

**Р.Е. КАЛИНИН  
И.А. СУЧКОВ  
А.С. ПШЕННИКОВ**

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ  
ДИСФУНКЦИЯ  
И СПОСОБЫ  
ЕЕ КОРРЕКЦИИ  
ПРИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ  
АТЕРОСКЛЕРОЗЕ**



**Москва  
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2014**

# Проблема гиперплазии интимы в зоне реконструкции, механизм развития эндотелиальной дисфункции

---

Классические реконструктивные операции с использованием аллопротезов являются одними из операций выбора при хирургическом лечении ОААНК.

Наиболее часто используемыми видами операций при поражении артерий нижних конечностей являются аорто-бедренное протезирование, бедренно-подколенное протезирование, перекрестное бедренно-бедренное протезирование. Операции сопровождаются повреждением всех слоев стенки артерии, которые впоследствии регенерируют путем пролиферации гладкомышечных клеток средней оболочки и миграции их в интимальный слой. Указанные явления носят физиологический характер, однако под действием различных факторов может происходить повышенная пролиферация клеток, ведущая к гиперплазии неоинтимы. Разрастание неоинтимы чаще всего наблюдается в месте контакта стенки артерии и синтетического материала, т.е. в зоне сосудистого анастомоза.

Основной причиной неудовлетворительных результатов реконструктивных операций на артериях инфраингвинальной зоны при ОААНК является рестеноз зоны реконструкции, особенно периферического анастомоза.

Гиперплазия неоинтимы развивается в 40–50% случаев после реконструктивных сосудистых операций, осложняя течение послеоперационного периода развитием рестеноза.

В своей работе С.А. Дроздов (2004) выявил, что рестеноз зоны реконструкции является главной причиной тромбозов после операций в бедренно-подколенном сегменте. Частота рестеноза через 6 мес после операции варьирует от 32,3 до 74% случаев. Причем рестеноз развивается, несмотря на традиционный прием дезагрегантных препаратов.

Частота рестеноза крайне высока, но зачастую не оцениваются причины развития рестеноза, а оцениваются варианты и последствия хирургической коррекции сложившейся ситуации.

Ежегодно на повторные хирургические вмешательства по поводу рестеноза зоны реконструкции в странах Европы тратится до 5 млн долларов (Haimovici's, 2004).

В современной литературе выделяется несколько причин развития гиперплазии интимы:

- влияние операционной травмы на стенку артерии при реконструкции;
- реакция стенки артерии на синтетический материал протеза;
- влияние гемодинамических факторов. Выявлено, что рестенозу более подвержены дистальные анастомозы;
- влияние метаболических и иммуногенных факторов.

В литературе представлены результаты, подтверждающие различные теории развития гиперплазии интимы, однако вероятнее всего в указанном процессе сказывается влияние одновременно нескольких факторов.

Некоторые авторы отмечают, что снижение периферического кровотока способствует гиперплазии неоинтимы в анастомозе и приводит к тромбозам протезов. А.В. Покровский (2006) выявил, что при бедренно-подколенном протезировании с использованием синтетического протеза отдаленные результаты напрямую зависят от состояния путей оттока.

Во многих работах изучены различия в образовании рестеноза в зависимости от характера наложения шва. Различий пиковой систолической скорости в анастомозах с обычным и механическим способом наложения шва не выявлено. В последнее время появились работы, в которых роль таких общепризнанных факторов риска атеросклероза, как курение, ожирение, гиперлипидемия, в развитии рестеноза нивелируется. Во многих работах авторы обращают внимание на пролиферативные процессы, происходящие в месте контакта протеза и артерии.

G. Orlando (2006) в эксперименте доказал, что возможно уменьшить проявления гиперплазии интимы приемом дефибротина. Было доказано, что у животных, получавших дефибротин, толщина аорты в месте операции была меньше. Однако автором не проводилась морфологическая оценка изменений в различных слоях аорты. Полученные результаты показали влияние повреждения стенки артерии на течение гиперплазии интимы и возможность медикаментозной коррекции изучаемого явления. Механизмы положительного влияния дефибротина не ясны.

В ряде работ отмечается, что вазоконстрикторы, например эндотелин, способствуют пролиферации гладкомышечных клеток, а сочетание спазма и гиперплазии интимы ведет к сужению просвета артерии, уменьшению скорости кровотока.

Не исключается влияние инфекционного компонента. Так, выявлено, что цитомегаловирусы, хеликобактеры, хламидии способны увеличивать пролиферацию гладкомышечных клеток.

По данным А.И. Лысенко и Н.А. Соловьева (2010), *Chlamydia pneumoniae* (Хл-П) в эндотелиальных клетках была обнаружена в 56,5% случаев, в 19,6% случаях бактерия выявлена на непораженных участках интимы. Описаны три морфологические формы Хл-П — включения, пятнышки и агрегаты. Выявлено, что Хл-П приводит к обширному инфицированию и апонекротической смерти всех типов гетерогенных эндотелиальных клеток над жировыми полосками и бляшками. Очаговая хламидийная деструкция эндотелиального слоя приводит к повреждению интимы и тромбообразованию. Воспалительный ответ на повреждения эндотелиоцитов может быть причиной инициации и прогрессирования атеросклероза и дестабилизации бляшек.

В других работах авторами было доказано наличие воспалительной реакции на шовный материал, в месте контакта стенки артерии и протеза.

В ряде экспериментальных работ выявлена зависимость уровня пролиферации гладкомышечных клеток и количества моноцитов и гранулоцитов в стенке артерии. Гранулоциты, моноциты могут выделять факторы роста фибробластов, фактор некроза опухоли, цитокины, эндотелиальный фактор роста. Все это стимулирует пролиферацию ГМК и ведет к развитию гиперплазии интимы и рестенозу зоны реконструкции.

Уровень С-реактивного белка также может определять степень развития гиперплазии неоинтимы. Доказано, что СРБ может стимулировать моноциты, что ведет к увеличению количества интерлейкинов, фактора некроза опухоли, увеличению концентрации эндотелина-1.

У пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей может наблюдаться высокий уровень СРБ.

По данным Д.Д. Арзамасцева и соавт. (2012), у пациентов с ОААНК наблюдается повышение уровня СРБ в 3,3 раза по сравнению с группой контроля.

Наиболее перспективными маркерами изучения развития атеросклероза являются растворимые молекулы адгезии. На поверхности эндотелиальных клеток лигандами интегринов служат молекулы, имеющие структурную гомологию с иммуноглобулинами. К ним относятся интерклеточные адгезионные молекулы: ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, сосудисто-клеточная адгезионная молекула — VCAM-1. Последняя экспрессируется преимущественно на активированных эндотелиальных клетках.

Уже на ранних стадиях атерогенеза, во время отложения липидов во внутренней оболочке артерий, лейкоциты «прилипают» к поверхности эндотелия артерий и проникают в стенку сосудов. Необходимым условием для этого является усиление экспрессии на поверхности эндотелия VCAM-1 и ICAM-1.

В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии. Концентрация последних на поверхности эндотелиоцитов увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий.

Полученные результаты доказывают, что системные воспалительные реакции увеличивают процесс гиперплазии интимы, а уровни СРБ и молекул адгезии могут являться маркером развития рестеноза.

На сегодняшний день остается открытым вопрос о сроках развития рестеноза зоны реконструкции. В некоторых работах авторы отмечают, что рестеноз зоны реконструкции чаще всего возникает в срок от 3 до 6 мес.

По данным Westerband, активное разрастание неоинтимы происходит вплоть до 70 сут после оперативного вмешательства. В работе Т. Ogata и соавт. в эксперименте на животных выявлено, что уже к первой неделе после аортоотомии отмечается выраженная пролиферация ГМК вокруг нитей шва.

По данным М.Р. Кузнецова и соавт., рестеноз зон анастомозов может развиваться в срок от 3 до 6 мес. Однако в более поздних работах коллеги уже приводят данные о развитии рестеноза вследствие гиперплазии интимы в срок до 12 мес.

Помимо ГМК, определяющую роль в развитии гиперплазии интимы играет эндотелий. Еще в 1980 г. появилась первая публикация о