / К. В. Былов [и др.] // *Междунар. журн. интервенц. кардиоангиологии*. – 2004. – № 5. – С. 26–31.

143. Метаболические и генетические предикторы рестеноза и тромбоза артериальных биопротезов в бедренно-подколенной позиции / Н. Н. Бурков [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2013. – Т. 19, № 3. – С. 131–135.

144. Метаболические и хирургические предикторы рестенозов и тромбозов биопротезов в инфраингвинальной позиции / Л. С. Барбараш [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 29–34.

145. Микроциркуляция / под ред. А. М. Чернуха, В. В. Куприянова. – М., 1972. – 295 с.

146. Можно ли предсказать исход реконструктивной операции у больных с ишемией нижних конечностей на основании дооперационных исследований? / А. В. Покровский [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 102–110.

147. Момот, А. П. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности : монография / А. П. Момот. – Барнаул : Изд-во АГМУ, 2011. – 138 с.

148. Морозов, Ю. А. Антитромбин III и эффективность традиционной антитромботической терапии / Ю. А. Морозов // Тромбоз. Гемостаз. Реология. – 2012. – № 4. – С. 28–32.

149. Морфологические изменения сосудистой стенки при артериальных реконструкциях с использованием различных типов синтетических материалов / Р. Е. Калинин [и др.] // Новые направления в лечении сосудистых больных : материалы XXX Междунар. конф. Рос. о-ва ангиологов сосудистых хирургов (Сочи, 25–27 июня 2015 г.). – Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 254–255.

150. Муравьев, А. В. Микроциркуляция и гемореология: точки взаимодействия / А. В. Муравьев, П. В. Михайлов, И. А. Тихомирова // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 2 (62). – С. 90–100.

151. Насонов, Е. Л. Антифосфолипидный синдром / Е. Л. Насонов. – М. : Литтерра, 2004. – 440 с.

152. Насонов, Е. Л. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли / Е. Л. Насонов // Сердеч. недостаточность. – 2000. – Т. 1, № 4. – С. 139–143.

153. Наумов, А. В. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений / А. В. Наумов, Т. Н. Гриневич, В. М. Найдина // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 1 (49). – С. 9–19.

154. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 1–75.

155. Новые возможности оценки артериальной ригидности – раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний : материалы симп. / под ред. А. И. Мартынова. – М. : Рус. врач, 2007. – 48 с.

156. Окислительное карбонилирование белков при экспериментальной ишемии и реперфузии нижних конечностей / Р. Е. Калинин [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 32–37.

157. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания : монография / Е. Б. Меньщикова [и др.]. – Новосибирск : Арта, 2008. – 284 с.

158. Окисляемость липидов в плазме крови у пациентов с острым коронарным синдромом / А. А. Быкова [и др.] // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 49–52.

159. Оптическая неинвазивная диагностика функционального состояния микроциркуляторного русла пациентов с нарушением периферической микрогемодинамики / Е. В. Жарких [и др.] // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция*. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 23–32.

160. Орехов, П. Ю. Биологические аспекты и клиническое применение стволовых клеток при критической ишемии нижних конечностей / П. Ю. Орехов, А. В. Троицкий, А. В. Чупин // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 19–30.

161. Особенности гемокоагуляционных нарушений у больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей на фоне сахарного диабета / Е. В. Дрожжин [и др.] // *Вестн. Нац. мед.-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова*. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 49–52.

162. Особенности изменения уровня гипоксией-индуцированного фактора 1 α у больных с критической ишемией нижних конечностей / Г. Е. Шейко [и др.] // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция*. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 102–106.

163. Особенности морфологической картины в зоне сосудистого анастомоза в различные сроки после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей / Р. Е. Калинин [и др.] // Морфол. вед. – 2013. – № 1. – С. 21–27.

164. Особенности секреции цитокинов и хемокинов моноцитами крови человека при атеросклерозе / Н. Г. Никифоров [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 18–22.

165. Отдаленные результаты аорто-бедренных реконструкций у больных сахарным диабетом 2 типа / А. В. Покровский [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 16, № 1. – С.48–53.

166. Отдалённые результаты операции бедренно-тибиального шунтирования у больных с критической и острой ишемией нижних конечностей / В. Н. Золкин [и др.] // Новые направления в лечении сосудистых больных : материалы XXX Междунар. конф. Рос. о-ва ангиологов сосудистых хирургов (Сочи, 25–27 июня 2015 г.). – Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С.197–199.

167. Отдаленные результаты открытых и эндоваскулярных операций в коррекции окклюзионно-стенотических поражений артерий бедренно-подколенного сегмента / И. И. Затевахин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 59–62.

168. Отдаленные результаты хирургического лечения поздних окклюзий аорто-бедренного трансплантатов у больных с рецидивом критической ишемии нижних конечностей / Ю. Э. Восканян [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 81–85.

169. Отдаленные результаты эндоваскулярного лечения поражений поверхностной бедренной артерии типов С и D по классификации TASC II / С. А. Папоян [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 73–77.

170. Отдаленные результаты эндопротезирования и стентирования подвздошных артерий после гибридных вмешательств / Р. И. Хабазов [и др.] //

Вестн. Нац. мед.-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 22–26.

171. Оценка прогностической значимости морфометрических параметров воспаления сосудистой стенки в отношении отдаленных результатов реконструктивных операций в аортоподвздошной зоне / А. А. Полянцев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 42–46.

172. Оценка тяжести иммунных расстройств и прогнозирование развития гнойно-септических осложнений у пациентов с неотложной хирургической патологией / Г. В. Булава [и др.] // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 3. – С.10–16.

173. Оценка уровня гомоцистеина и состояния гемостаза у больных сахарным диабетом второго типа и без него в отдаленные сроки после реконструктивных операций на аорто-подвздошном сегменте / А. В. Покровский [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 43–47.

174. Оценка функционального состояния микроциркуляторного русла стопы у больных с критической ишемией нижних конечностей / С. А. Платонов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 19–23.

175. Оценка эндотелиальной дисфункции в профилактике осложнений у больных с поражением периферических артерий / А. В. Покровский [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 29–33.

176. Оценка эффективности рентгенэндоваскулярного лечения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с протяженными окклюзиями поверхностной бедренной артерии / Р. С. Голощапов-Аксенов [и др.] // Вестн. РУДН. Сер. Медицина. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 234–245.

177. Петрищев, Н. Н. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (обзор литературы) / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2000. – № 2. – С. 148–163.

178. Петрищев, Н. Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Н. Н. Петрищев. – СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2003. – 184 с.

179. Петрищев, Н. Н. Нарушение адгезионной активности как форма эндотелиальной дисфункции / Н. Н. Петрищев, Л. В. Васина // Трансляц. медицина. – 2014. – № 3. – С. 5–15.
180. Петров, Е. С. Нерешенные проблемы сосудистых анастомозов / Е. С. Петров, А. О. Тутуров, К. А. Косси-Согбо // Груд. и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 59, № 6. – С. 363–367.
181. Повторные реконструктивные операции при поздних осложнениях в аортоподвздошно-бедренном сегменте / В. С. Аракелян [и др.] // Хирургия. – 1996. – № 2. – С. 99–103.
182. Покровский, А. В. Клиническая ангиология : руководство : в 2 т. / под ред. А. В. Покровского. – М. : Медицина, 2004. – Т. 2. – 888 с. : ил.
183. Покровский, А. В. Превентивные операции при стенозах дистальных анастомозов после аорто-бедренных шунтирований / А. В. Покровский, Р. Рахматуллаев // Новые направления в лечении сосудистых больных : материалы XXX Междунар. конф. Рос. о-ва ангиологов сосудистых хирургов (Сочи, 25–27 июня 2015 г.). – Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 484–485.
184. Покровский, А. В. Состояние сосудистой хирургии в России в 2016 году / А. В. Покровский, А. С. Ивандаев. – М., 2017. – 76 с.
185. Покровский, А. В. Состояние сосудистой хирургии в России в 2017 году / А. В. Покровский, А. С. Ивандаев. – М., 2018. – 66 с.
186. Покровский, А. В. Значение оценки путей оттока при бедренно-тибиальных реконструкциях [Электронный ресурс] / А. В. Покровский, Д. И. Яхонтов // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. – 2013. – № 4. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-otsenki-putey-ottoka-pri-bedrenno-tibialnyh-rekonstruktsiyah> (дата обращения: 05.03.2019).
187. Покровский, А. В. Результаты использования комбинированных шунтов с дистальным анастомозом ниже щели коленного сустава / А. В. Покровский, Д. И. Яхонтов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 2. – С. 40–47.

188. Покровский, В. И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В. И. Покровский, Н. А. Виноградов // *Терапевт. арх.* – 2005. – № 1. – С. 82–87.

189. Поленов, С. А. Вазомоторные эффекты нейропептидов / С. А. Поленов, Д. П. Дворецкий, Г. В. Чернявская // *Физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 1995. – Т. 81, № 6. – С. 29–47.

190. Поливода, С. Н. Фактор Виллебранда как маркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы / С. Н. Поливода, А. А. Черепок // *Укр. ревматол. журн.* – 2000. – № 1. – С. 13–17.

191. Попова, А. А. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования / А. А. Попова, Е. Н. Березикова, С. Д. Маянская // *Сиб. мед. обозрение.* – 2010. – № 4 (64). – С. 7–11.

192. Предикторы неблагоприятных исходов реконструктивных вмешательств на аортобедренном сегменте в отдаленном периоде наблюдения / Н. Н. Бурков [и др.] // *Груд. и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2018. – Т. 60, № 1. – С. 55–60.

193. Прогнозирование отдаленных результатов оперативного лечения больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / М. Р. Кузнецов [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 106–112.

194. Прогнозирование отдаленных результатов реконструктивных операций в аортоподвздошной зоне у пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом, с использованием морфометрии сосудистой стенки / А. А. Полянцев [и др.] // *Вестн. эксперим. и клин. хирургии.* – 2011. – Т. 4, № 1. – С. 67–70.

195. Прогнозирование результатов реваскуляризирующих операций на артериях нижних конечностей на основе методов оценки регионарного кровотока / Ю. В. Белов [и др.] // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2014. – № 5. – С. 62–67.

196. Прогнозирование эффективности оперативных методов лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей [Электронный ресурс] / В. В. Рыбачков [и др.] // Современ. проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=18135>, свободный.

197. Прогностическая значимость факторов коагуляционного гемостаза и полиморфизма генов в развитии подострого тромбоза у больных ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования / И. В. Кокшенева [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 2(58). – С. 27–32.

198. Прогностическое значение реактивности тромбоцитов, маркеров воспаления и генотипирования у больных ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства / М. В. Григорян [и др.] // Креатив. кардиология. – 2014. – № 4. – С. 28–40.

199. Протопопов, А. В. Динамика морфологических изменений в сосудистой стенке и этапы формирования неоинтимы после имплантации стента / А. В. Протопопов, Т. А. Кочкина // Сосудистое и внутриорганное стентирование : руководство / под ред. Л. С. Кокова [и др.]. – М. : Грааль, 2003. – С. 24–37.

200. Профилактика рестеноза в реконструктивной хирургии магистральных артерий / И. А. Сучков [и др.] // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2013. – № 2. – С. 12–19.

201. Прямая реваскуляризация – метод выбора в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей / Л. А. Бокерия [и др.] // Рос. мед. журн. – 2011. – № 6. – С. 23–26.

202. Разработка и оценка эффективности матрицы из L-полилактида для создания тканеинженерного сосудистого имплантата / Г. И. Попов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 39–44.

203. Рахматуллаев, Р. Р. Диагностика и хирургическое лечение поздних тромбозов бедренно-подколенных и аорто-подвздошно-бедренных шунтов и стенозов дистальных анастомозов : дис. ... д-ра мед. наук / Р. Р. Рахматуллаев. – М., 1999. – 298 с.

204. Резникова, А. Ю. Фибринолиз как гетерогенный катализ / А. Ю. Резникова, А. Н. Ложкина, Б. И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 1 (57). – С. 31–35.

205. Результаты гибридной петлевой эндартерэктомии из поверхностной бедренной артерии петлей MULTITASC / Е. Р. Лысенко [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 172–176.

206. Результаты гибридных реконструкций поверхностной бедренной артерии у больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей / А. В. Быковский [и др.] // Вестн. Нац. мед.-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 140–143.

207. Результаты лечения пациентов с хронической критической ишемией при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы / И. Н. Игнатович [и др.] // Хирургия. – 2011. – № 6. – С. 51–55.

208. Результаты повторных открытых реконструкций и повторных эндоваскулярных вмешательств у больных с КИНК / А. В. Гавриленко [и др.] // Новые направления в лечении сосудистых больных : материалы XXX Междунар. конф. Рос. о-ва ангиологов сосудистых хирургов (Сочи, 25–27 июня 2015 г.). – Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 119–120.

209. Результаты реконструктивных операций при синдроме диабетической стопы у геронтологических больных / М. Д. Дибиров [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 145–149.

210. Результаты эндоваскулярного лечения атеросклеротических поражений подвздошных артерий / И. И. Затевахин [и др.] // Диагност. и интервенц. радиология. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 29–37.

211. Результаты эндоваскулярных вмешательств у больных с окклюзионно-стенотическими поражениями артерий аорто-подвздошного сегмента / А. А. Карпенко [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 77–82.

212. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год / Б. Г. Алякян [и др.] // Эндоваскуляр. хирургия. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 93–240.

213. Розанова, И. А. Эффект различных компонентов экстрацеллюлярного матрикса на адгезию костномозговых мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток к политетрафторэтилену / И. А. Розанова // Новые направления в лечении сосудистых больных : материалы XXX Междунар. конф. Рос. о-ва ангиологов сосудистых хирургов (Сочи, 25–27 июня 2015 г.). – Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 517–519.

214. Роль генетических маркеров тромбофилии в развитии тромбозов после операции аортокоронарного шунтирования / К. А. Ахмадзас [и др.] // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2016. – Т. 15, № 1 (57). – С. 4–10.

215. Роль гипоксией индуцированного фактора при синдроме хронической ишемии нижней конечности и влияние сахарного диабета на процесс ангиогенеза / М. Н. Кудыкин [и др.] // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 4–9.

216. Роль клеточно-межклеточных взаимоотношений в развитии интимальной гиперплазии внутренней грудной артерии / С. С. Тодоров [и др.] // Вестн. Нац. мед.-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 70–72.

217. Роль нарушений гуморального и клеточного иммунитета в генезе стеноза сосудистых анастомозов после реконструктивных вмешательств на артериях таза и нижних конечностей / М. Р. Кузнецов [и др.] // Груд. и сердечно-сосудистая хирургия. – 2005. – № 2. – С. 29–33.

218. Роль окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в иммунно-воспалительном процессе при атеросклерозе / М. Х. Шогенова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – № 2 (19). – С. 17–21.

219. Российский консенсус «Рекомендуемые стандарты для оценки результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей». – М., 2001.

220. Рубаненко, О. А. Оптимизация гемостазиологических показателей под влиянием терапии статинами у больных ишемической болезнью сердца / О. А. Рубаненко, Н. А. Кириченко, О. В. Фатенков // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – № 2 (19). – С. 50–55.

221. Руководство по гистологии : учеб. пособие для студентов мед. вузов и фак., аспирантов и слушателей системы доп. мед. образования : в 2 т. / под ред. Р. К. Данилова. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб. : СпецЛит, 2011. – Т. 1. – 831 с.

222. Руководство по гистологии : учеб. пособие для студентов мед. вузов и фак., аспирантов и слушателей системы доп. мед. образования : в 2 т. / под ред. Р. К. Данилова. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб. : СпецЛит, 2011. – Т. 2. – 511 с.

223. Рыбачков, В. В. Полиморфизм генов, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии и наследственных тромбофилий, у больных с хроническими окклюзионными заболеваниями нижних конечностей / В. В. Рыбачков, Е. Н. Четверикова // Вестн. Иванов. мед. акад. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 27–30.

224. Рыбачков, В. В. Оценка эффективности лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей на основе генетического полиморфизма [Электронный ресурс] / В. В. Рыбачков, Е. Н. Четверикова // Современ. проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/122-17144>, свободный.

225. Савельев, В. С. Дислипидемия при панкреонекрозе: причинно-следственные взаимосвязи / В. С. Савельев, Е. Г. Яблоков, В. А. Петухов // Хирургия. – 1995. – № 3. – С. 23–26.

226. Савельев, В. С. Липидный дистресс-синдром / В. С. Савельев, В. А. Петухов. – М. : МаксПресс, 2007. – 359 с.

227. Сагайдачный, А. А. Окклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения / А. А. Сагайдачный // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 5–22.
228. Сажинов, А. П. Пути улучшения проходимости бедренно-подколенно-берцовых шунтов / А. П. Сажинов, А. В. Лукинский, А. В. Чупин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 141–145.
229. Седов, В. М. Влияние дислипотеидемии на отдаленные результаты хирургического лечения больных облитерирующим атеросклерозом / В. М. Седов, К. К. Мирчук, Л. В. Лебедев // Вестн. хирургии. – 2004. – Т. 163, № 2. – С. 50–55.
230. Скворцов, Ю. И. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) / Ю. И. Скворцов, А. С. Королькова // Саратов. науч.-мед. журн. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 619–624.
231. Скугарь, Ю. А. Зависимость сохранности конечности от метода реконструктивной операции на бедренно-подколенном артериальном сегменте / Ю. А. Скугарь, Н. О. Логуш, В. П. Фоменко // Хирургия. – 2004. – № 4. – С. 16–19.
232. Современные возможности неинвазивного контроля микроциркуляции и обмена веществ у человека / А. А. Федорович [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 7–18.
233. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине / А. В. Шабров [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12, № 6. – С. 733–742.
234. Современные подходы диагностики и лечения многоуровневых поражений артерий нижних конечностей ниже паховой складки в стадии критической ишемии / В. А. Янушко [и др.] // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 115–128.
235. Состояние микроциркуляции при IV стадии хронической артериальной недостаточности нижних конечностей атеросклеротического генеза / С. В. Лисин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 21–28.

236. Состояние регионарной гемодинамики у больных, оперированных по поводу атеросклероза аорты и артерий нижних конечностей, в зависимости от морфологических вариантов его течения и выраженности гиперлипидемии [Электронный ресурс] / А. А. Полянцев [и др.] // Medline.ru. – 2011. – Т. 12. – С. 364–373. – Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom12/art31.html>

237. Состояние функции эндотелия при артериальных реконструкциях в эксперименте в зависимости от вида синтетических заплат / Р. Е. Калинин [и др.] // Вестн. Нац. мед.-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 32–35.

238. Спиридонов, А. А. Ультразвуковая диагностика патологии артерий нижних конечностей : учеб.-метод. руководство / А. А. Спиридонов, Ю. И. Бузиашвили, М. В. Шумилина. – М., 2002. – 68 с.

239. Сравнительная оценка клинических результатов транслюминальной баллонной ангиопластики в зависимости от восстановления артерий голени с учетом «ангиосомной» теории / И. И. Кательницкий [и др.] // Вестн. Нац. мед.-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 19–23.

240. Сравнительные результаты различных методик артериальной реконструкции при поражении бедренно-подколенно-берцового сегмента у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей / А. А. Койдан [и др.] // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 41–48.

241. Староверов, И. Н. Пути улучшения диагностики и хирургического лечения послеоперационных стенозов и окклюзий магистральных артерий нижних конечностей : дис. ... д-ра мед. наук / И. Н. Староверов. – Ярославль, 2014. – 331 с.

242. Стенты сосудов: подходы, используемые для повышения их клинической эффективности / К. А. Кузнецов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 69–79.

243. Стресс-лимитирующая система у пациентов с ишемией нижних конечностей / Р. Е. Калинин [и др.] // Вестн. Нац. мед.-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 123–128.

244. Суханов, С. Г. Гипергомоцистеинемия и коронарный атеросклероз / С. Г. Суханов, О. Н. Таубер // Вестн. Самар. ун-та. Естественнонауч. сер. – 2007. – № 2 (52). – С. 285–293.

245. Сучков, И. А. Коррекция эндотелиальной дисфункции в комплексном лечении больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.26 / И. А. Сучков. – Рязань, 2013. – 327 с.

246. Тактика хирургического лечения больных с диффузным поражением артерий нижних конечностей / Ю. В. Белов [и др.] // Хирургия. – 1999. – № 4. – С. 4–9.

247. Тактические ошибки в хирургическом лечении больных с критической ишемией нижних конечностей при поражении артерий бедра и голени / А. В. Гавриленко [и др.] // Хирургия. – 2011. – № 5. – С. 10–14.

248. Танканаг, А. В. Методы вейвлет-анализа в комплексном подходе к исследованию кожной микрогемодинамики как единицы сердечно-сосудистой системы / А. В. Танканаг // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 33–41.

249. Темрезов, М. Б. Комплексное лечение больных с критической ишемией нижних конечностей : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.26 / М. Б. Темрезов. – М., 2012. – 234 с. : ил.

250. Типовые формы дисфункции эндотелия / Н. Н. Петрищев [и др.] // Клинико-лаборатор. консилиум. – 2007. – № 18. – С. 31–35.

251. Тихомирова, И. А. Возможности метода лазерной доплеровской флуометрии в оценке возрастных особенностей функционирования системы микроциркуляции / И. А. Тихомирова, Н. В. Бабошина, С. С. Терехин // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 80–86.

252. Троицкий, А. В. Хирургическое лечение поздних стенотических и окклюзионных поражений артерий бедренно-берцового сегмента : дис. ... д-ра мед. наук / А. В. Троицкий. – М., 2002. – 306 с.

253. Турсунов, С. Б. Результаты эндоваскулярных вмешательств при поражении артерий бедренно-подколенного сегмента : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.26 / С. Б. Турсунов. – М., 2015. – 120 с.

254. Улучшение отдалённых результатов бедренно-подколенного протезирования биологическими протезами «КемАнгиопротез», модифицированных низкомолекулярным гепарином / Н. Н. Бурков [и др.] // Новые направления в лечении сосудистых больных : материалы XXX Междунар. конф. Рос. о-ва ангиологов сосудистых хирургов (Сочи, 25–27 июня 2015 г.). – Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 86–87.

255. Участие микрочастиц плазмы крови в обеспечении гемостатического потенциала у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей / О. Ю. Матвиенко [и др.] // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12, № 4 (48). – С. 75–80.

256. Федоров, Д. А. Модели и алгоритмы диагностики атеросклероза артерий нижних конечностей / Д. А. Федоров // Вестн. кибернетики. – 2015. – № 4. – С. 135–141.

257. Федорович, А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования / А. А. Федорович // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 11–26.

258. Фенотип гладкомышечных клеток в интимальных утолщениях при рестенозе дистального анастомоза после аорто-фemorального шунтирования / Б. В. Шехонин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. – Т. 7, № 4. – С. 32–43.

259. Физиологические аспекты диагностики пропускной способности микроциркуляторного русла нижних конечностей / В. С. Савельев [и др.] // Груд. и сердечно-сосудистая хирургия. – 2002. – № 1. – С. 31–37.

260. Фиши, М. В поисках уязвимой бляшки / М. Фиши, С. Кинг // *Международ. журн. интервенц. кардиоангиологии.* – 2004. – № 4. – С. 18–22.
261. Флоуметрические и ангиографические предикторы окклюзии коронарных шунтов / В. В. Базылев [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 49–54.
262. Харазов, А. Ф. Диагностика и результаты лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей при атеросклеротическом и диабетическом поражении артерий ниже паховой связки. связки : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / А. Ф. Харазов. – М., 2002. – 167 с. : ил.
263. Харазов, А. Ф. Распространённость симптомной ишемии нижних конечностей в РФ / А. Ф. Харазов, А. О. Каляев // *Новые направления в лечении сосудистых больных : материалы XXX Международ. конф. Рос. о-ва ангиологов сосудистых хирургов (Сочи, 25–27 июня 2015 г.).* – *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 647–648.
264. Хемилюминесценция тромбоцитов и эндотелиальная дисфункция у пациентов с острым инфарктом миокарда / Е. В. Рыжкова [и др.] // *Креатив. кардиология.* – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 195–200.
265. Хирургическая реваскуляризация нижних конечностей при критической ишемии / П. О. Казанчян [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2000. – № 3 (прил.). – С. 75–76.
266. Хугаева, В. К. Алексей Михайлович Чернух – основоположник современных исследований микроциркуляции / В. К. Хугаева // *Регионар. кровообращение и микроциркуляция.* – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 80–85.
267. Цаканова, Г. В. Роль аннексина-A5 в патогенезе ишемического инсульта / Г. В. Цаканова, А. С. Бояджян // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2014. – Т. 114, № 8, вып. 2. – С. 9–13.
268. Цыбикова, Н. М. Роль гипергомоцистеинемии в патологии человека / Н.М. Цыбикова, М. Н. Цыбиков // *Дальневост. мед. журн.* – 2007. – № 4. – С. 110–112.

269. Червяков, Ю. В. Эффективность генной терапии и стандартного консервативного лечения хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза / Ю. В. Червяков, О. Н. Власенко // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 2. – С. 64–69.

270. Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. – М. : Медицина, 1975. – 456 с.

271. Четверикова, Е. Н. Возможности консервативного и хирургического лечения и прогнозирование его результатов при атеросклеротических заболеваниях артерий нижних конечностей с учетом генного полиморфизма пациентов : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Е. Н. Четверикова. – Тверь, 2015. – 153 с.

272. Чихарев, М. В. Бедренно-подколенное шунтирование протезом «Gore-Tex» при атеросклеротическом поражении артерий нижних конечностей: показания и результаты : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.44 / М. В. Чихарев. – М., 2003. – 143 с.

273. Чулков, В. С. Оценка взаимосвязи уровней адипокинов, цитокинов, маркеров дисфункции эндотелия и показателей гемостаза с состоянием органов-мишеней при сочетании артериальной гипертензии с абдоминальным ожирением у лиц молодого возраста / В. С. Чулков, В. А. Сумеркина, Вл. С. Чулков // В мире научных открытий. – 2016. – № 6 (78). – С. 64–79.

274. Шевченко, Ю. Л. Дисфункция и повреждение эндотелия (патофизиология, диагностика, клинические проявления и лечение): монография / Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, В. Г. Гудымович. – М. : Лика, 2015. – 165 с. : ил.

275. Шилкина, Н. П. Система микроциркуляции, маркеры поражения сосудистой стенки и системность процесса при ревматических заболеваниях / Н. П. Шилкина, С. В. Бутусова, И. В. Дряженкова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 27–34.

276. Шиповский, В. Н. Ежегодный конгресс Общества сердечно-сосудистых хирургов и интервенционных радиологов Европы CIRSE-2009 (18–21

сент. 2009 г., Лиссабон, Португалия) / В. Н. Шиповский // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 57–64.

277. Шмелева, В. М. Роль гипергомоцистеинемии в формировании протромботических нарушений системы гемостаза : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.21 / В. М. Шмелева. – Санкт-Петербург, 2010. – 286 с. : ил.

278. Шрёдер, Ю. Эндovasкулярные вмешательства на периферических сосудах / Ю. Шрёдер ; пер. с англ. под общ. ред. С. А. Абугова. – М. : МЕДпресс-информ, 2014. – 280 с. : ил.

279. Эндovasкулярное лечение инфраренальной окклюзии брюшной аорты / С. А. Папоян [и др.] // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 81–84.

280. Эндотелиальная дисфункция в отдаленном периоде холодовой травмы / Ю. Г. Шапкин [и др.] // *Вестн. эксперим. и клин. хирургии*. – 2014. – Т. VII, № 4. – С. 359–363.

281. Эндотелий – структурная основа системы кровообращения: история проблемы / Ю. Л. Шевченко [и др.] // *Вестн. Нац. мед.-хирург. Центра им. Н. И. Пирогова*. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 9–15.

282. Эффективность L-аргинина в лечении атеросклероза артерий нижних конечностей и профилактике рестеноза зоны реконструкции / Р. Е. Калинин [и др.] // *Вестн. Иванов. мед. акад.* – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 18–21.

283. Эффективность различных методов реваскуляризации берцовых артерий у пациентов с критической ишемией, имеющих трофические расстройства / В. Н. Золкин [и др.] // *Новые направления в лечении сосудистых больных : материалы XXX Междунар. конф. Рос. о-ва ангиологов сосудистых хирургов (Сочи, 25–27 июня 2015 г.)*. – *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2015. – Т. 21, № 2 (прил.). – С. 196–197.

284. Эффективность эндovasкулярного лечения окклюзионно-стенотических поражений подвздошных артерий при помощи самораскрывающегося стента Jaguar SM / К. Кордецки [и др.] // *Диагност. и интервенц. радиология*. – 2011. – Т. 5, № 2. – С. 35–43.

285. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / 2011 Writing Group Members; 2005 Writing Committee Members; ACCF/AHA Task Force Members // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, Iss. 18. – P. 2020–2045.

286. 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 [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2017. – Vol. 69, Iss. 11. – P. e71–e126.

287. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis / M. I. Cybulsky [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 107, Iss. 10. – P. 1255–1262.

288. A multivariate analysis of factors affecting patency of femoropopliteal and femorodistal bypass grafting / C. Ljungman [et al.] // *Vasa*. – 2000. – Vol. 29, Iss. 3. – P. 215–220.

289. A novel cell permeant peptide inhibitor of MAPKAP kinase II inhibits intimal hyperplasia in a human saphenous vein organ culture model / L. B. Lopes [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – Vol. 52, Iss. 6. – P. 1596–1607.

290. A point-of-care platelet function assay and C-reactive protein for prediction of major cardiovascular events after drug-eluting stent implantation / D. W. Park [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, Iss. 25. – P. 2630–2639.

291. A Structured Review of Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease With a Focus on Revascularization: A TASC (InterSociety Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease) Initiative / C. N. Hess [et al.] // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, Iss. 25. – P. 2534–2555.

292. A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia / J. Almasri [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 68, Iss. 2. – P. 624–633.

293. A systematic review of the efficacy of aspirin monotherapy versus other

antiplatelet therapy regimens in peripheral arterial disease / A. C. Beiswenger [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 67, Iss. 6. – P. 1922–1932.e6.

294. Above-knee polytetrafluoroethylene femoropopliteal bypass graft: Is it a reasonable alternative to the below-knee reversed autogenous vein graft? / TF. Jr O'Donnell [et al.] // *Surgery.* – 1983. – Vol. 94, Iss. 1. – P. 26–31.

295. Acute and long-term outcome of endovascular therapy for aortoiliac occlusive lesions stratified according to the TASC classification: a single-center experience / S. Sixt [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2008. – Vol. 15, Iss. 4. – P. 408–416.

296. Adult venous endothelium is a niche for highly proliferative and vasculogenic endothelial colony-forming cells / L. Green [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 66, Iss. 6. – P. 1854–1863.

297. Aird, W. C. Endothelium as an organ system / W. C. Aird // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32, Iss. 5, Suppl. – P. S271–279.

298. Altered plasma MicroRNAs as novel biomarkers for arteriosclerosis obliterans / X. M. He [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2016. – Vol. 23, Iss. 2. – P. 196–206.

299. An association between vasomotion and oxygen extraction / C. E. Thorn, H. Kyte, D. W. Slaff, A. C. Shore // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 301, Iss. 2. – P. H442–H449.

300. 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) / TASC Steering Committee ; M. R. Jaff [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2015. – Vol. 22, Iss. 5. – P. 663–677.

301. Analysis of wound healing time and wound-free period as outcomes after surgical and endovascular revascularization for critical lower limb ischemia / J. Okazaki [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 67, Iss. 3. – P. 817–825.

302. Anastomotic intimal hyperplasia: mechanical injury or flow induced / H. S. Bassiouny [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 1992. – Vol. 15, Iss. 4. – P. 708–716; discussion 716–717.

303. Anderson, J. M. Inflammatory response to implants / J. M. Anderson // *ASAIO Transactions*. – 1988. – Vol. 34, Iss. 2. – P. 101–107.
304. Angiographic classification of patterns of restenosis following femoropopliteal artery intervention: A proposed scoring system / L. A. Garcia [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2017. – Vol. 90, Iss. 4. – P. 639–646.
305. Angioplasty or bypass for superficial femoral artery disease? A randomised controlled trial / E. S. van der Zaag [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 28, Iss. 2. – P. 132–137.
306. Angioplasty versus stenting for iliac artery lesions / J. Bekken [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – May 29, Vol. 5. – CD007561.
307. Apoptosis occurs in endothelial cells during hypertension-induced microvascular rarefaction / G. Gobé [et al.] // *J. Struct Biol.* – 1997. – Vol. 118, Iss. 1. – P. 63–72.
308. ARCTIC investigators. Genetic and platelet function testing of antiplatelet therapy for percutaneous coronary intervention: the ARCTIC-GENE study / J. P. Collet [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 71, Iss. 11. – P. 1315–1324.
309. Aspirin and clopidogrel resistance / E. D. Michos [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2006. – Vol. 81, Iss. 4. – P. 518–526.
310. Association between arterial stiffness and peripheral artery disease as measured by radial artery tonometry / G. J. Zahner [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 66, Iss. 5. – P. 1518–1526.
311. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia / G. G. Westin [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2014. – Vol 63, Iss. 7. – P. 682–690.
312. Association between statin therapy and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia in the CRITISCH registry / K. Stavroulakis [et al.] ; CRITISCH collaborators // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 66, Iss. 5. – P. 1534–1542.
313. Association of arterial calcification with chronic limb ischemia in patients with peripheral artery disease / S. L. Zettervall [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol.

67, Iss. 2. – P. 507–513.

314. Association of dual-antiplatelet therapy with reduced major adverse cardiovascular events in patients with symptomatic peripheral arterial disease / E. J. Armstrong [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2015. – Vol. 62, Iss. 1. – P. 157–165.

315. Badimón, L. Lipoproteins, platelets and atherothrombosis / L. Badimón, G. Vilahur, T. Padró // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2009. – Vol. 62, Iss. 10. – P. 1161–1178.

316. Badimon, L. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis / L. Badimon, R. F. Storey, G. Vilahur // *Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 105, Suppl. 1. – S34-42.

317. BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial / D. J. Adam [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366, Iss. 9501. – P. 1925–1934.

318. BASIL trial Participants. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: Analysis of amputation free and overall survival by treatment received / A. W. Bradbury [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – Vol. 51, Iss. 5, Suppl. – P. 18S–31S.

319. Bavan, L. MicroRNA epigenetics: a new avenue for wound healing research / L. Bavan, K. Midwood, J. Nanchahal // *BioDrugs.* – 2011. – Vol. 25, Iss. 1. – P. 27–41.

320. Behrendt, D. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications / D. Behrendt, P. Ganz // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90, Iss. 10, Suppl. 3. – P. L40–L48.

321. Bisdas, T. First-Line Treatments in Patients With Critical Limb Ischemia (CRITISCH) Collaborators. Current practice of first-line treatment strategies in patients with critical limb ischemia / T. Bisdas, M. Borowski, G. Torsello // *J. Vasc. Surg.* – 2015. – Vol. 62, Iss. 4. – P. 965–973.e3.

322. Björkerud, S. Apoptosis is abundant in human atherosclerotic lesions, especially in inflammatory cells (macrophages and T cells), and may contribute to the accumulation of gruel and plaque instability / S. Björkerud, B. Björkerud // *Am. J. Pathol.* – 1996. – Vol. 149, Iss. 2. – P. 367–380.

323. Black patients present with more severe vascular disease and a greater burden of risk factors than white patients at time of major vascular intervention / P. A. Soden [et al.] ; Society for Vascular Surgery Vascular Quality Initiative // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 67, Iss. 2. – P. 549–556.e3.
324. Blann, A. Soluble markers of endothelial cell function / A. Blann, M. Seigneur // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 1997. – Vol. 17, Iss. 1. – P. 3–11.
325. Bolander-Gouaille, C. Focus on Homocysteine and the Vitamins involved in its metabolism / C. Bolander-Gouaille. – Springer Verlag France, 2002. – 217 p.
326. Bonetti, P. O. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk / P. O. Bonetti, L. O. Lerman, A. Lerman // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23, Iss. 2. – P. 168–175.
327. Brevetti, G. Cellular adhesion molecules and peripheral arterial disease / G. Brevetti, V. Schiano, M. Chiariello // *Vasc. Med.* – 2006. – Vol. 11, Iss. 1. – P. 39–47.
328. Bypass versus angio plasty in severe ischaemia of the leg - 2 (BASIL-2) trial: study protocol for a randomised controlled trial / M. A. Popplewell [et al.] ; BASIL-2 Trial Investigators // *Trials.* – 2016. – Vol. 17: 11. – Published online. – doi: [10.1186/s13063-015-1114-2](https://doi.org/10.1186/s13063-015-1114-2)
329. Byrne, R .A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014 / R. A. Byrne, M. Joner, A. Kastrati // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36, Iss. 47. – P. 3320–3331.
330. Can the optimal type of stent be predicted based on clinical risk factors? A subgroup analysis of the randomized BASKET-PROVE trial / G. Vassalli [et al.] ; BASKET-PROVE Investigators // *Am. Heart. J.* – 2016. – Vol. 173. – P. 1–7.
331. Cardioprotective medication is associated with improved survival in patients with peripheral arterial disease / H. H. Feringa [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, Iss. 6. – P. 1182–1187.
332. Cavusoglu, E. Editorial comment: plasma homocysteine, coronary risk factors and serum nitrite in coronary artery disease and vascular syndrome X / E. Cavusoglu // *Anadolu Cardiyol. Derg.* – 2003. – Vol. 3, Iss. 1. – P. 35–37.

333. Characterizing tissue perfusion after lower extremity intervention using two-dimensional color-coded digital subtraction angiography / A. H. Kim [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 66, Iss.5. – P. 1464–1472.
334. Circulating endothelial microparticles are elevated in bicuspid aortic valve disease and related to aortic dilation / J. M. Alegret [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 217. – P. 35–41.
335. Circulating mircoRNA-21 as a predictor for vascular restenosis after interventional therapy in patients with lower extremity arterial occlusive disease / B. Zhang [et al.] // *Biosci Rep.* – 2017. – Vol. 37, Iss. 2. – pii: BSR20160502.
336. Circulating progenitor cells and vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease / S. Pizarro [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, Iss. 8. – e106163.
337. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study / E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, Iss. 5. – P.613–619.
338. Clopidogrel responsiveness in patients undergoing peripheral angioplasty / G. Pastromas [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2013. – Vol. 36, Iss. 6. – P. 1493–1499.
339. Colantuoni, A. Phentolamine suppresses the increase of arteriolar vasomotion frequency due to systemic hypoxia in hamster skeletal muscle microcirculation / A. Colantuoni, S. Bertuglia, P. L. Marchiafava // *Autonomic Neuroscience.* – 2001. – Vol. 90, Iss. 1–2. – P. 148–151.
340. Comparative effectiveness of endovascular and surgical revascularization for patients with peripheral artery disease and critical limb ischemia: systematic review of revascularization in critical limb ischemia / W. S. Jones [et al.] // *Am. Heart J.* – 2014. – Vol. 167, Iss. 4. – P. 489–498.e7.
341. Comparative effectiveness of peripheral vascular intervention versus surgical bypass for critical limb ischemia in the Vascular Study Group of Greater New York / A. J. Meltzer [et al.] ; Vascular Study Group of Greater New York // *J. Vasc. Surg.* – 2016. – Vol. 64, Iss. 5. – P. 1320–1326.e2.

342. Comparison of clinical outcome after bypass surgery vs. endovascular therapy for infrainguinal artery disease in patients with critical limb ischemia / Y. Soga [et al.] ; ReCANALISE Investigators // *Circ. J.* – 2013. – Vol. 77, Iss. 8. – P. 2102–2109.
343. Comparison of costs of staged versus simultaneous lower extremity arterial hybrid procedures / J. L. Ebaugh [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2008. – Vol. 196, Iss. 5. – P. 634–640.
344. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / P. M. Ridker [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347, Iss. 20. – P. 1557–1565.
345. 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 [et al.] // *Lancet.* – 2013. – Vol. 382, Iss. 9901. – P. 1329–1340.
346. Comparison of hybrid procedure and open surgical revascularization for multilevel infrainguinal arterial occlusive disease / M. Zhou [et al.] // *Clin. Interv. Aging.* – 2014. – Vol. 9. – P. 1595–1603.
347. Comparison of open and endovascular treatment of patients with critical limb ischemia in the Vascular Quality Initiative / J. J. Siracuse [et al.] ; Vascular Quality Initiative // *J. Vasc. Surg.* – 2016. – Vol. 63, Iss. 4. – P. 958–965.e1.
348. COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease / J. W. Eikelboom [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, Iss. 14. – P. 1319–1330.
349. Conte, M. S. Critical appraisal of surgical revascularization for critical limb ischemia / M. S. Conte // *J. Vasc. Surg.* – 2013. – Vol. 57, Iss. 2, Suppl. – P. 8S–13S.
350. Contribution of adventitial fibroblasts to neointima formation and vascular remodeling: from innocent bystander to active participant / S. Sartore [et al.] // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 89, Iss. 12. – P. 1111–1121.
351. Cooke, J. P. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? / J. P. Cooke, P. S. Tsao // *Arterioscler. Thromb.* – 1994. – Vol. 14, Iss. 3. – P. 653–655.

352. Cost-effectiveness analysis of drug-coated therapies in the superficial femoral artery / N. D. Sridharan [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 67, Iss. 1. – P. 343–352.
353. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. An 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women / P. M. Ridker [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, Iss. 3. – P. 391–397.
354. Critical limb ischaemia: initial treatment and predictors of amputation-free survival / M. Engelhardt [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2012. – Vol. 43, Iss. 1. – P. 55–61.
355. Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P. Ganz // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109, Iss. 23, Suppl. 1. – P. III27–III32.
356. de Grijns, D. The association of statin therapy with the primary patency of femoral and popliteal artery stents / D. de Grijns, P. Teixeira, S. Katz // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 67, Iss. 5. – P. 1472–1479.
357. Deanfield, J. E. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance / J. E. Deanfield, J. P. Halcox, T. J. Rabelink // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115, Iss. 10. – P. 1285–1295.
358. Denes, L. Restenosis and therapy / L. Denes, L. Entz, V. Jancsik // *Int. J. Vasc. Med.* – 2012. – Vol. 2012. – Art. ID 406236. – doi: [10.1155/2012/406236](https://doi.org/10.1155/2012/406236).
359. Dignat-George, F. The many faces of endothelial microparticles / F. Dignat-George, C. M. Boulanger // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31, Iss. 1. – P. 27–33.
360. Directional Atherectomy With Antirestenotic Therapy vs Drug-Coated Balloon Angioplasty Alone for Isolated Popliteal Artery Lesions / K. Stavroulakis [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2017. – Vol. 24, Iss. 2. – P. 181–188.
361. Dosluoglu, H. H. Commentary: endovascular therapy should be the first line of treatment in patients with severe (TASC II C or D) aortoiliac occlusive disease / H. H. Dosluoglu // *J. Endovasc. Ther.* – 2013. – Vol. 20, Iss. 1. – P. 74–79.
362. Drug-coated balloon versus standard percutaneous transluminal angioplasty

for the treatment of superficial femoral and popliteal peripheral artery disease: 12-month results from the IN.PACT SFA randomized trial / G. Tepe [et al.] ; IN.PACT SFA Trial Investigators // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131, Iss. 5. – P. 495–502.

363. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications / T. F. Lüscher [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, Iss. 8. – P. 1051–1058.

364. Drug-Eluting vs Standard Balloon Angioplasty for Iliac Stent Restenosis: Midterm Results / S. Stahlhoff [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2015. – Vol. 22, Iss. 3. – P. 314–318.

365. Dual functions of $\alpha 4\beta 1$ integrin on in epicardial development: initial migration and long-term attachment / J. Sengbush [et al.] // *J. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 157, Iss. 5. – P. 873–882.

366. Duplex scan surveillance of infrainguinal prosthetic bypass grafts / N. J. Lalak [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 1994. – Vol. 20, Iss. 4. – P. 637–641.

367. Durability of Treatment Effect Using a Drug-Coated Balloon for Femoropopliteal Lesions: 24-Month Results of IN.PACT SFA / J. R. Laird [et al.] ; IN.PACT SFA Trial Investigators // *Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, Iss. 21. – P. 2329–2338.

368. Early and late outcomes of hybrid endovascular and open repair procedures in patients with peripheral arterial disease / P. Balaz [et al.] // *Vasa*. – 2013. – Vol. 42, Iss. 4. – P. 292–300.

369. Editor's Choice--First Results of the Covered Endovascular Reconstruction of the Aortic Bifurcation (CERAB) Technique for Aortoiliac Occlusive Disease / F. A. Grimme [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2015. – Vol. 50, Iss. 5. – P. 638–647.

370. Efficacy of clopidogrel treatment and platelet responsiveness in peripheral arterial procedures / S. Spiliopoulos [et al.] // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2014. – Vol. 15, Iss. 15. – P. 2205–2217.

371. El-Khairy, L. Plasma total cysteine, mortality, and cardiovascular disease hospitalizations: the Hordaland Homocysteine Study / L. El-Khairy, S. E. Vollset, H. Refsum // *Clin. Chem.* – 2003. – Vol. 49, Iss. 6. Pt.1. – P. 895–900.

372. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders / D. B. Cines [et al.] // *Blood*. – 1998. – Vol. 91, Iss. 10. – P. 3527–3561.

373. Endothelial dysfunction in patients with recent myocardial infarction and hyperhomocysteinemia: effects of vitamin supplementation / S. Chia [et al.] // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2005. – Vol. 108, Iss. 1. – P. 65–72.

374. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal / R. J. Esper [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2006. – Vol. 5 : 4. – Published online. – doi: [10.1186/1475-2840-5-4](https://doi.org/10.1186/1475-2840-5-4)

375. Endovascular management of chronic infrarenal aortic occlusion / M. A. Moise [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2009. – Vol. 16, Iss. 1. – P. 84–92.

376. Endovascular treatment for extensive aortoiliac artery reconstruction: a single-center experience based on 1712 interventions / S. Sixt [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2013. – Vol. 20, Iss. 1. – P. 64–73.

377. Endovascular treatment of atherosclerotic popliteal artery disease based on dynamic angiography findings / C. Cui [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 65, Iss. 1. – P. 82–90.

378. Endovascular treatment of iliac occlusive disease: review and update / A. Y. Mousa [et al.] // *Vascular*. – 2007. – Vol. 15, Iss. 1. – P. 5–11.

379. Endovascular treatment of steno-occlusions of the infrarenal abdominal aorta / D. Laganà [et al.] // *Radiol. Med.* – 2006. – Vol. 111, Iss. 7. – P. 949–958.

380. Endovascular treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus D aortoiliac occlusive disease using unibody bifurcated endografts / R. M. Van Haren [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 65, Iss. 2. – P. 398–405.

381. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population / M. R. Nehler [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 60, Iss. 3. – P. 686–695. e2.

382. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of

Cardiology (ESC) / European Stroke Organisation ; M. Tendera [et al.] ; ESC Committee for Practice Guidelines // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 32, Iss. 22. – P. 2851–2906.

383. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / Z. Reiner [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32, Iss. 14. – P. 1769–1818.

384. Esper, R. J. La disfunción endotelial / R. J. Esper, J. O. Vilariño // *Aterotrombosis en el tercer milenio* / ed.: R. J. Esper. – Barcelona : Prous Sciences, 2004. – P. 49–83.

385. Estimated annual health care expenditures in individuals with peripheral arterial disease / R. E. Scully [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 67, Iss. 2. – P. 558–567.

386. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status / B. G. Nordestgaard [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31, Iss. 23. – P. 2844–2853.

387. Evaluation of hyperspectral imaging technology in patients with peripheral vascular disease / N. Chiang [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 66, Iss. 4. – P. 1192–1201.

388. Exercise increases soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in patients with intermittent claudication / G. Brevetti [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2001. – Vol. 24, Iss. 3. – P. 193–199.

389. Factors affecting primary patency of stenting for TransAtlantic Inter-Society (TASC II) type B, C, and D iliac occlusive disease / Z. Kavaliauskienė [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2014. – Vol. 50, Iss. 5. – P. 287–294.

390. Farber, A. The BEST-CLI trial: a multidisciplinary effort to assess which therapy is best for patients with critical limb ischemia / A. Farber, K. Rosenfield, M. Menard // *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* – 2014. – Vol. 17, Iss. 3. – P. 221–224.

391. Five-Year Outcome of Self-Expanding Covered Stents for Superficial Femoral Artery Occlusive Disease and an Analysis of Factors Predicting Failure / R. R.

Kruse [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2015. – Vol. 22, Iss. 6. – P. 855–861.

392. Florey, H. W. The endothelial cell / H. W. Florey // *Br. Med. J.* – 1966. – Vol. 2, Iss. 5512. – P. 487–490.

393. Flow activates endothelial potassium channel to release endogenous nitrovasodilator / J. P. Cooke [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 88, Iss. 5. – P. 1663–1671.

394. Foam cell apoptosis and the development of the lipid core of human atherosclerosis / L. Hegyi [et al.] // *J. Pathol.* – 1996. – Vol. 180, Iss. 4. – P. 423–429.

395. Functionality of specific immunity in atherosclerosis / A. Nicoletti [et al.] // *Am. Heart J.* – 1999. – Vol. 138, Iss. 5, Pt. 2. – P. S438–443.

396. Geraghty, A. J. Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery / A. J. Geraghty, K. Welch // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – Jun 15; (6). – CD000536.

397. Gerke, V. Annexins: from structure to function / V. Gerke, S. E. Moss // *Physiol. Rev.* – 2002. – Vol. 82, Iss. 2. – P. 331–371.

398. Growing impact of restenosis on the surgical treatment of peripheral arterial disease / D. W. Jones [et al.] ; Vascular Study Group of New England // *J. Am. Heart Assoc.* – 2013. – Vol. 2, Iss. 6. – e000345.

399. Guirgis, M. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease / M. Guirgis, P. Thompson, S. Jansen // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 66, Iss. 5. – P.1576–1586.

400. Hansrani, M. Homocysteine in myointimal hyperplasia / M. Hansrani, J. I. Gillespie, G. Stansby // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 23, Iss. 1. – P. 3–10.

401. Hemodynamic comparison of stent configurations used for aortoiliac occlusive disease / E. Groot Jebbink [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 66, Iss. 1. – P. 251–260.e1.

402. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study / B. K. Mahmoodi [et al.] // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, Iss. 2. – P. 224–230.

403. High circulating levels of cytokines (IL-6 and TNF α), adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and selectins in patients with peripheral arterial disease at rest and after a treadmill test / S. S. Signorelli [et al.] // *Vasc. Med.* – 2003. – Vol. 8, Iss. 1. – P. 15–19.

404. High hemoglobin A1c associated with increased adverse limb events in peripheral arterial disease patients undergoing revascularization / S. Arya [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 67, Iss. 1. – P. 217–228.

405. High on-treatment platelet reactivity and outcomes after percutaneous endovascular procedures in patients with peripheral artery disease / I. Bernlochner [et al.] // *Vasa.* – 2016. – Vol. 45, Iss. 2. – P. 155–161.

406. High-density lipoprotein protects macrophages from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by promoting efflux of 7-ketocholesterol via ABCG1 / N. Terasaka [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104, Iss. 38. – P. 15093–15098.

407. Hristova, M. Oxidative stress and cardiovascular diseases / M. Hristova, M. Penev // *Vasc. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 12, Iss. 3. – P. 296–303.

408. Huynh, T. T. Hybrid interventions in limb salvage / T. T. Huynh, C. F. Bechara // *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* – 2013. – Vol. 9, Iss. 2. – P. 90–94.

409. Hybrid endovascular and open treatment of severe multilevel lower extremity arterial disease / G. A. Antoniou [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 38, Iss. 5. – P. 616–622.

410. Hybrid procedures for patients with critical limb ischemia and severe common femoral artery atherosclerosis / M. Matsagkas [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 2011. – Vol. 25, Iss. 8. – P. 1063–1069.

411. Hybrid revascularization procedures in acute limb ischemia / C. Argyriou [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 28, Iss. 6. – P. 1456–1462.

412. Impact of angiosome- and nonangiosome-targeted peroneal bypass on limb salvage and healing in patients with chronic limb-threatening ischemia / J. B. Ricco [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 66, Iss. 5. – P. 1479–1487.

413. Impaired 0,1 – Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neuropathy in diabetes / M. F. Meyer [et al.] // *Microvasc. Res.* – 2003. – Vol. 65, Iss. 2. – P. 88–95.

414. Impaired responsiveness to clopidogrel and aspirin in patients with recurrent stent thrombosis following percutaneous intervention for peripheral artery disease / P. Mazur [et al.] // *Platelets.* – 2013. – Vol. 24, Iss. 2. – P. 151–155.

415. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study / S. John [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98, Iss. 3. – P. 211–216.

416. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation / S. H. Hofma [et al.] // *Eur Heart J.* – 2006. – Vol. 27, Iss. 2. – P.166–170.

417. Influence of Iliac Stenotic Lesions on Blood Flow Patterns Near a Covered Endovascular Reconstruction of the Aortic Bifurcation (CERAB) Stent Configuration / E. Groot Jebbink [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2017. – Vol. 24, Iss. 6. – P. 800–808.

418. Infrainguinal percutaneous transluminal angioplasty or bypass surgery in patients aged 80 years and older with critical leg ischaemia / E. Arvela [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2011. – Vol. 98, Iss. 4. – P. 518–526.

419. Infrapopliteal balloon angioplasty for the treatment of chronic occlusive disease / M. F. Conrad [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2009. – Vol. 50, Iss. 4. – P. 799–805.e4.

420. Initial Experience With Covered Endovascular Reconstruction of the Aortic Bifurcation in Conjunction With Chimney Grafts / M. L. Dijkstra [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2017. – Vol. 24, Iss. 1. – P. 19–24.

421. Interleukin-6, but not C-reactive protein, predicts the occurrence of cardiovascular events after drug-eluting stent for unstable angina / S. L. Chen [et al.] // *J. Interv. Cardiol.* – 2014. – Vol. 27, Iss. 2. – P. 142–154.

422. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the

brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / M. C. Corretti [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39, Iss. 2. – P. 257–265.

423. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / L. Norgren [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 45, Suppl. – P. S5–67.

424. Is color duplex surveillance of infrainguinal polytetrafluoroethylene grafts worthwhile? / J. J. Hoballah [et al.] // *Am. J. Surg.* – 1997. – Vol. 174, Iss. 2. – P. 131–135.

425. Itabe, H. Oxidized low-density lipoprotein as a biomarker of in vivo oxidative stress: from atherosclerosis to periodontitis / H. Itabe // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2012. – Vol. 51, Iss. 1. – P. 1–8.

426. Joh, J. H. Simultaneous hybrid revascularization for symptomatic lower extremity arterial occlusive disease / J. H. Joh, S. H. Joo, H. C. Park // *Exp. Ther. Med.* – 2014. – Vol. 7, Iss. 4. – P. 804–810.

427. Kinlay, S. Management of Critical Limb Ischemia / S. Kinlay // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2016. – Vol. 9, Iss. 2. – P. e001946.

428. Kirchengast, M. Endothelin and restenosis / M. Kirchengast, K. Münter // *Cardiovasc. Res.* – 1998. – Vol. 39, Iss. 3. – P. 550–555.

429. Kissingstents for treatment of complex aortoiliac disease / A. Greiner [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 26, Iss. 2. – P. 161–165.

430. Kleinegris, M. C. D-dimer as a marker for cardiovascular and arterial thrombotic events in patients with peripheral arterial disease. A systematic review / M. C. Kleinegris, H. ten Cate, A. J. ten Cate-Hoek // *Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol. 110, Iss. 2. – P. 233–243.

431. Koch, W. Homocysteine status and polymorphisms of methylenetetrahydrofolatereductase are not associated with restenosis after stenting in coronary arteries / W. Koch, G. Ndrepepa, J. Mehilli // *Arterioscler. Thromb. Biol.* – 2003. – Vol. 23, Iss. 12. – P. 2229–2234.

432. Kohler, H. P. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease / H. P. Kohler, P. J. Grant // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342, Iss. 24. – P. 1792–1801.

433. Kraitzer, A. Approaches for prevention of restenosis / A. Kraitzer, Y. Kloog, M. Zilberman // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* – 2008. – Vol. 85, Iss. 2. – P. 583–603.

434. Kudo, T. Long-term outcomes and predictors of iliac angioplasty with selective stenting / T. Kudo, F. A. Chandra, S. S. Ahn // *J. Vasc. Surg.* – 2005. – Vol. 42, Iss. 3. – P. 466–475.

435. Kumbasar, S. D. Hyperhomocysteinemia and restenosis / S. D. Kumbasar, I. Dincer, F. Ertas // *J. Cardiovasc. Risk.* – 2001. – Vol. 8, Iss. 1. – P. 9–13.

436. Lack of Evidence for Dual Antiplatelet Therapy after Endovascular Arterial Procedures: A Meta-analysis / S. M. Peeters Weem [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2016. – Vol. 52, Iss. 2. – P. 253–262.

437. Leonard, E. J. Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) / E. J. Leonard, T. Yoshimura // *Immunol Today.* – 1990. – Vol. 11, Iss. 3. – P. 97–101.

438. Leptin-enhanced neointimal hyperplasia is reduced by mTOR and PI3K inhibitors / J. Shan [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2008. – Vol. 105, Iss. 48. – P. 19006–19011.

439. Lesion severity and treatment complexity are associated with outcome after percutaneous infra-inguinal intervention / B. G. DeRubertis [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2007. – Vol. 46, Iss. 4. – P. 709–716.

440. Libby, P. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, G. K. Hansson // *Nature.* – 2011. – Vol. 473, Iss. 7347. – P. 317–325.

441. Long-term limb salvage and survival after endovascular and open revascularization for critical limb ischemia after adoption of endovascular-first approach by vascular surgeons / H. H. Dosluoglu [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2012. – Vol. 56, Iss. 2. – P. 361–371.

442. Long-term outcomes for systematic primary stent placement in complex

iliac artery occlusive disease classified according to Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC)-II / S. Ichihashi [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2011. – Vol. 53, Iss. 4. – P. 992–999.

443. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study / E. Faglia [et al.] // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32, Iss. 5. – P. 822–827.

444. Long-term results of primary stenting for long and complex iliac artery occlusions / A. De Roeck [et al.] // *Acta Chir. Belg.* – 2006. – Vol. 106, Iss. 2. – P. 187–192.

445. Loscalzo, J. Homocysteine-mediated thrombosis and angiostasis in vascular pathobiology / J. Loscalzo // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119, Iss. 11. – P. 3203–3205.

446. Lower extremity revascularization using directional atherectomy: 12-month prospective results of the DEFINITIVE LE study / J. F. McKinsey [et al.] ; DEFINITIVE LE Investigators // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2014. – Vol. 7, Iss. 8. – P. 923–933.

447. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after β 1-blockade treatment / A. Bernjak [et al.] // *Microvasc. Res.* – 2008. – Vol. 76, Iss. 3. – P. 224–232.

448. Lüscher, T. F. Individualized antithrombotic therapy / T. F. Lüscher, J. Steffel // *Hamostaseologie.* – 2016. – Vol. 36, Iss. 1. – P. 26–32.

449. Lysiak, J. J. Fluctuations in rat testicular interstitial oxygen tensions are linked to testicular vasomotion: persistence after repair of torsion / J. J. Lysiak, Q. A. Nguyen, T. T. Turner // *Biol. Reprod.* – 2000. – Vol. 63, Iss. 5. – P. 1383–1389.

450. Management of peripheral arterial interventions with mono or dual antiplatelet therapy--the MIRROR study: a randomised and double-blinded clinical trial / G. Tepe [et al.] // *Eur Radiol.* – 2012. – Vol. 22, Iss. 9. – P. 1998–2006.

451. Mechanisms of the cutaneous vasodilator response to local external pressure application in rats: involvement of CGRP, neurokinins, prostaglandins and NO / B. Fromy [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 131, Iss. 6. – P. 1161–1171.

452. Midterm Outcomes After Endovascular Intervention for Occluded vs Stenosed External Iliac Arteries / D. G. Kokkinidis [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2018. – Vol. 25, Iss. 2. – P. 183–191.

453. Mills, J. L., Sr. Infrainguinal disease: Surgical treatment // *Rutherford's Vascular Surgery* / eds.: J. L. Cronenwett, K. W. Johnston. – 8th ed. – Philadelphia, PA : Elsevier Saunders, 2014. – P. 1758–1781.

454. Miranda, K. M. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite / K. M. Miranda, M. G. Espey, D. A. Wink // *Nitric Oxide.* – 2001. – Vol. 5, Iss. 1. – P. 62–71.

455. Monitoring of antiplatelet therapy with the PFA-100 in peripheral angioplasty patients / S. Ziegler [et al.] // *Platelets.* – 2002. – Vol. 13, Iss. 8. – P. 493–497.

456. Montoro-García, S. Potential value of targeting von Willebrand factor in atherosclerotic cardiovascular disease / S. Montoro-García, E. Shantsila, G. Y. Lip // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2014. – Vol. 18, Iss. 1. – P. 43–53.

457. Nakamura, R. Perlecan diversely regulates the migration and proliferation of distinct cell types in vitro / R. Nakamura, F. Nakamura, S. Fukunaga // *Cells Tissues Organs.* – 2015. – Vol. 200, Iss. 6. – P. 374–393.

458. Nilsson, H. Vasomotion: mechanisms and physiological importance / H. Nilsson, C. Aalkjaer // *Molecular Interventions.* – 2003. – Vol. 3, Iss. 2. – P. 79–89.

459. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells / J. Y. Jeremy [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 1999. – Vol. 43, Iss. 3. – P. 580–594.

460. Novel effects of nitric oxide / K. L. Davis, E. Martin, I. V. Turko, F. Murad // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2001. – Vol. 41. – P. 203–236.

461. Occluded Superficial Femoral and Popliteal Artery Stents Can Have a Negative Impact on Bypass Target / A. M. Conway [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2015. – Vol. 22, Iss. 6. – P. 868–873.

462. Ohmine, T. Strategy of Revascularization for Critical Limb Ischemia Due to Infragenicular Lesions-Which Should Be Selected Firstly, Bypass Surgery or

Endovascular Therapy? / T. Ohmine, K. Iwasa, T. Yamaoka // *Ann. Vasc. Dis.* – 2015. – Vol. 8, Iss. 4. – P. 275–281.

463. One-Year Outcomes Following Directional Atherectomy of Popliteal Artery Lesions: Subgroup Analysis of the Prospective, Multicenter DEFINITIVE LE Trial / A. Rastan [et al.] // *J. Endovasc. Ther.* – 2018. – Vol. 25, Iss. 1. – P. 100–108.

464. Outcomes of endovascular treatment for TASC C and D aorto-iliac lesions / S. Ahn [et al.] // *Asian J. Surg.* – 2017. – Vol. 40, Iss. 3. – P. 215–220.

465. Outcomes of endovascular treatment of chronic total occlusion of the infrarenal aorta / T. H. Kim [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2011. – Vol. 53, Iss. 6. – P. 1542–1549.

466. Outcomes of open and endovascular lower extremity revascularization in active smokers with advanced peripheral arterial disease / S. L. Chen [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 65, Iss. 6. – P. 1680–1689.

467. Owens, G. Molecular regulation of vascular smooth cell differentiation in development and disease / G. Owens, M. Kumar, B. Wamhoff // *Physiol. Rev.* – 2004. – Vol. 84. – P. 767–801.

468. Past, present, and future of annexin A5: from protein discovery to clinical applications / H. H. Boersma [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 46, Iss. 12. – P. 2035–2050.

469. Patient selection and perioperative outcomes of bypass and endovascular intervention as first revascularization strategy for infrainguinal arterial disease / T. C. F. Bodewes [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 67, Iss. 1. – P. 206-216.e2.

470. Patients carrying CYP2C19 loss of function alleles have a reduced response to clopidogrel therapy and a greater risk of in-stent restenosis after endovascular treatment of lower extremity peripheral arterial disease / B. Guo [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 60, Iss. 4. – P. 993–1001.

471. Pelizzo, G. Biochemistry of protein nitration in cardiovascular pathology / G. Pelizzo, R. Radi // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 75, Iss. 2. – P. 291–302.

472. Pennywell, D. J. Optimal management of infrainguinal arterial occlusive disease / D. J. Pennywell, T. W. Tan, W. W. Zhang // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2014. – Vol. 10. – P. 599–608.
473. Percutaneous treatment of complete chronic occlusions of the superficial femoral artery / D. Laganà [et al.] // *Radiol. Med.* – 2008. – Vol. 113, Iss. 4. – P. 567–577.
474. Perioperative outcomes of infrainguinal bypass surgery in patients with and without prior revascularization / T. C. Bodewes [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 65, Iss. 5. – P. 1354–1365.e2.
475. Phenotyping vs. genotyping for prediction of clopidogrel efficacy and safety: the PEGASUS-PCI study / J. M. Siller-Matula [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol. 10, Iss. 4. – P. 529–542.
476. Plasma fibronectin promotes thrombus growth and stability in injured arterioles / H. Ni [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2003. – Vol. 100, Iss. 5. – P. 2415–2419.
477. Plasma microRNAs as potential noninvasive biomarkers for in-stent restenosis / M. He [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, Iss. 11. – e112043.
478. Platelet response to aspirin and clopidogrel in patients with peripheral atherosclerosis / E. H. Madsen [et al.] // *Platelets.* – 2011. – Vol. 22, Iss. 7. – P. 537–546.
479. Platelet responsiveness to clopidogrel treatment after peripheral endovascular procedures: the PRECLOP study: clinical impact and optimal cutoff value of on-treatment high platelet reactivity / S. Spiliopoulos [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61, Iss. 24. – P. 2428–2434.
480. Predictors of clinical outcome following NIR stent implantation for coronary artery disease: analysis of the results of the First International New Intravascular Rigid-Flex Endovascular Stent Study (FINESS trial) / S. Feld [et al.] // *J. Interv. Cardiol.* – 2002. – Vol. 15, Iss. 1. – P. 1–6.

481. Predictors of long-term results after treatment of iliac artery obliteration by transluminal angioplasty and stent deployment / M. A. Funovics [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2002. – Vol. 25, Iss. 5. – P. 397–402.

482. Preoperative anemia associated with adverse outcomes after infrainguinal bypass surgery in patients with chronic limb-threatening ischemia / T. C. F. Bodewes [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 66, Iss. 6. – P. 1775–1785.e2.

483. Prevalence of aspirin and clopidogrel resistance among patients with and without drug-eluting stent thrombosis / T. L. Pinto Slottow [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104, Iss. 4. – P. 525–530.

484. Prevalence of nonresponsiveness to aspirin in patients with symptomatic peripheral arterial disease using true point of care testing / D. Karnabatidis [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2014. – Vol. 37, Iss. 3. – P. 631–638.

485. Prior failed ipsilateral percutaneous endovascular intervention in patients with critical limb ischemia predicts poor outcome after lower extremity bypass / B. W. Nolan [et al.] ; Vascular Study Group of New England // *J. Vasc. Surg.* – 2011. – Vol. 54, Iss. 3. – P. 730–735; discussion 735–736.

486. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1 / D. J. Ceradini [et al.] // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10, Iss. 8. – P. 858–864.

487. Prognostic Factors in Patients With Stemi Undergoing Primary PCI in the Clopidogrel Era: Role of Dual Antiplatelet Therapy at Admission and the Smoking Paradox on Long-Term Outcome / G. Ciccarelli [et al.] // *J. Interv. Cardiol.* – 2017. – Vol. 30, Iss. 1. – P. 5–15.

488. Raitakari, O. T. Testing for endothelial dysfunction / O. T. Raitakari, D. S. Celermajer // *Ann. Med.* – 2000. – Vol. 32, Iss. 5. – P. 293–304.

489. Randomized comparison of femoropopliteal artery drug-eluting balloons and drug-eluting stents (FOREST trial): Study protocol for a randomized controlled trial / H. Jongsma [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 66, Iss. 4. – P. 1293–1298.

490. Rayt, H. S. Coagulation, Fibrinolysis, and Platelet Activation Following Open Surgical or Percutaneous Angioplasty Revascularization for Symptomatic Lower

Limb Chronic Ischemia / H. S. Rayt, L. Merker, R. S. Davies // *Vasc. Endovascular. Surg.* – 2016. – Vol. 50, Iss. 3. – P. 193–201.

491. REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis / D. L. Bhatt [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295, Iss. 2. – P. 180–189.

492. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version / R. B. Rutherford [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 1997. – Vol. 26, Iss. 3. – P. 517–538.

493. Reduced high-density lipoprotein cholesterol: A valuable, independent prognostic marker in peripheral arterial disease / E. Martinez-Aguilar [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 66, Iss. 5. – P. 1527–1533.e1.

494. Relationship between plasma homocysteine levels and saphenous vein graft disease after coronary artery bypass grafts / Y. Iwama [et al.] // *Jpn. Heart J.* – 2001. – Vol. 42, Iss. 5. – P. 553–562.

495. Release of endothelium-derived relaxing factor from resistance arteries in hypertension / J. A. Angus [et al.] // *Kidney Int Suppl.* – 1992. – Vol. 37. – P. S73–78.

496. Response to dual antiplatelet therapy in patients with peripheral artery occlusive disease suffering from critical limb ischemia / S. Wand [et al.] // *Clin. Lab.* – 2014. – Vol. 60, Iss. 10. – P. 1601–1607.

497. Results for primary bypass versus primary angioplasty/stent for intermittent claudication due to superficial femoral artery occlusive disease / J. J. Siracuse [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2012. – Vol. 55, Iss. 4. – P. 1001–1007.

498. Results for primary bypass versus primary angioplasty/stent for lower extremity chronic limb-threatening ischemia / J. D. Darling [et al.] // *Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 66, Iss. 2. – P. 466–475.

499. Results of revascularization and amputation in severe lower extremity ischemia: a five-year clinical experience / R. W. Hobson [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 1985. – Vol. 2, Iss. 1. – P. 174–185.

500. Retrograde transtibial technique as an alternative to the antegrade approach for the treatment of chronic lower-limb ischemia / Sh. Reffat [et al.] // *Egypt. J. Surg.* – 2017. – Vol. 36, Iss. 1. – P. 37–42.

501. Ridker, P. M. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease / P. M. Ridker, M. J. Stampfer, N. Rifai // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285, Iss. 19. – P. 2481–2485.

502. Ridker, P. M. Role of inflammation in the development of atherosclerosis // P. M. Ridker // *Europ. Heart J.* – 2000. – Vol. 2. – P. 57–59.

503. Risk factors and outcomes for nosocomial infection after prosthetic vascular grafts / M. C. Fariñas [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 66, Iss. 5. – P. 1417–1426.

504. Role of oxidative stress in atherosclerosis / D. Harrison [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91, Iss. 3, Suppl. – P. 7A-11A.

505. Role of simple and complex hybrid revascularization procedures for symptomatic lower extremity occlusive disease / H. H. Dosluoglu [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – Vol. 51, Iss. 6. – P. 1425–1435.e1.

506. Role of stromal-derived factor-1 α /CXCR4 in neo-intimal repair / J. Sheng [et al.] // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2011. – Vol. 22, Iss. 6. – P. 313–318.

507. Ross, R. Atherosclerosis-an inflammatory disease / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340, Iss. 2. – P. 115–126.

508. Rubanyi, G. M. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology / G. M. Rubanyi, M. A. Polokoff // *Pharmacol. Rev.* – 1994. – Vol. 46, Iss. 3. – P. 325–415.

509. Saphenous vein versus PTFE for above-knee femoropopliteal bypass. A review of the literature / P. Klinkert [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 27, Iss. 4. – P. 357–362.

510. Secondary heart field contributes myocardium and smooth muscle to the arterial pole of the developing heart / K. L. Waldo [et al.] // *Dev. Biol.* – 2005. – Vol. 281, Iss. 1. – P. 78–90.

511. Secondary prevention and mortality in peripheral artery disease: National Health and Nutrition Examination Study, 1999 to 2004 / R. L. Pande [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124, Iss. 1. – P. 17–23.

512. Segev, A. The role of perlecan in arterial injury and angiogenesis // A. Segev, N. Nili, B. Strauss // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 63, Iss. 4. – P. 603–610.

513. Semenza, G. L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine / G. L. Semenza // *Cell*. – 2012. – Vol. 148, Iss. 3. – P. 399–408.

514. Semiquantitative assessment of lower limb atherosclerosis from routine angiographic images / A. Bollinger [et al.] // *Atherosclerosis*. – 1981. – Vol. 38, Iss. 3-4. – P. 339–346.

515. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland / P. Jousilahti [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99, Iss. 9. – P. 1165–1172.

516. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function / M. C. Martínez [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 288, Iss. 3. – P. H1004-9.

517. Shishehbor, M. H. Endovascular Treatment of Femoropopliteal Lesions: So Many Options, Little Consensus / M. H. Shishehbor // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66, Iss. 21. – P. 2339–2342.

518. Short- and midterm results of iliac artery stenting for flush occlusion with the assistance of an occlusive contralateral iliac artery balloon / C. F. Bechara [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 28, Iss. 1. – P. 59–64.

519. Should duplex ultrasonography be performed for surveillance of femoropopliteal and femorotibial arterial prosthetic bypasses? / K. D. Calligaro [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 2001. – Vol. 15, Iss. 5. – P. 520–524.

520. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication / M. S. Conte [et al.] ; Society for Vascular Surgery // *J. Vasc. Surg.* – 2015. – Vol. 61, Iss. 3, Suppl. – P. 2S–41S.

521. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry / D. J. Kumbhani [et al.] ; REACH Registry Investigators // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, Iss. 41. – P. 2864–2872.

522. Steed, M. M. Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia / M. M. Steed, S. C. Tyagi // *Antioxid. Redox Signal.* – 2011. – Vol. 15, Iss. 7. – P. 1927–1943.

523. Stefanec, T. Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease? / T. Stefanec // *Chest.* – 2000. – Vol. 117, Iss. 3. – P. 841–854.

524. Steinberg, D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime / D. Steinberg // *Nature Medicine.* – 2002. – Vol. 8, Iss. 11. – P. 1211–1217.

525. Stent thrombosis with ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: an analysis from the prospective, randomized PLATO trial / P. G. Steg [et al.] ; PLATO Study Group // *Circulation.* – 2013. – Vol. 128, Iss. 10. – P. 1055–1065.

526. Stenting for localized arterial stenosis in the aorto-iliac segment / S. Saha [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 22, Iss. 1. – P. 37–40.

527. Stenting for superficial femoral artery atherosclerotic occlusion: long-term follow-up results / Y. Sasaki [et al.] // *Heart Vessels.* – 2008. – Vol. 23, Iss. 4. – P. 264–270.

528. Suggs, W. D. Vein cuff interposition prevents juxta-anastomotic neointimal hyperplasia / W. D. Suggs, H. F. Henriques, R. G. DePalma // *Ann. Surg.* – 1988. – Vol. 207, Iss. 6. – P. 717–723.

529. SUPERB investigators. SUPERB final 3-year outcomes using interwoven nitinol biomimetic supra stent / L. A. Garcia [et al.] // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2017. – Vol. 89, Iss. 7. – P. 1259–1267.

530. SUPERB Trial Investigators. Wire-Interwoven Nitinol Stent Outcome in the Superficial Femoral and Proximal Popliteal Arteries: Twelve-Month Results of the

SUPERB Trial / L. Garcia [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2015. – Vol. 8, Iss. 5. – pii: e000937.

531. Tall, A. R. Cholesterol, inflammation and innate immunity / A. R. Tall, L. Yvan-Charvet // *Nat Rev Immunol.* – 2015. – Vol. 15, Iss. 2. – P. 104–116.

532. Taylor, G. I. The vascular territories (angiosomes) of the body: Experimental study and clinical implication / G. I. Taylor, J. H. Palmer // *Br. J. Plast. Surg.* – 1987. – Vol. 40. – P. 113.

533. Ten-year patency and factors causing restenosis after endovascular treatment of iliac artery lesions / A. Koizumi [et al.] // *Circ. J.* – 2009. – Vol. 73, Iss. 5. – P. 860–866.

534. The CERAB technique: tips, tricks and results / K. Taeymans [et al.] // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* – 2016. – Vol. 57, Iss. 3. – P. 343–349.

535. The changes of plasma thrombin-antithrombin complex in the patients with peripheral arterial disease undergoing surgical revascularization / J. J. Keşik [et al.] // *Pol. Przegl. Chir.* – 2013. – Vol. 85, Iss. 11. – P. 638–643.

536. The Contemporary Safety and Effectiveness of Lower Extremity Bypass Surgery and Peripheral Endovascular Interventions in the Treatment of Symptomatic Peripheral Arterial Disease / T. T. Tsai [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 132, Iss. 21. – P. 1999–2011.

537. The effect of anticoagulation therapy and graft selection on the ischemic consequences of femoropopliteal bypass graft occlusion: results from a multicenter randomized clinical trial / M. Jackson [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2002. – Vol. 35, Iss. 2. – P. 292–298.

538. The prevalence of factor V (G1691A), MTHFR (C677T) and PT (G20210A) gene mutations in arterial thrombosis / F. Ozmen [et al.] // *Ulus. Travma Acil Cerrahi Derg.* – 2009. – Vol. 15, Iss. 2. – P. 113–119.

539. The role of hyaluronic acid in atherosclerosis and intimal hyperplasia / B. Sadowitz [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2012. – Vol. 173, Iss. 2. – P. e63–72.

540. The role of phosphatidylserine in recognition of apoptotic cells by phagocytes / V. A. Fadok [et al.] // *Cell Death Differ.* – 1998. – Vol. 5, Iss. 7. – P. 551–562.

541. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on follow-up after vascular surgery arterial procedures / R.E. Zierler [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 68, Iss. 1. – P. 256–284.

542. The use of an occlusion perfusion catheter to deliver paclitaxel to the arterial wall / M. K. Atigh, E. Turner, U. Christians, S. K. Yazdani // *Cardiovasc. Ther.* – 2017. – Vol. 35, Iss. 4. – ULR: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1755-5922.12269>.

543. The Use of Vascular Stents in the Treatment of Iliac Artery Occlusion / L. A. van Walraven [et al.] // *Int. J. Angiol.* – 2000. – Vol. 9, Iss. 4. – P. 232–235.

544. The vascular endothelium and human diseases / P. Rajendran [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* – 2013. – Vol. 9, Iss. 10. – P. 1057–1069.

545. Therapeutic angiogenesis improves fibrinolytic imbalance in patients with critical limb ischemia / P. Chudý [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2014. – Vol. 25, Iss. 2. – P. 156–160.

546. Thirty-year trends in aortofemoral bypass for aortoiliac occlusive disease / G. Sharma [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 68, Iss. 6. – P. 1796–1804.

547. Three-year outcome of the covered endovascular reconstruction of the aortic bifurcation technique for aortoiliac occlusive disease / K. Taeymans [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 67, Iss. 5. – P. 1438–1447.

548. Thrombotic gene polymorphisms and postoperative outcome after coronary artery bypass graft surgery / O. Emiroglu [et al.] // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 6. – Art. 120. – Published online. – doi: [10.1186/1749-8090-6-120](https://doi.org/10.1186/1749-8090-6-120).

549. Tibiodistal vein bypass in critical limb ischemia and its role after unsuccessful tibial angioplasty / F. K. Enzmann [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 67, Iss. 4. – P. 1191–1198.

550. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease / W. R. Hiatt [et al.] ; EUCLID Trial Steering Committee and Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 376, Iss. 1. – P. 32–40.

551. Tissue factor and other hemostatic parameters in patients with advanced peripheral artery disease after endovascular revascularization - search for hemostatic factors which indicate restenosis / D. Kotschy [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 24, Iss. 1. – P. 93–98.

552. Trans-Atlantic Inter-Society Consensus II C and D iliac lesions can be treated by endovascular and hybrid approach: a single-center experience / M. Taurino [et al.] // *Vasc Endovascular Surg.* – 2014. – Vol. 48, Iss. 2. – P. 123–128.

553. Trends, complications, and mortality in peripheral vascular surgery / R. Nowygrod [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2006. – Vol. 43, Iss. 2. – P. 205–216.

554. Trial of a Paclitaxel-Coated Balloon for Femoropopliteal Artery Disease / K. Rosenfield [et al.] ; LEVANT 2 Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 373, Iss. 2. – P. 145–153.

555. Tsetis, D. Quality improvement guidelines for endovascular treatment of iliac artery occlusive disease / D. Tsetis, R. Uberoi // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2008. – Vol. 31, Iss. 2. – P. 238–245.

556. Tsimikas, S. Measuring circulating oxidized low-density lipoprotein to evaluate coronary risk / S. Tsimikas, J. L. Witztum // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103, Iss. 15. – P. 1930–1932.

557. Use of the directional atherectomy for the treatment of femoro-popliteal lesions in patients with critical lower limb ischemia / U. M. Bracale [et al.] // *Transl. Med. UniSa.* – 2016. – Vol. 15. – P. 42–47.

558. Vane, J. R. Regulatory functions of the vascular endothelium / J. R. Vane, E. E. Anggard, R. M. Batting // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323, Iss. 1. – P. 27–36.

559. Vanilloid receptor TRPV1, sensory C-fibers, and vascular autoregulation: a novel mechanism involved in myogenic constriction / R. S. Scotland [et al.] // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 95, Iss. 10. – P. 1027–1034.

560. Varcoe, R. L. Current and evolving strategies for the treatment of

atherosclerotic disease of the popliteal artery / R. L. Varcoe // *J. Cardiovasc. Surg.* (Torino). – 2015. – Vol. 56, Iss. 1. – P. 55–65.

561. Variability and persistence of aspirin response in lower extremity peripheral arterial disease patients / J. Saunders [et al.] ; ELIMIT Investigators // *J. Vasc. Surg.* – 2011. – Vol. 53, Iss. 3. – P. 668–675.

562. Variability of non-response to aspirin in patients with peripheral arterial occlusive disease during long-term follow-up / B. Linnemann [et al.] // *Ann. Hematol.* – 2009. – Vol. 88, Iss. 10. – P. 979–988.

563. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty / M. R. Mueller [et al.]. // *Thromb Haemost.* – 1997. – Vol. 78, Iss. 3. – P. 1003–1007.

564. Vascular endothelial cell-derived endothelin-1 mediates vascular inflammation and neointima formation following blood flow cessation / D. W. Anggrahini [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 82, Iss. 1. – P. 143–151.

565. Viles-Gonzalez, J. F. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences / J. F. Viles-Gonzalez, V. Fuster, J. J. Badimon // *Eur. Heart. J.* – 2004. – Vol. 25, Iss. 14. – P. 1197–1207.

566. Vita, J. A. Endothelial function / J. A. Vita // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, Iss. 25. – P. e906–e912.

567. Voetsch, B. Genetic determinants of arterial thrombosis / B. Voetsch, J. Loscalzo // *Arterioscler .Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24, Iss. 2. – P. 216–229.

568. Weinbaum, S. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer / S. Weinbaum, J. M. Tarbell, E. R. Damiano // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* – 2007. – Vol. 9. – P. 121–167.

569. Wight, T. N. Proteoglycans in atherosclerosis and restenosis: key roles for versican / T. N. Wight, M. Merillees // *Circ. Res.* – 2004. – Vol. 94. – P. 1158–1167.

570. Williams, K. T. Homocysteine metabolism and its relation to health and disease / K. T. Williams, K. L. Schalinske // *Biofactors.* – 2010. – Vol. 36, Iss. 1. – P. 19–24.

571. Wilson, T. E. Determinants of skin sympathetic nerve responses to isometric exercise / T. E. Wilson, D. J. Dyckman, C. A. Ray // *J. Appl. Physiol.* – 2006. – Vol. 100, Iss. 3. – P. 1043–1048.

572. Wu, H. Circulating endothelial cells and endothelial progenitors as surrogate biomarkers in vascular dysfunction / H. Wu, H. Chen, P.C. Hu // *Clin. Lab.* – 2007. – Vol. 53, Iss 5-6. – P. 285–295.

573. Wu, J.T. Association of soluble markers with various stages and major events of atherosclerosis / J. T. Wu, L. L. Wu // *Ann Clin Lab Sci.* – 2005. – Vol. 35, Iss. 3. – P. 240–250.

574. Yu, Z. H. Diagnostic value of microRNA-143 in predicting in-stent restenosis for patients with lower extremity arterial occlusive disease / Z. H. Yu, H. T. Wang, C. Tu // *Eur. J. Med. Res.* – 2017. – Vol. 22 : 2. – 7 p. – Published online. – doi: [10.1186/s40001-016-0240-y](https://doi.org/10.1186/s40001-016-0240-y).

575. Zhao, W. MicroRNA-143/-145 in cardiovascular diseases / W. Zhao, S. P. Zhao, Y. H. Zhao // *Biomed Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – Art. ID 531740. – 9 p. – <http://dx.doi.org/10.1155/2015/531740>.

576. α -Tocopherol, especially α -tocopherol phosphate, exerts antiapoptotic and angiogenic effects on rat bone marrow-derived endothelial progenitor cells under high-glucose and hypoxia conditions / Z. Wu [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2018. – Vol. 67, Iss. 4. – P. 1263–1273.