

## ПОКАЗАТЕЛИ ПОГЛОЩЕНИЯ КИСЛОРОДА КРОВИ ПРИ РАЗВИТИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РЕСТЕНОЗА БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

А. С. Чулкова<sup>1\*</sup>,  
Е. Т. Бондаренко<sup>1</sup>,  
М. В. Ильин<sup>1,2</sup>, доктор медицинских наук,  
И. Н. Староверов<sup>1,2</sup>, доктор медицинских наук

<sup>1</sup> ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», 150062, Россия, г. Ярославль, ул. Яковлевская, д. 7

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

**РЕЗЮМЕ** *Цель* – изучить показатели поглощения кислорода крови при развитии рестеноза после реконструктивных операций на сосудах экстракраниального бассейна.

*Материал и методы.* Обследованы 35 оперированных по поводу стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий, в том числе 10 пациентов, имеющих рестеноз после реконструктивной операции. Остальные 25 больных рестеноза не имели. Кинетика поглощения кислорода крови изучалась с помощью биологического кислородного монитора с использованием 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида в качестве инициатора свободных радикалов.

*Результаты и обсуждение.* Каротидная эндартерэктомия без аллопластики выполнена 22 (88 %) больным без рестеноза. Первичной операцией явилась каротидная эндартерэктомия с аллопластикой с развитием послеоперационного рестеноза у 7 (70 %). У пациентов с рестенозом наблюдается статистически значимое уменьшение поглощения кислорода в крови на 40-й минуте в сравнении с больными без рестеноза. Выявлена сильная прямая корреляция между показателями поглощения кислорода и скоростью оседания эритроцитов у больных с рестенозом.

*Заключение.* Выбор каротидной эндартерэктомии с аллопластикой является вероятной причиной развития послеоперационного рестеноза брахиоцефальных артерий. Сохраняет актуальность поиск лабораторных маркеров прогнозирования послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** атеросклероз, брахиоцефальные артерии, рестеноз, поглощение кислорода.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): [anna.s.chulkova08@gmail.com](mailto:anna.s.chulkova08@gmail.com).

Нарушение редокс-гомеостаза является ключевым патогенетическим механизмом развития и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний на всех стадиях их развития, начиная от бессимптомного периода, включая стадию выраженных клинических проявлений, до развития сосудистых катастроф [3]. «Золотым стандартом» хирургической профилактики остро нарушения мозгового кровообращения является каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ), демонстрирующая долгосрочный эффект [1, 7]. Начиная проблема эффективности вмешательства – развитие клинически значимого рестеноза в зоне реконструкции, риск развития которого в течение года после КЭАЭ составляет 2,5 % [9]. В раннем послеоперационном периоде рестеноз является результатом технических погрешностей операции, в то время как причинами позднего рестеноза становятся системные факторы и прогрессирование атеросклеротического процесса [4, 6]. На начальных этапах основным морфологическим субстратом служит гиперплазия неоинтимы, а в дальнейшем появляются включения холестерина и участки кальцификации, типичные для атеросклеротического процесса [10]. Высокий риск

развития неоинтимальной гиперплазии как раннего этапа образования рестеноза наблюдается у больных пожилого и старческого возраста [8].

Роль изменения показателей поглощения кислорода в развитии и прогрессировании послеоперационного рестеноза брахиоцефальных артерий остается неисследованной.

Целью работы стало изучение уровня поглощения кислорода в крови при развитии рестеноза после реконструктивных операций на экстракраниальных сосудах.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 35 больных, оперированных по поводу стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий: 13 мужчин и 22 женщины; средний возраст –  $57,6 \pm 7,9$  года.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от исхода операции: 25 оперированных без рестеноза (группа I) и 10 – с послеоперационным рестенозом (группа II). Рестеноз формировался в те-

чение пяти лет после реконструктивной операции на сонных артериях.

Диагноз подтверждался наличием характерной клинической симптоматики и данными инструментального обследования. Анатомические и гемодинамические особенности артериального русла оценивались с помощью ультразвукового дуплексного сканирования. Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате «Acuson X300» («Siemens AG», Германия), использовался линейный датчик «VF8-3: 5,5–10,0 MHz».

В контрольную группу вошли 25 здоровых доноров: 10 мужчин и 15 женщин, средний возраст –  $48,7 \pm 5,0$  года.

Изучение показателей поглощения кислорода в крови проводилось с использованием биологического кислородного монитора «YSI модель 5300A» («Yellow Springs Instrument Company, YSI Inc.», США). В качестве инициатора свободных радикалов применяли 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорид (AAPH).

Забор крови для исследования проводили после десятичасового голодания. 9,0 мл крови из локтевой вены вносили в вакуумный пластиковый контейнер, содержащий этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) в концентрации 1 мг/мл. Плазму получали путем центрифугирования в течение 15 минут при 1500g и использовали для исследования в течение трех часов.

Для приготовления инициатора окисления AAPH использовался фосфатный буферный раствор, в состав которого входили 50 мМ растворов  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  и  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (рН 7,2–7,4). Очистка исходных растворов от примесей тяжелых металлов осуществлялась с использованием сорбента «Chelex 100» («Bio-Rad»). Для исследования кюветы прибора заполнялись смесью плазмы и фосфатного буфера в пропорции 1 : 5. Общий объем растворов во всех пробах соответствовал 3 мл. Концентрация растворенного кислорода в присутствии инициатора (AAPH 10 мМ) измерялась в течение 40 минут в термостатированной ячейке измерительной камеры при постоянном перемешивании.

По наклону кривой концентрации кислорода в пробе определялся процент поглощения кислорода за 1 минуту ( $C_1$ ), рассчитывалось количество поглощенного кислорода во временные промежутки с 20 по 30 ( $C_{30}$ ) и с 30 по 40 минуту ( $C_{40}$ ), время полупоглощения кислорода в образце ( $T_{1/2}$ ).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ «STATISTICA Application Version 10.0» («StatSoft Inc.», США). Осуществлялась проверка нормальности распределения количественных признаков. В связи с тем, что исследованные признаки имели распределение, от-

личное от нормального, производилось вычисление медиан и интерквартильных интервалов (25%; 75%). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку применяли U-критерий Манна – Уитни. Для изучения взаимосвязи двух признаков использовался корреляционный анализ по Спирмену. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5 %.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе локализации атеросклеротического поражения в I группе (больные без рестеноза) установлено, что у 9 из 23 пациентов поражена правая внутренняя сонная артерия, у 4 – левая и у 10 – бляшки локализовались билатерально. Ещё двое больных этой группы имели поражение общей сонной артерии слева. В 22 случаях выполнена КЭАЭ без аллопластики, в 3 – с аллопластикой.

Во II группе (больные с рестенозом) один пациент имел поражение правой внутренней сонной артерии, 2 – левой, билатеральный стеноз обнаружен у 7. Стандартная эверсионная КЭАЭ проведена 3 больным, КЭАЭ с аллопластикой внутренней сонной артерии выполнена в 7 случаях.

Таким образом, в обеих группах атеросклеротические бляшки в большинстве случаев локализовались во внутренней сонной артерии, которая являлась объектом хирургического вмешательства. Обращает на себя внимание факт более частого выполнения КЭАЭ без аллопластики у больных I группы. Напротив, во II группе первичной операцией являлась КЭАЭ с аллопластикой. Возможно, развитие рестеноза ассоциировано с техническими особенностями хирургического вмешательства.

Полученные показатели кинетики поглощения кислорода у больных приведены в *таблице 1*.

Исследование продемонстрировало достоверное увеличение индуцированного окисления крови у больных с атеросклерозом в целом в сравнении с группой контроля. При этом статистическая значимость достигалась исключительно за счет I группы пациентов (без послеоперационного рестеноза).

Статистически значимых различий показателей поглощения кислорода крови у больных с рестенозом в сравнении с контролем не обнаружено.

Сравнительный анализ, проведенный в группах I и II, выявил значимое ( $p = 0,017$ ) снижение поглощения кислорода крови на 40-й минуте у лиц с рестенозом в сравнении с пациентами без рестеноза.

Выявлено статистически значимое ( $p < 0,01$ ) снижение периода полупоглощения кислорода крови в общей группе, а также у больных без рестеноза в сравнении с контролем.

Таблица 1. Поглощение кислорода у обследованных

Показатель	Me (25%; 75%)			
	Контроль (n = 25)	Больные атеросклерозом		
		в целом (n = 35)	группа I (n = 25)	группа II (n = 10)
Скорость окисления крови ( $R_{ox}$ ), ммоль/л·с	1,9 (1,7; 2,2)	2,2 (1,9; 2,4)	2,2 (1,9; 2,6)	2,1 (1,8; 2,2)
Поглощение кислорода крови, % за одну минуту ( $C_1$ ),	0,57 (0,5; 0,7)	0,66 (0,57; 0,72)	0,67 (0,6; 0,8)	0,63 (0,53; 0,66)
на 30-й минуте ( $C_{30}$ )	5,8 (5,0; 6,6)	6,8 (5,7; 7,5)	6,9 (5,9; 8,0)	6,5 (5,4; 7,0)
на 40-й минуте ( $C_{40}$ )	5,7 (5,0; 6,5)	6,2 (5,5; 6,9)*	6,4 (5,6; 7,7)*	6,0 (5,3; 6,2)**
Период полупоглощения кислорода ( $T_{1/2}$ ), мин	87,8 (76,4; 101,0)	75,8 (69,4; 87,7)*	74,6 (64,9; 86,2)*	79,4 (75,8; 94,3)

Примечание. \* – статистическая значимость различий с соответствующим показателем контрольной группы,  $p < 0,05$ ; \*\* – то же с группой I.

Моделирование процесса каскадного образования активных метаболитов кислорода с помощью инициатора кислородзависимых реакций ААРН сопровождается активацией системы антиоксидантной защиты, истощением ее резервных возможностей и последующим окислением субстанций, находящихся в плазме крови, в первую очередь липопротеидов.

Более низкий показатель поглощения кислорода в крови ( $C_{40}$ ) у больных с послеоперационным рестенозом сонной артерии может быть результатом повышения активности системы антиоксидантной защиты крови, демонстрирующей высокий резервный потенциал, либо свидетельствует о низкой концентрации субстратов свободнорадикального окисления, например липопротеидов низкой плотности, на фоне гиполлипидемической терапии, либо объясняется наличием резистентности липопротеидов низкой плотности к окислению на фоне защиты эндогенными жирорастворимыми антиоксидантами, которые не подвергаются разведению при подготовке пробы к анализу.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие во II группе статистически значимой ( $p < 0,05$ ) сильной прямой корреляции между скоростью оседания эритроцитов и показателями поглощения кислорода  $R_{ox}$  ( $r = 0,89$ ), ммоль/л·с  $C_1$  ( $r = 0,88$ ),  $C_{30}$  ( $r = 0,72$ ),  $C_{40}$  ( $r = 0,76$ ).

Ранее было показано, что причинами позднего рестеноза являются системные факторы [6], а динамические изменения биохимических маркеров воспаления, в том числе СОЭ, могут быть использованы в клинической практике для оценки течения атеросклероза и прогнозирования развития рестеноза после реваскуляризации [2]. Исходно повышенный уровень СОЭ является фактором риска развития рестеноза после имплантации стентов с лекарственным покрытием [11], а повышение СОЭ после вы-

полнения хирургической реваскуляризации может быть использовано для прогнозирования развития послеоперационных осложнений, в первую очередь связанных с нарушением микроциркуляторного кровотока [5].

В связи с вышеизложенным можно предположить, что повышение СОЭ, ассоциированное с увеличением показателей поглощения кислорода в крови, гипотетически может претендовать на роль долгосрочного предиктора развития послеоперационного рестеноза брахиоцефальных артерий. Однако данная гипотеза вступает в диссонанс с полученными нами данными, демонстрирующими более низкие показатели кинетики поглощения кислорода в группе больных с послеоперационным рестенозом сонных артерий.

Наиболее вероятной причиной развития послеоперационного рестеноза брахиоцефальных артерий является выбор КЭАЭ с аллопластикой в качестве метода реконструктивной операции, а поиск лабораторных маркеров прогнозирования послеоперационных осложнений продолжает оставаться актуальной задачей дальнейших исследований.

## ВЫВОДЫ

1. Изучение кинетики индуцированного поглощения кислорода у пациентов, перенесших КЭАЭ, свидетельствует об активации у них данного процесса по сравнению с контролем.
2. У лиц с послеоперационным рестенозом, в отличие от пациентов без такового, показатели поглощения кислорода крови не имели достоверных различий с контролем.
3. Изучение кинетики поглощения кислорода крови может рассматриваться как перспективный метод в поиске лабораторных маркеров для прогнозирования послеоперационных осложнений.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Непосредственные результаты коррекции стенозов внутренней сонной артерии у больных с мультифокальным атеросклерозом / М. В. Авилова, Е. Д. Космачева, В. К. Зафираки [и др.] // Медицинский вестник. – 2013. – № 5(140). – С. 16–21.
2. Аронов, Ж. М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Ж. М. Аронов, В. П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1(2). – С. 48–56.
3. Система антиоксидантной защиты на начальных стадиях хронической цереброваскулярной патологии / Е. В. Гнедовская, А. А. Логвиненко, О. С. Андреева [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – № 9(1). – С. 20–24.
4. Дуданов, И. П. Реконструктивные операции на сонных артериях в комплексном лечении острого ишемического инсульта / И. П. Дуданов // Медицинский академический журнал. – 2011. – № 2. – С. 109–116.
5. Милютин, Д. А. Скорость оседания и параметры агрегации эритроцитов до и в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования / Д. А. Милютин // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2008. – № 2(34). – С. 22–26.
6. Печенкин, А. А. Каротидная эндартерэктомия: исходы и перспективы / А. А. Печенкин, Лызикив А. А. // Новости хирургии. – 2014. – № 22(2). – С. 231–238.
7. Печенкин, А. А. Отдаленные результаты хирургического лечения стенозирующих поражений брахиоцефальных артерий / А. А. Печенкин, А. А. Лызикив, Е. И. Скубакова // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 2(40). – С. 49–53.
8. Клинические и ультразвуковые маркеры осложнений каротидной эндартерэктомии в послеоперационном периоде у больных с сосудистой мозговой недостаточностью / В. И. Шмырев, Е. М. Носенко, М. С. Романова [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 2. – С. 13–24.
9. Биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний / С. Г. Щербак, Д. Г. Лисовец, А. М. Сарана [и др.] // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2019. – № 2(2). – С. 60–76.
10. Bürrig, K. F. Arterial wall texture after uncomplicated endarterectomy / K. F. Bürrig, T. Schrix // Pathologie. – 1995. – Vol. 16(5). – P. 336–341.
11. Karpov, Y. Pre-procedure C-reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate but not Lipoprotein-associated Phospholipase A2 Predict Clinical Outcomes after Drug-eluting Stents Implantation in Patients with Stable Coronary Disease on Chronic Statin Therapy / Y. Karpov, V. Buza // Circulation. – 2012. – Vol. 126.

**PARAMETERS OF BLOOD OXYGEN CONSUMPTION IN POSTOPERATIVE BRACHIOCEPHALIC ARTERY RESTENOSIS**

A. S. Chulkova, E. T. Bondarenko, M. V. Ilyin, I. N. Staroverov

**ABSTRACT.** *Objective* – to study the parameters of blood oxygen consumption in restenosis development after reconstructive operation on extra-cranial basin vessels.

**Material and methods.** 35 patients who undergone operations on stenosing atherosclerosis of brachiocephalic arteries including 10 patients with restenosis after reconstructive operations were examined. The rest 25 patients had no stenosis. The kinetics of blood oxygen consumption was studied by biological oxygen monitor and 2,2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride as free radicals initiator.

**Results and discussion.** Carotid endarterectomy without alloplasty was performed in 22 (88 %) patients without restenosis. Carotid endarterectomy with alloplasty with postoperative restenosis was the primary operation in 7 patients (70 %). Statistically significant decrease of blood oxygen consumption on 40<sup>th</sup> minute was observed in patients with restenosis in comparison to the patients without restenosis. Strong direct correlation between oxygen consumption parameters and erythrocyte sedimentation rate in patients with restenosis was revealed.

**Conclusions.** The selection of carotid endarterectomy with alloplasty was allowed to be a probable cause of postoperative restenosis of brachiocephalic arteries. The search for laboratory markers for the prediction of postoperative complications remains relevant.

**Key words:** atherosclerosis, brachiocephalic arteries, restenosis, oxygen consumption.