

Маркова А.В.¹**ФАКТОРЫ ИШЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**Научный руководитель: к.м.н., доцент Роговой Н.А.^{1,2}¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск²УЗ «4-я городская клиническая больница имени Н.Е. Савченко», г. Минск

Аннотация. Проведен анализ лечения 46 пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижней конечности, находившихся на стационарном лечении в отделении сосудистой хирургии УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска в период с мая 2024 г. по апрель 2025 г. Определение концентрации факторов ишемии выполнялось путем исследования плазмы периферической венозной крови.

Ключевые слова: ангиогенные факторы; оксид азота; фактор роста эндотелия сосудов.

Введение. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижней конечности (ХОЗНК) – одна из самых распространенных и актуальных проблем ангиологии и сосудистой хирургии в настоящее время. Данное заболевание тяжело поддается консервативному лечению, имеет широкую распространенность среди населения старшей возрастной группы и зачастую приводит к высокой степени инвалидизации. Своевременное выявление и эффективное лечение пациентов с данной патологией является важным и необходимым с клинической, социальной и экономической точек зрения. Многолетние исследования, направленные на изучение процесса ангиогенеза и неоваскуляризации в различных тканях, в том числе в условиях ишемии показали, что ключевыми факторами в данных процессах являются VEGF (фактора роста эндотелия сосудов), FGF (фактора роста фибробластов), HGF (фактор роста гепатоцитов), ANG (ген ангиогенин), SDF (фактор, полученный из стромальных клеток организма), HIF-1 α (фактор 1 α , индуцированный гипоксией) [1,2]. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) возникает при дисбалансе в продукции или биодоступности оксида азота, вырабатываемого эндотелием, что приводит к снижению вазодилататорной реакции, протромботическому и провоспалительному эндотелию. В настоящее время определены различные маркеры ЭД, которые могут выступать показателями как тяжести заболевания, так и эффективности проводимого лечения, а также определены способы их оценки. Поэтому возрастает интерес к поиску новых биомаркеров, которые помогают предотвратить ЭД и снизить риск развития атеросклероза и его осложнений [3].

Цель исследования. Оценить концентрацию факторов ишемии (ФИ) в плазме периферической венозной крови у пациентов с ХОЗНК.

Материал и методы. Проведен анализ лечения 46 пациентов с ХОЗНК, находившихся на стационарном лечении в отделении сосудистой хирургии УЗ «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска в период мая 2024 г. по апрель 2025 г. (табл. 1).

Таблица 1. Данные, характеризующие пол и возраст, в исследуемой группе

Показатель	Исследуемая группа
Количество пациентов, n (%)	46 (100,0)
Количество пациентов мужского пола, n (%)	36 (78,26)
Количество пациентов женского пола, n (%)	10 (21,74)
Возраст пациентов, лет (Me[Q1;Q3])	68[65;73,75]

Хроническая артериальная недостаточность (ХАН) нижних конечностей (НК) по Фонтейну-Покровскому 2б стадии наблюдалась у 20(43,48%) пациентов (группа 1), 3-ей – у 21(45,65%)(группа 2), 4-ой – у 5 (10,87%) (группа 3). Поражение артерий НК справа обнаружено у 22(47,83%) пациентов, слева – у 21 (45,65%), двустороннее – у 1 (6,52%). При проведении анализа учитывались демографические данные пациентов (пол, возраст),

хирургические вмешательства по поводу лечения ХОЗНК, результаты лабораторных исследований (общеклинические, концентрация оксида азота (ОА), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), E-selectin, фактора роста фибробластов 2(FGF-2), фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа (HIF1-A)), осложнения, исход заболевания. Определение концентрации ФИ выполнялось путем исследования плазмы периферической венозной крови. Производился забор периферической венозной крови в день поступления пациентов до начала консервативной терапии (КТ). Используемый консервант – ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота) 3% в объеме 200 мкг/л на 10 мл биологического материала (венозная кровь). Пробирки с биоматериалом доставлялись в лабораторию «Биохимических методов исследования» Белорусского государственного медицинского университета, где кровь центрифугировали и подвергали криоконсервации до -800 С. Концентрации VEGF-A, E-selectin, FGF-2 («Cloud-Clone Corp.», США), HIF1-A («FineTest», КНР), ОА («BT Lab», КНР) определяли в плазме периферической крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем в соответствии с протоколами производителя. Результаты регистрировались спектрофотометрически с использованием микропланшетного фотометра Multiskan SkyHigh («Thermo Scientific», Финляндия). Статистическая обработка данных проводилась с применением программы Microsoft Excel и программного пакета STATISTICA 10.0 StatSoft, Inc. Статистические данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильных размахов 25-й и 75-й перцентилей [Q1;Q3]. Достоверными считали различия при значении $p < 0,05$ (p – достигнутый уровень значимости).

Результаты исследования. КТ проведена 14 (30,43%) пациентам, хирургические вмешательства в сочетании с КТ – 32(69,57%), из которых эндоваскулярные вмешательства проводились 12(26,09%) пациентам, открытые оперативные вмешательства – 19(41,30%), гибридное оперативное вмешательство – 1(2,18%). Сравнительная характеристика содержания ФИ с рефрактерными значениями в исследуемой группе представлена в Таблице №2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика содержания ФИ с рефрактерными значениями в исследуемой группе

Показатель	Оксид азота, μ моль/л	Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), пг/мл	E-selectin, пг/мл	Фактор роста фибробластов 2(FGF-2), пг/мл	Фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа(HIF1-A), нг/мл
Общее количество	58,49 [48,61;74,83]	6,65 [5,23;9,48]	539,55 [489,98;638,13]	829,60 [695,37;917,30]	0,26 [0,15;0,40]
Рефрактерные значения	50-200	50-100	<30	50-100	0,5-4,1
Диапазон концентраций	2-600	15,6-1000	39-2500	12,35-1000	0,156-10
Разница	Соответствует норме	↓7,52	↑17,99	↑8,30	↓1,92

Средняя концентрация ОА составила 58,49 μ моль/л, что соответствует нижней границы рефрактерного значения, VEGF-A – 6,65 пг/мл (в 7,52 раза ниже нормы), E-selectin – 539,55 пг/мл (в 18 раз превышает норму), FGF-2 – 829,6 пг/мл (в 8,3 раза выше нормального значения), HIF1-A – 0,26 нг/мл (в 1,9 раза ниже нормы). Сравнительная характеристика содержания ФИ по полу в исследуемой группе представлена в Таблице №3.

Таблица 3. Сравнительная характеристика содержания ФИ по полу в исследуемой группе

Показатель	Оксид азота, μ моль/л	Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), пг/мл	E-selectin, пг/мл	Фактор роста фибробластов 2(FGF-2), пг/мл	Фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа(HIF1-A), нг/мл
Общее количество	58,49 [48,61;74,83]	6,65 [5,23;9,48]	539,55 [489,98;638,13]	829,60 [695,37;917,30]	0,26 [0,15;0,40]
Мужчины	59,69 [49,34;72,46]	7,2 [5,43;10,88]	543,1 [490,33;654,45]	823,9 [687,89;918,0]	0,21 [0,14;0,35]
Женщины	51,24 [45,82;93,65]	5,6 [4,68;6,65]	526,55 [492,2;597,88]	863,10 [729,38;911,98]	0,46 [0,33;0,61]
Критерий соответствия, p	p=0,921	p=0,023	p=0,393	p=0,825	p=0,030

Достоверные различия между мужчинами и женщинами установлены в показателе VEGF-A (p=0,023) и HIF1-A (p=0,030). Сравнительная характеристика содержания ФИ в зависимости от степени ХАН НК представлена в Таблице №4.

Таблица 4. Сравнительная характеристика содержания ФИ в зависимости от степени ХАН НК в исследуемой группе

Показатель	Оксид азота, μ моль/л	Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A), пг/мл	E-selectin, пг/мл	Фактор роста фибробластов 2(FGF-2), пг/мл	Фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа(HIF1-A), нг/мл
Группа 1 (ХАН 2 Б)					
Общее количество, n=20	59,67[50,69;74,36]	7,56 [5,64;14,66]	507,25 [484,2;548,38]	814,60 [740,83;904,08]	0,2 [0,15;0,31]
Мужчины, n=19	63,22 [52,16;77,46]	7,77 [5,67;14,83]	506,5 [483,1;548,65]	815,3 [740,45;905,85]	0,19 [0,15;0,29]
Женщины, n=1	48,45	5,23	512,1	813,9	0,62
Группа 2 (ХАН 3)					
Общее количество, n=21	52,39[44,70;63]	6,23 [4,54;7,07]	591,6 [489,8;658,2]	886,6[741,2;919,4]	0,33 [0,18;0,40]
Мужчины, n=12	54,43[44,63;70,37]	6,37 [4,86;7,48]	623,1[502,03;677,13]	883,75[802,18;932,65]	0,21 [0,15;0,4]
Женщины, n=9	52,39[44,94;104,4]	5,67 [4,5;6,65]	541[488,3;601,6]	892,3[701,2;915,2]	0,4[0,33;0,57]
Группа 3(ХАН 4)					
Общее количество, n=5	71,18[59,45;83,78]	7,34 [5,5;8,6]	601,2 [563,3;679,6]	671,3[490,2;693,42]	0,28 [0,13;0,35]
Мужчины, n=5	71,18[59,45;83,78]	7,34 [5,5;8,6]	601,2 [563,3;679,6]	671,3[490,2;693,42]	0,28 [0,13;0,35]
Критерий соответствия, p ¹ (Группа 1: Группа 2)	p =0,429	p =0,138	p =0,117	p =0,842	p =0,575
Критерий соответствия, p ² (Группа 1: Группа 3)	p =0,971	p =0,716	p =0,156	p =0,161	p =0,466

Критерий соответствия, р ³ (Группа 2: Группа 3)	p =0,349	p =0,401	p =0,346	p =0,194	p =0,184
--	----------	----------	----------	----------	----------

Достоверные отличия между группами в зависимости от степени ХАН НК не установлены. По результатам оценки данных общеклинических лабораторных анализов незначительные изменения наблюдались в показателях представленных в Таблице №5.

Таблица 5. Результаты общеклинических лабораторных анализов в исследуемой группе

Показатель	Исследуемая группа
Мочевина, ммоль/л	6,12 [4,87;8,5]
Креатинин, мкмоль/л	94,52 [85,27;120,71]
Мочевая кислота, мкмоль/л	367,62 [346,49;381,66]
Креатинфосфокиназа, Е/л	120,46 [70,45;189,1]
Глюкоза, ммоль/л	5,52 [5,1;6,87]
Холестерин, ммоль/л	4,55 [3,98;5,46]
ЛПНП, ммоль/л	2,81 [2,4;3,82]
Коэффициент атерогенности	2,8 [2;3,35]
Фибриноген, г/л	4,71 [4,19;5,37]
Д-димер, нг/мл	271,5 [210,25;587,5]

Заключение. Установлено, повышение уровня E-selectin выше нормы в 18 раз, FGF-2 – в 8,3 раза, снижение HIF1-A – в 1,9 раза, VEGF-A – в 7,5 раз. При сравнении показателей факторов ишемии значимые различия между мужчинами и женщинами установлены в показателе VEGF-A (p=0,023) и HIF1-A (p=0,030). Достоверные отличия между группами в зависимости от степени ХАН НК не установлены. Значительные изменения концентраций факторов ишемии на поздних стадиях облитерирующих заболеваний артерий с ХАН НК по Фонтейну-Покровскому 2б-4 стадиях указывают на дисфункцию эндотелия. Определение концентрации факторов ишемии на ранних стадиях заболевания может способствовать ранней коррекции данного патологического процесса.

Список литературы:

1. Hypoxic preconditioning results in increased notility and improved therapeutic potential of human mesenchymal stem cells. / I. Rosova, M. Dao, B. Capoccia. [et al.] // Stem cells. – 2008. – Vol. 26, № 8. – P. 2173–2182.
2. Intra-arterial bone marrow cell transplantation induces angiogenesis in rat hindlimb ischemia. / M. Yoshida, H. Horimoto, S Mieno [et al.] // European surgical research. – 2003. – Vol. 35, № 2. – P. 86–91.
3. Самолюк, М.О. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. / М.О. Самолюк, Н.Ю. Григорьева // Кардиология. – 2019. – Vol. 59, № 3S. – P. 4–9.