ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Медицинский факультет

Кафедра ФАКУЛЬТЕТСКОЙ ХИРУРГИИ

**Допускается к защите**

Заведующий кафедрой

Д.м.н., профессор Кащенко В.А.

« »\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**ДИПЛОМНАЯ РАБОТА**

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ БРЮШНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ

Выполнил студент

Мюклебуст Дмитрий Тургейрович

*606 группы*

Научный руководитель

*к.м.н., профессор* Кащенко Виктор Анатольевич

Ведущие консультанты

*к.м.н., доцент* Светликов Алексей Владимирович

*д.м.н., профессор* Гуревич Виктор Савельевич

Санкт-Петербург

2018 год

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

**Перечень условных обозначений и символов……………………..………2**

**Введение………………………………………………………………..……....3**

**Цель работы…………………………………………………………...…….…8**

**Задачи…………………………………………………………………...………8**

**Глава 1. Обзор литературы…………………………………………...….......9**

**1.1. Классификация АБА……………………………………………...….......9**

**1.2. Показания к эндопротезированию АБА………………………...……..9**

**1.3. Принципы метода EVAR………………………………………….……10**

**1.4. Этиология АБА……………………………………………………..…...11**

**1.5. Гемостаз при АБА……………………….……………………………....14**

**1.6. Р-селектин……………………………….…………………………….....16**

**1.7. Интегрин бета – 3……………………….……………………………….18**

**1.8. Циркулирующие эндотелиальные клетки…………………………..19**

**Глава 2. Материалы и методы исследования…..….……………………..21**

**Глава 3. Результаты собственных исследований……..………………….27**

**3.1. Сравнительная оценка показателей функциональной активности тромбоцитов, показателей ЦЭК и моноцитов у пациентов с большими и малыми аневризмами брюшной аорты………………………………...27**

**3.2. Сравнительная оценка показателей ЦЭК, моноцитов и функ- циональной активности тромбоцитов в динамике у пациентов до**

**и после операции эндопротезирования………………………...…………29**

**Заключение…………...………………………………………………………31**

**Выводы………………………………………………………………………..34**

**Литература………...………………………………………………………….36**

**Приложение…………………………………………………………………..44**

**Перечень условных обозначений и символов**

АБА – аневризма брюшной аорты

АДФ – аденозиндифосфат

БА – большая аневризма

МА – малая аневризма

ТАК - тромбин-антитромбиновый комплекс

УЗДАС – дуплексное сканирование сосудов

ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки

ЭВП- эндоваскулярное протезирование

EVAR – endovascular aortic repair

MMP – matrix metalloproteinases

**Введение**

Аневризмой брюшной аорты (АБА) называется расширение аорты более 3 см или расширение, в 1,5 раза превышающее диаметр брюшной аорты в нерасширенном участке. Аневризмы могут развиваться в различных отделах аорты, однако наиболее частой локализацией является ее брюшной отдел**.** Хирургическое вмешательство рекомендуется пациентам с аневризмой инфраренального и интерренального отделов брюшной аорты диаметром более 4,5 см у женщин и более 5,0 см у мужчин [1].

Представление о распространенности АБА были получены при проведении популяционных скрининговых исследований в разных странах. Некоторые из этих исследований были организованы как рандомизированные:

1. Эпидемиологическое скрининговое исследование проведенное в г. Роттердаме, Нидерланды - были исследованы 5419 субъектов (42% мужчин и 58% женщин) возрастом 55 лет и старше. Распространенность АБА составила 4,1% у мужчин и 0,7% у женщин [2];

2. Аналогичное исследование в г. Тромсо, Норвегия - была исследована группа из 6386 субъектов обоих полов возрастным интервалом 25-84 года, среди них АБА выявлена у 8,9% у мужчин и у 2,2% среди женщин [3];

3. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS), Великобритания - были исследованы 67800 субъектов мужского пола, в возрастном диапазоне 65-74 лет, среди них АБА выявлена в 4,9% случаев [4];

4. Исследования, проведенные в Западной Австралии - исследовались 41000 субъектов мужского пола в возрастном диапозоне 65-79 лет, АБА выявлена в 7,2% случаев [5].

Из этих данных следует, что распространение данного заболевания зависит от пола (чаще болеют мужчины), возраста и географического положения.

Важным фактором риска является курение, которое повышает риск развития АБА в 7,6 раз, причем каждый год курения увеличивает риск развития АБА на 4% [6].

**Таблица 1.** Распространенность АБА в рандомизированных популяционных исследованиях.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Исследование | Роттердам,  Нидерланды  [1] | Тромсо,  Норвегия [2] | MASS,  Великобритания  [3] | Западная Австралия [4] |
| Число наблюдений | 5419 | 6386 | 67800 | 41000 |
| Пол | Мужчины и женщины | Мужчины и женщины | Мужчины | мужчины |
| Возраст | >55лет | 25-84 | 65-74 | 65-79 |
| Распространен-ность | 4,1% мужчин  0,7% женщин | 8,9% мужчин  2,2% женщин | 4,9% | 7,2% |

Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротической этиологии, семейная предрасположенность, также относятся к факторам риска развития АБА, однако, дислипидемия не считается существенным фактором риска, в то время как у пациентов с диабетом имеется сниженный риска развития AБA [7].

Основным риском нелеченых АБА является прогрессирующая дилатация, разрыв и кровоизлияние, смертность при которых достигает 70-80%. Несмотря на успехи в скрининге аневризм в отдельных странах (Швеция, Великобритания) и их лечении, разрыв АБА остается одной их основных причин смерти пожилых людей [8]. Главная цель лечения АБА заключается в предотвращении разрыва и связанной с ним высокой смертности. В настоящее время доказано преимущество эндоваскулярного протезирования (ЭВП) по сравнению с открытыми операциями по реконструкции АБА в отношении частоты периоперационных осложнений [9]. Однако, в исследовании EVARI низкая летальность, связанная с АБА, после ЭВП (4% в группе EVAR против 7% в группе открытых операций) в течение 4 лет нивелировалась, общая летальность по разным причинам достигла 28% в обеих группах [10]. В рандомизированном исследовании DREAM была установлена шестилетняя выживаемость, которая составила 69,9% для открытого вмешательства и 68,9% для эндоваскулярного вмешательства на АБА, что указывает на отсутствие разницы в выживаемости при выборе техники хирургического вмешательства на АБА [11].

Высокая агрегационная способность тромбоцитов является строгим фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [12]. На сегодняшний день «золотым стандартом» для анализа активности тромбоцитов выступает оптический метод, однако, данный способ не отражает степени гиперагрегации [13]. Уровень Р-селектина и интегрина бета-3 являются достоверными показателями активности тромбоцитов при АБА. В данной работе также анализируется показатель содержания моноцитов, так как данные клетки принимают участие в сосудистом повреждении и формировании АБА [14].

Тромбоциты, один из основных компонентов системы гемостаза, одновременно играют важную роль в процессах ангиогенеза и реализации иммунологических реакций. Однако адекватный контроль функциональной активности тромбоцитов является в настоящее время нерешенной проблемой клинической лабораторной диагностики [13].

Цитометрический анализ с использованием различных флуоресцентных красителей и специфичных антител позволяет оценить образование тромбоцитарных и тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов, экспрессирование рецепторов на поверхности тромбоцитов и их активацию. Это те показатели, которые напрямую связаны с гиперагрегацией тромбоцитов [15, 16]

Повышенная экспрессия Р-селектина отмечается в атеросклеротических бляшках, и это говорит о роли Р-селектина в развитии атеросклероза и коронарных заболеваний сердца [17]. Показатель Р-селектина адекватно отражает активность тромбоцитов и может выступать маркером их гиперфункции. Определение данного маркера является крайне необходимым, так как может в конечном итоге прогнозировать клинические исходы у пациентов [18]. Однако, последние рекомендации Американской ассоциации торакальных хирургов (АССР 2012) не предусматривают лабораторный мониторинг антиагрегантной терапии [19].

В исследовании Abdelhamid и соавт. [20] установлено, что произошло значительное повышение показателя P-селектина через 1 месяц после операции эндопротезирования брюшной аорты, высокий уровень которого держался и через 6 месяцев. Пациенты с ишемической болезнью сердца и те, кто принимал антитромбоцитарные препараты до операции имели значительно более низкие уровни P-селектина.

В другом смоделированном на мышах эксперименте [21] установлено, что дефицит P-селектина ослабляет образование аневризмы аорты. Это было связано с притуплением воспалительного ответа и сохранением целостности стенки сосуда.

В данном исследовании используются показатели циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) и моноцитов периферической крови, которые являются прямыми клеточными маркерами повреждения и ремоделирования эндотелия [22], также как и Р – селектин, который способствует развитию окислительных процессов, приводящих к эндотелиальной дисфункции и стойкой активации тромбоцитов и учавствует в артериальном тромбогенезе [23; 24].

Высокое количество ЦЭК в периферической крови ассоциировано с высоким риском развития сердечно-сосудистых патологий, а именно, у пациентов с инфарктом миокарда данный показатель значительно повышается [25]. Кроме того, было показано, что количественная оценка ЦЭК через 48 ч после острого инфаркта миокарда является точным предиктором серьезных сердечно-сосудистых событий [26].

Целью данной работы является исследование влияния эндопротезирования АБА на показатели гемостаза у пациентов после эндопротезирования АБА. В работе произведено исследование и сравнительная оценка количества тромбоцитов в плазме крови, функциональная активность тромбоцитов, выраженная в относительном количестве гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa рецепторов и уровня экспрессии Р-селектина до и после индукции АДФ, у пациентов в до- и послеоперационные периоды. В качестве показателя эндотелиальной дисфукции используется количество ЦЭК и моноцитов венозной крови.

**Цель Работы**

Целью данной работы является анализ влияния метода эндопротезирования АБА на динамику показателей гемостаза и степень эндотелиальной дисфункции.

**Задачи**

1.Провести сравнительную оценку показателей функциональной активности тромбоцитов, выраженной в количестве гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa рецепторов и уровня экспрессии Р-селектина, количества моноцитов и ЦЭК у пациентов с большой аневризмой (БА) и малой аневризмой (МА) брюшной аорты;

2.Провести анализ динамики показателей количества моноцитов и ЦЭК у пациентов до и после операции эндопротезирования АБА;

3. Провести анализ показателей активности тромбоцитов до и после операции эндопротезирования АБА.

**Глава 1. Обзор литературы**

**1.1. Классификация АБА**

В клинической практике [1] принята следующая классификация АБА:

1. По этиологии:

врожденные: при синдроме Марфана, фибромускулярной дисплазии и другие;

приобретенные: воспалительные (специфические и неспецифические) и невоспалительные (атеросклеротические, травматические);

2. По морфологии: истинные аневризмы; ложные аневризмы; расслаивающие аневризмы;

3. По форме: мешковидная; диффузная;

4. По клиническому течению: неосложненные; осложненные (разрыв); расслаивающие;

5. По локализации: I тип – аневризма проксимального сегмента брюшной аорты с вовлечением висцеральных и почечных артерий; II тип – аневризма инфраренального сегмента без вовлечения бифуркации аорты; III тип – аневризма инфраренального сегмента с вовлечением бифуркации аорты и подвздошных артерий; IV тип – тотальное поражение брюшной аорты.

**1.2. Показания к эндопротезированию АБА**

Согласно национальным рекомендациям по ведению пациентов с аневризмами брюшной аорты [1] показаниями к оперативному лечению асимптомных аневризм являются: аневризмы инфраренального и интерренального отделов аорты диаметром более 4,5 см у женщин и более 5,0 см у мужчин; аневризма супраренального отдела брюшной аорты или торакоабдоминальная аневризма аорты IV типа диаметром более 5,5 см; рост асимптомной аневризмы более 6 мм в год. Оперативное лечение вне зависимости от диаметра аневризмы показано в следующих случаях: наличие дочерних аневризм; эксцентричное расположение тромба в аневризматическом мешке; мешковидная форма аневризмы; зафиксированная тромбоэмболия из полости аневризмы.

Также одним из важных клинических критериев отбора пациентов для эндопротезирования АБА (EVAR – endovascular aortic repair) является высокий риск выполнения открытого хирургического вмешательства, связанный с наличием и характером сопутствующих заболеваний: высокий риск кардиальных осложнений у пациентов с недостаточностью кровообращения II, III ст., стенокардией I-II функциональных классов, нарушением сердечного ритма и перенесших инфаркт миокарда, выраженный неврологический дефицит на фоне атеросклеротического поражения брахиоцефальных ветвей и перенесенного нарушения мозгового кровообращения; хронические заболевания легких с выраженной дыхательной недостаточностью; заболевания желудочно-кишечного тракта, перенесенные операции на брюшной полости, в том числе на брюшной аорте; наличие сахарного диабета; онкологические заболевания.

**1.3. Принципы метода EVAR**

Первая успешная имплантация стент-графта в аорту выполнена советским профессором Володось Н.Л. в 1987 году во время операции на посттравматической псевдоаневризме грудного отдела аорты. Впервые опубликованные Parodi в 1991 году результаты эндоваскулярного лечения аневризм инфраренального отдела аорты с помощью сформированного во время операции линейного трубчатого графта дали толчок к быстрому развитию новых инновационных технологий. В настоящее время, EVAR заняли лидирующее положение в лечении АБА. В последнее время за счёт дальнейшего развития технологии стент-графты стали лучше фиксироваться и точнее повторять анатомическую конфигурацию аорты, получили более низкопрофильные системы доставки [27].

Техника EVAR включает установку стент-графта эндоваскулярным методом на внутренней поверхности аорты. Стент-графт состоит из металлического скелета (нержавеющая сталь или нитинол), покрытый непроницаемой (политетрафторэтиленовой или полиэфирной) тканью и имплантируется с помощью рентгеноскопического наведения через бедренные артерии. Уплотнение устройства на стенки аорты производится проксимально и дистально аневризме, что приводит к выключению аневризмы из системного кровотока и направлено на предотвращение последующего разрыва (рис. 1). Укрепление стент-графта на стенке сосуда достигается за счет действия радиальной силы стента на стенки аорты. В настоящее время доступны три конфигурации стент-графта: трубка, бифуркационная система и так называемая aorto-uni-iliac (рис. 2). Бифуркационные системы используются в большинстве случаев, так как они более стабильны в просвете аорты после установки и предотвращают риски доставки крови нижним конечностям через одну общую подвздошную артерию [28].

**1.4. Этиология АБА**

Патогенез АБА мультифакториален. Гистологически АБА характеризуется разрушением эластина и коллагена в медии и адвентиции, потерей гладкой мускулатуры и истончением медии, инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами, с последующей реваскуляризацией данного участка пораженной аорты. Экспериментальные исследования показали, что металлопротеиназы (MMP) и другие протеазы, получаемые из макрофагов и гладкой мускулатуры сосудов, секретируются во внеклеточное пространство и участвуют в формировании аневризмы. Растворение коллагена сопровождается повышением высвобождения коллагеназ MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-12 и MMP-13. Однако, главную роль инициатора патологического процесса играет MMP-12. Механизм инициации данных энзимов до сих пор изучается [29].

Механизм действия ММР в образовании аневризмы в значительной степени объясняется их протеолитическим действием на белки экстрацеллюлярного матрикса и последующим ослаблением стенки аорты. MMP-2 обладает наибольшей литической активностью на эластин и производится главным образом гладкомышечными клетками сосудов и фибробластами. MMP-9 является более мощным ингибитором сократительной способности аорты, чем MMP-2, которая способствует структурной целостности стенки сосуда и ограничивает ее склонность к расширению в ответ на пульсирующую силу при каждом сердечном цикле. MMP-индуцированное ингибирование сокращения гладкомышечных клеток вызывает дальнейшее ослабление аортальной стенки и образования аневризмы [30]. Исследование уровня циркулирующих ММР-2 и ММР-9 среди 121 мужчины с АБА показало значительную корреляцию между расширением аневризмы и уровнем указанных ММР [31]. Другие исследования in vitro доказали наличие повышенной протеолитической активности в стенке АБА, приводящей к истощению коллагена и эластина в ткани аневризмы, в частности MMP-2 и MMP-9, которые задействованы в разрушении матриксных белков, в том числе эластина и клеточной стенки в ткани аневризмы [32]. Исследование Kadoglou и соавт. показало, что двухнедельное лечение доксициклином, выступающий ингибитором MMP, у пациентов с АБА приводило снижению количества нейтрофилов в стенки аневризмы и содержанию цитотоксических Т-клеток и подавлению воспалительных маркеров, включая IL-6 и IL-8, транскрипционные факторы AP-1, C-рективный белок, STAT3 [33]. Другое аналогичное исследование показало снижение плазменной MMP-9 у пациентов, получавших доксициклин, тогда как в группе плацебо наблюдалось увеличение данного показателя. Эти данные еще раз доказывают роль MMP в развитии АБА и что использование и разработка методов применения ингибиторов MMP при АБА является перспективным клиническим направлением в сосудистой хирургии [34].

Оценка осаждения тромбоцитов в тканях здоровой брюшной аорты и АБА с помощью маркера CD41, а также оценка инфильтрации ткани Т-клетками CD8+ показала значительную инфильтрацию АБА данными клетками [35]. Эти данные подтверждают связь между осаждением тромбоцитов, воспалительной клеточной инфильтрацией и развитием АБА.

Катепсины K, L и S, возможно, также играют роль в образовании АБА — установлен факт увеличения концентрации данных ферментов в ткани аневризмы по сравнению со здоровой тканью аорты. Процесс разрушения стенки аорты приводит и к высвобождению факторов воспаления, в том числе трансформирующего ростового фактора бета (TGF-β) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), которые ускоряют воспалительный процесс [36].

При гистологическом исследовании ткани АБА обнаруживается интенсивная трансмуральная инфильтрация макрофагами и лимфоцитами. После инфильтрации лейкоцитами адвентиции они вырабатывают ряд цитокинов (IL-1ß, TFN-ἀ, IL-6, IL-8, MCP-1, IFN-γ и GM-CSF), которые приводят к активации множества протеаз. Триггерный механизм для притока и миграции лейкоцитов до сих пор неизвестен, но продукты распада эластина в стенке аорты могут служить молекулами гемотаксиса для нейтрофилов. Цитокины, производимые макрофагами и лимфоцитами, активируют MMPs и подавляют активность тканевых ингибиторов MMPs. Во многих исследованиях c применением иммуногистохимических методов было выявлено заражение Chlamidiae pneumoniae, что подтверждает возможную роль инфекционного процесса в развитии АБА [14].

Существенную роль в данном патологическом процессе также играют реактивные формы кислорода, которых в 10 раз выше в ткани АБА по сравнению со здоровой тканью аорты. Исследования in vivo и in vitro продемонстрировали роль никотина в развитии аневризмы, который увеличивает адгезию молекул клеточной адгезии-1 (ICAM-1) и сосудистой молекулы клеточной адгезии — 1(VCAM-1), активирует выработку IL-1b и TNF-a макрофагами — это приводит к активации миелоидных клеток в стенке аорты. У женщин уровень VEGF-1 и VEGF-2 в 2-4 раза ниже чем у мужчин. Никотин также способствует эпигенетическим изменениям, которые приводят к развитию АБА [14,37].

Экспрессия некоторых генов семейства интерлейкинов, включая IL8, IL11, IL12, IL13 и семейства хемокинов, CCR2, CCR6, CCR7 и CCR9 наблюдалась только у мужчин. Существует мнение, что данное явление связано с противовоспалительным эффектом эстрогена [37].

**1.5. Гемостаз при АБА**

По данным исследования Yamazumi и соавт. [38] предоперационный уровень тромбин-антитромбинового комплекса (ТАК), D-димера, продуктов деградации фибриногена/фибрина и свободной формой ингибитора пути тканевого фактора коррелирует с диаметром АБА. В другом исследовании [39] было показано, что высокая концентрация С-реактивного белка, лейкоцитов, фибриногена и D-димера ассоциирована с высоким риском развития АБА. Было доказано увеличение концентрации ТАК и D-димера в исследуемых группах [40].

В тоже время интралюминальный тромбоз играет существенную роль в прогрессировании АБА. В исследовании Dai и соавт. [41] приведены доказательства, что ингибирование тромбоцитов с применением антагониста P2Y12 рецепторов экспериментально тормозит развитие АБА. Это связано со снижением лейкоцитарной инфильтрации интралюминального тромба, сохранения целостности стенки аорты и инициации репарации путем колонизации поврежденного участка аорты мезенхимальными клетками.

Повышенные концентрации ТАК и тканевого фактора свидетельствуют о гиперкоагуляции и формировании интралюминального тромба АБА, который может вызвать протеолитические процессы в стенке аорты [42].

Исследование по ингибированию индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов in vivo у крыс, показало снижение скорости и объема развития тромба в АБА и инфильтрации тромба лейкоцитами, уменьшение деградации эластичных волокон и улучшение процесса колонизации тромба гладкомышечными клетками. Это свидетельствует о том, что ингибирование активации тромбоцитов ограничивает биологическую активность тромба внутри просвета аневризмы, тем самым нарушая развитие аневризмы [41].

В исследовании 25 пациентов, средним возрастом 76,9 лет, подвергшихся эндопротезированию АБА (средний диаметр 6,9 см), были оценены показатели ТАК, протромбинового фрагмента (PF 1 + 2), активность ингибитора активатора плазминогена (PAI), активатора тканевого плазминогена (t-PA), растворимые P- и E-селектины и высокочувствительный C-реактивный белок (hsCRP), измеренный до, через 24 часа, через 1, 6 и 12 месяцев после операции. Наблюдался значительный рост растворимого P- и E-селектина после вмешательства, который поддерживался в течение 12 месяцев. Данные показывают, что протромботический, гипофибринолитический диатез, связанный с АБА, нормализуется через 12 месяцев после операции эндопротезирования АБА [20]. Наблюдаемый протромботический диатез после проведения открытой операции или эндопротезирования может объяснять высокий уровень периоперационных тромботических осложнений. Исследование 33 пациентов после планового эндопротезирования АБА показало развитие послеоперационной тромбоцитопении в раннем периоде, с последующим тромбоцитозом и гиперфибриногенемией в течении нескольких недель с риском тромботический осложнений [43].

Тромбоцитопения в раннем послеоперационном периоде ассоциирована с высоким риском заболеваемости от продолжающегося кровотечения или развития полиорганной недостаточности. Развитие послеоперационного тромбоцитоза связано с высоким риском тромбоэмболических осложнений. Количество тромбоцитов является доступным прогностическим маркером в послеоперационном периоде [44].

Исследование, проведенное в Великобритании с участием 12 485 пациентов, показало лучшую выживаемость в течении 5 лет пациентов с диагностированной АБА получавших статины (68,4% против 42,2%), антиагреганты (63,6% против 39,7%) и антигипертензивные средства (61,5% против 39,1%) в сравнении с пациентами без аналогичной терапии [45].

В исследовании Makar и соавт. [46] было проведено сравнение маркеров воспаления пациентов с АБА в послеоперационном периоде, среди которых 14 субъектов подверглись эндопротезированию и 16 субъектов перенесли открытую операцию. Показатели IL-6 достигли максимума на первый день после открытой операции, С-реактивный белок имел высокие показатели в данной группе. Уровни витамина С и Е, ликопина и β-каротина были одинаковыми между группами. Можно сделать вывод, что операция по эндопротезированию брюшной аорты связана с более низким системным воспалительным ответом по сравнению с открытой операцией.

**1.6. P-селектин**

Р-селектин (другие обозначения в литературе: CD62P, Granule Membrane Protein 140 (GMP-140)) является белком α-гранул тромбоцитов, который перераспределяется в плазматическую мембрану при активации и дегрануляции тромбоцитов. Было установлено, что синтез Р-селектина происходит в эндотелиальных клетках. Данный белок также локализуется в мегакариоцитах и тельцах Вайбеля – Паладе эндотелиальных клеток [47]. В исследовании пациентов с тяжелой тромбоцитопенией наличие в их плазме крови P-селектина позволяет предположить, что эндотелий также участвует в продуцировании P-селектина [48]. Данные эксперименты in vitro, а также измерения плазменного P-селектина показали, что как и тромбоциты, так и эндотелиальные клетки могут образовывать растворимую форму этого белка. Доказана роль семейства селектинов в раннем воспалительном ответе, а именно в адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов. Высвобождение Р-селектина из эндотелиальных клеток опосредованно тромбином, который взаимодействует с клеточными рецепторами. Также доказан Ca2+ независимый путь высвобождения Р-селектина [49].

В исследовании E. Arnaoutoglou и соавт. [50] был произведен анализ пятидесяти пациентов, подвергшихся эндоваскулярному протезированию АБА. Был произведен анализ количества тромбоцитов и их активация (CD62P-CD36), количество лейкоцитов и высокочувствительный C-реактивный белок до операции, в первый и третий послеоперационный день. Максимальный диаметр аневризмы аорты был единственным фактором, который существенно коррелировал со значениями CD62P. Послеоперационные значения CD36 достоверно коррелировали с общим объемом аневризмы. Также подъем уровня P-селектина в плазме наблюдается у пациентов с массивным повреждением сосудистой сети (массивный атеросклероз и первичная легочная гипертензия). Увеличение P-селектина вызвано его секрецией из активированных тромбоцитов, поскольку его концентрация в плазме коррелирует с концентрацией тромбоцитов, но не с маркерами эндотелиальной активации [51].

В исследовании Giovanni и соавт. [23] было показано, что увеличение уровня растворимого Р – селектина может способствовать развитию окислительных процессов, приводящих к эндотелиальной дисфункции и стойкой активации тромбоцитов. Авторы считают, что Р-селектин может выступать маркером эндотелиальной дисфункции у пациентов с гиперхолестеринемией. В другом исследовании [24], проведенном на мышах in vivo и ex vivo была показана существенная роль тромбоцитарного Р-селектина в артериальном тромбогенезе, при котором формируются крупные, стабильные агрегаты из тромбоцитов и лейкоцитов**.** Исследование Merten и соавт. [52] показало взаимодействие P-селектина с сульфатидами тромбоцитов, которые стабилизируют исходные агрегаты тромбоцитов, образованные мостиками GPIIb/IIIa-фибриногена. Ингибирование взаимодействия P-селектин-сульфатид приводит к изменению агрегации. Таким образом, P-селектин играет значительную роль в агрегации тромбоцитов и взаимодействии тромбоцитов и лейкоцитов, что является важным механизмом в развитии артериального тромбоза.

Woollard и соатв. [53] провели исследование на предмет влияния Р-селектина на развитие атеросклеротической бляшки. Мышам, помещенным на диету с высоким содержанием жиров, ежедневно вводили инъекции рекомбинантного димерного мышиного P-селектина в течение 8 или 16 недель для оценки роли P-селектина на процесс атеротромбоза. Результаты показывали, что хронически повышенный P-селектин способствует прогрессированию нестабильной атеросклеротической бляшки. Высокий уровень P-селектина также связан с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от данной патологии среди мужчин на диализе. Более высокий уровень P-селектина был связан с большим риском внезапной сердечной смерти среди мужчин. Соотношения между увеличением P-селектина и сердечно-сосудистой смертностью, а также внезапной сердечной смертью у мужчин сохранялись после корректировки на показатели C-реактивного белка, интерлейкина-6, сывороточный альбумин и количество тромбоцитов [54].

**1.7.** **Интегрин бета-3**

Интегрин бета-3 (CD61) является мембранным белком, гликопротеином из надсемейства интегринов, компонент гликопротеина IIb/IIIa (интегрин α IIb β 3), обеспечивающего агрегацию тромбоцитов. Интегрины представляют собой белки клеточной поверхности, состоящие из альфа и бета цепи. Интегрин бета 3 встречается вместе с цепью альфа IIb в тромбоцитах. Данные интегрины участвуют в клеточной адгезии, а также в клеточной передаче сигналов [55]. Рецептор фибриногена, гликопротеин IIb/IIIa (интегрин αIIbβ3), является наиболее распространенным гликопротеином тромбоцитов. Образование связи между тромбоцитом и фибриногеном требует активации интегрина αIIbβ3 через конформационные изменения, который индуцируется большинством агонистов тромбоцитов [56].

Аденозиндифосфат (АДФ) является одним из важных агонистов тромбоцитов, вызывающим изменение их формы и способности к агрегации, увеличивает производство тромбоксана А2, необходимый для физиологического гемостаза. Было доказано существование двух различных рецепторов АДФ, связанных с белком G на тромбоцитах: один связан с фосфолипазой C (P2Y1), а другой связан с ингибированием аденилилциклазы (P2TAC) [57]. Исследование Сироткиной и соавт. [58] установило, что количество GP IIb-IIIa в крови доноров возрастало в среднем на 20 % после индукции АДФ, что можно расценивать как активацию тромбоцитов в ответ на введение АДФ. Другие важные медиаторы активации тромбоцитов, такие как тромбин и коллаген, приводят к высвобождению АДФ из внутреннего пула тромбоцитов в виде плотных гранул, где АДФ присутствует в высоких концентрациях. Это приводит к усилению агрегации тромбоцитов. Кроме того, АДФ действует синергически для всех других агонистов тромбоцитов, даже слабых, таких как серотонин, адреналин или хемокины. AДФ инициирует два сигнальных пути в тромбоцитах: фосфолипаза C-опосредованное увеличение цитозольной концентрации Ca2 +; ингибирование образования циклического аденозинмонофосфата (АМФ) [59].

**1.8. Циркулирующие эндотелиальные клетки**

Данная группа клеток не относится к гемопоэтическим. Они характеризуются как CD146 (+),CD105 (+), CD45 (-), DAPI (+), и происходят из измененного слоя эндотелиальных клеток стенки сосуда [60]. Их эндотелиальное происхождение было подтверждено наличием экспрессии рецепторов фактора фон Виллебранда, синтазы оксида азота, Е-селектина [61]. Они могут выступать в качестве прямого клеточного маркера повреждения и ремоделирования эндотелия. Исследование [22] показало повышение количества ЦЭК у субъектов с атеросклеротическим заболеванием коронарных сосудов, что отражает наибольшую степень повреждения эндотелиальных клеток. Также была обнаружена сильная корреляция между численностью ЦЭК и уровнем фактора фон Виллебранда периферической крови.

Исследования показали, что проточная цитометрия, включающая одновременное определение нескольких поверхностных рецепторов CD146 и CD34, отсутствие CD45 обладает высокой чувствительностью и точностью определения [62]. Феоктистова В.С. и соавт. [63] исследовали уровень ЦЭК методом проточной цитометрии у двух групп пациенток- с ангиографически подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС) и пациенток без анамнеза ИБС. Результаты показали, что высокий уровень ЦЭК увеличивает относительный риск развития ИБС у женщин молодого и среднего возраста в 4 раза, а у женщин с ИБС повышает риск развития острого инфаркта миокарда в 8 раз. Повышение числа ЦЭК наблюдается не только при сердечно-сосудистой патологии, но и в условиях воспалительных, иммунных, инфекционных и неопластических заболеваний и могут свидетельствовать о существенном сосудистом повреждении [64].

**Глава 2. Материалы и методы исследования**

**Пациенты.** Проведено проспективное когортное исследование. В исследование были включены 63 пациента обоего пола в возрасте от 49 до 85 лет с инструментально верифицированными АБА. Пациенты находились на обследовании и лечении в СПбГБУЗ Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России за период с марта 2016 года по октябрь 2017 года. Обследование проводилось в три этапа: не более, чем за 10 дней до операции эндоваскулярного протезирования (ЭВП), которой подвергались пациенты без противопоказаний с аневризмами диаметром > 50 мм по классификации Национальных рекомендаций по ведению пациентов с аневризмами брюшной аорты от 2016 года [1], в ранний послеоперационный период (от 2 до 4 недель после операции ЭВП) и в поздний послеоперационный период (от 6 до 18 месяцев после операции). Отдельному обследованию подвергались пациенты с малыми аневризмами с диаметром от 30 до 50 мм, которые не подлежали в момент обследования оперативному лечению. Лабораторные данные были получены на базе центральной клинико-диагностической лаборатории ГБОУ Северо-Западного Государственного Медицинского Университета им. И.И. Мечникова методом проточной цитометрии. Все группы пациентов были сравнимы по возрасту, частоте основных факторов риска и фармакотерапии (таблица 2). Практически все пациенты во всех группах получают антитромботические препараты. В группу сравнения было включено 10 человек без признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

**Операция эндоваскулярного протезирования АБА.** В качестве предоперационных методов обследования, позволяющих определить показания к эндопротезированию и выбор модели стент-графта, использовались дуплексное сканирование сосудов (УЗДАС) и МСКТ ангиография брюшной аорты, подвздошных и бедренных артерий. В серии использовались стентграфты Ella «Ella CS», (Чехия); Anaconda «VASCUTEK Terumo», (Великобритания); Endurant II, Medtronic, Zenit, Соok (США).

Эндопротезирование инфраренальной АБА выполнялось бригадой сосудистых и рентгенэндоваскулярных хирургов в рентгеноперационной с помощью ангиографического комплекса. В большинстве случаев использовалась спинальная анестезия с контролируемой седацией. В двух случаях (2%) потребовался эндотрахеальный наркоз. Больной укладывался на спину. Операционное поле обрабатывалось, укрывалось стерильным материалом и изолировалось инцизионными пленками.

Доступами параллельно выше на 1,5 см паховых складок с двух сторон послойно обнажались общие бедренные артерии на протяжении 4 см, брались проксимально и дистально на держалки.

С обеих сторон пунктировались общие бедренные артерии и устанавливались интродьюсеры 6 F. Далее устанавливался катетер Pigtail, производилась аортограмма. С противоположной (от установленного катетера pigtail) стороны устанавливался сверхжесткий проводник Lunderquist «COOK». До установки стент-графта вводился гепарин в дозе 100 ЕД/кг массы тела система доставки протеза промывалась физиологическим раствором до полного удаления воздуха. Затем по проводнику Lunderquist «COOK» система доставки вводилась в общую бедренную артерию, в которой делалась поперечная артериотомия не более 5 мм. С помощью рентгенконтрастных меток основное тело протеза позиционировалось в проксимальной шейке таким образом, чтобы покрытая часть стент-графта находилась тотчас ниже дистальной почечной артерии. Соблюдая это условие производилась имплантация основного тела протеза. С контрлатеральной стороны вводился гидрофильный проводник, катетер pigtail заменяли на катетер типа «кобра» с помощью которых производилась канюляция контрлатеральной части основного тела. С целью уточнения правильного нахождения проводника – в просвете основного тела протеза, при имплантации стент-графта Ella проводился тест с баллоном: баллон системы доставки основного тела вводился по проводнику в конрлатеральную подвздошную артерию, раздувался при входе в браншу основного тела и далее продвигался в просвет протеза и выше уровня фиксации. При отсутствии сопротивления и свободном перемещении баллона в просвете основного тела тест считался положительным. При наличии сопротивления и отсутствия прохождения в просвете протеза тест считался отрицательным и канюляция проводилась повторно. При имплантации стент-графта Endurant II проводился тест с катетером типа pigtail: по проводнику в конрлатеральную подвздошную артерию проводили катетер pigtail, достигнув середины просвета основного тела проводник удалялся. Катетер вращали, при свободном вращении в просвете основного тела тест считался положительным. При отрицательным тесте, когда вращение отсутствовало, либо катетер не принимал в просвете характерную форму «поросячего хвоста», канюляция проводилась повторно. При имплантации протеза Anaconda тест на правильное положение проводника не требовался, так как в данной системе предусмотрена система канюляция контрлатеральной ножки с помощью проводников с магнитами. С контрлатеральной стороны установливался Guiding катетер и контрлатеральный проводник с магнитом. Магнит контрлатерального проводника и магнит проводника встроенного в бифуркационный модуль соединялся и проводник проводился и позиционировался на уровне носового конуса системы доставки бифуркационного модуля, далее магниты разъединялись, катетер Guiding удалялся. Также проводилась смена проводников на сверхжесткий проводник Lunderquist «COOK», по которому, сопоставляя рентгенконтрастные метки, заводили и импланировали конрлатеральную ножку в подвздошную артерию. При необходимости имплантировали удлиняющие модули с ипсилатеральной и конрлатеральной стороны. Выполнялась контрольная ангиография на предмет проходимости почечных артерий, правильного положения стент-графта и наличия эндоподтеканий. При необходимости производилось укрепление зон проксимальной фиксации и мест соединения модулей протеза с помощью баллона Reliant фирмы «Medtronic». Катетеры и интродьюсеры удалялись. Накладывались сосудистые зажимы на бедренные артерии, артериотомические отверстия ушивались нитью Prolen 6/0. Производился гемостаз и послойное ушивание ран нитями Viсril 3-4/0. На рану накладывали асептические повязки. Всем пациентам производилась инактивация гепарина протамином в дозе 1 мг/100 ЕД гепарина в конце операции.

После эндопротезирования все пациенты получали антиагрегантную терапию аспирином в дозе 100 мг в сутки. С момента операции и до выписки из стационара всем больным проводилось УЗДАС для исключения подтеканий, смещений и тромбозов эндографтов. В дальнейшем все пациенты находились под тщательным динамическим наблюдением. Через 1, 3, 6 месяцев после операции проводилось контрольное УЗДАС аорты и подвздошных артерий, а через 12 месяцев контрольная КТ – ангиография.

**Определение количества ЦЭК** в периферической крови осуществляли с использованием меченных флуорохромами моноклональных антител к поверхностным маркерам клеток: CD 146-РЕ (Beckman Coulter, США) в качестве метки для ЦЭК и CD45-PC5 (Beckman Coulter, США) в качестве панлейкоцитарного маркера. Для исследования использовали цельную венозную кровь, взятую натощак в утренние часы из локтевой вены в стерильные вакуумные пробирки, содержащие 100 мкл 0,5 М ЭДТА (pH 8,0) в качестве антикоагулянта.

Анализ количества ЦЭК в группах проводили не позднее 3 часов с момента забора крови. Для исследования по 100 мкл крови переносили в сухие чистые пластиковые пробирки № 1 и № 2 вместимостью 5 мл. В пробирку № 1 добавляли 10 мкл CD45-PC5 (проба № 1), в пробирку № 2 – 10 мкл CD146-РЕ и 10 мкл CD45-PC5 (проба № 2). Обе пробирки инкубировали при комнатной температуре в защищенном от света месте в течение 15 минут. Затем, с помощью лизирующего буфера IMMUNOPREP (Beckhman Coulter, США) лизировали эритроциты на станции пробоподготовки COULTER TQ-Prep (Beckhman Coulter, США). При проведении проточной цитофлуориметрии в каждой пробе анализировали 300 000 событий. По скатерограммам прямого и бокового светорассеяния лазерного луча исключали из анализа фрагменты разрушенных клеток и анализировали результаты скатерограмм исследуемых проб методом Буля для двойных позитивных событий. В качестве отрицательного контроля использовали пробу № 1 с панлейкоцитарным маркером CD45-PC5, что позволяло выделить область для ЦЭК (CD146-PE) в пробе № 2. ЦЭК определяли как негативные по маркеру CD45 (CD45-) и позитивные по маркеру CD146 (CD146+). Общее количество идентифицированных ЦЭК стандартизировали по отношению к концентрации CD45+лейкоцитов.

**Определение тромбоцитарной активности** анализировали по изменению относительного количества гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa рецепторов и уровня экспрессии Р-селектина. Измерения проводили с использованием флуоресцентно-меченых моноклональных антител CD61-FITC и CD62P-PE, специфичных к субъединице GP IIIa гликопротеина GP IIb/IIIa и к Р-селектину соответственно, на проточном цитометре CYTOMICS FC 500 (Beckman Coulter, США). Относительное количество активиронанных гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов рассчитывалось как разница между маркерами CD61 после активации АДФ и маркерами СD61 до активации АДФ. Расчет уровня Р-селектина был аналогичен – разница между активированными АДФ маркерами СD62 и не активированными АДФ маркерами СD62.

**Определение абсолютного количества моноцитов.** Для анализа субпопуляций моноцитов использовали тест с реагентами CD14-FITC/CD16-PE/ HLADR-PC5/CD45-PC7 на проточном цитометре CYTOMICS FC 500 (Beckman Coulter, США), как было описано ранее.

**Методы статистического анализа.** Полученные данные при нормальном распределении анализировали как параметрические величины и описывались средними величинами и средними ошибками. Для сравнения выборок с различными дисперсиями использовали двухвыборочный t-тест. Корреляционный анализ проводили с помощью ранговой корреляции по Спирмену. Расчеты и графические построения выполнены в пакетах статистических программ Microsoft Excel 2010 и IBM Statistics SPSS 22.

**Таблица 2.** Характеристика обследованных пациентов.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | Группа 1 Пациенты с большими аневризмами до операции  (n= 18 ) | Группа 2  Пациенты в ранний послеопе-рационный период  (n= 14 ) | Группа 3  Пациенты в поздний послеопе-рационный период  (n= 23 ) | Группа 4 Пациенты с малыми аневризмами  (n= 27) |
| Пол (м/ж) | | 18/0 | 14/0 | 22/1 | 23/4 |
| Возраст (M+m) | | 70,1+2,1  (49-85) | 68,4+2,7  (49-85) | 70,1+1,3  (61-85) | 69,4+1,7  (54-83) |
| Факторы сердечно-сосудистого риска | Курение (%) | 52,9% (9) | 53,8% (7) | 81,3% (13) | 50,0% (5) |
| Артериальная гипертония (%) | 70,6% (12) | 61,5% (8) | 68,8% (11) | 60,0% (6) |
| Дислипидемия (%) | 94,1% (16) | 92,3% (12) | 50,0% (8) | 70,0% (7) |
| НТГ или диабет 2 типа (%) | 17,6% (3) | 7,7% (1) | 31,3% (5) | 20,0% (2) |
| Фарм-препараты | Гиполипидеми-ческие (%) | 94,1% (16) | 92,3% (12) | 100% (16) | 100% (10) |
|  | Гипотензивные (%) | 94,1% (16) | 84,6% (11) | 87,5% (14) | 40,0% (4) |
|  | Антитромботи-ческие (%) | 100% (17) | 100% (13) | 93,8% (15) | 100% (10) |

**Глава 3. Результаты собственных исследований**

**3.1. Сравнительная оценка показателей функциональной активности тромбоцитов, показателей ЦЭК и моноцитов у пациентов с большими и малыми аневризмами брюшной аорты.**

Полученные данные исследования отражены в таблице 3.

Таблица 3. Средние показатели полученных данных.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Группа 1 Пациенты с большими аневризмами до операции  (n= 18 ). | Группа 2  Пациенты с большими аневризмами в ранний послеопе-рационный период  (n= 14 ). | Группа 3  Пациенты в поздний послеопе-рационный период  (n= 17 ). | Группа 4 Пациенты с малыми аневризмами  (n= 28). |
| Размер аневризм в мм  (M+m) | 60,7+2,76  (50,0-90,0) | 58,6+2,79  (50,0-90,0) | 58,8+1,52  (51,0-82,0) | 36,7+1,09  (28,0-47,0) |
| Показатели ЦЭК (ЦЭК/36 лейкоцитов)  (M+m) | 25,8+5,74  (4-76) | 22,4+4,17  (7-71) | 13,1+2,81  (2-52) | 17,6+1,52  (5-34) |
| Абсолютное число моноцитов (10⁹) | 559,30+46,93  (149,52-891,46) | 798,04+80,16  (414,70-1548,72) | 648,36+50,96  (327,50-1127,84) | 736,80+58,92  (336,96-1751,80) |
| Показатели CD61 рецепторов, стимулированных АДФ (M+m) | 13,0+2,04  (4,2-21,9) | 12,2+2,92  (3,2-23,1) | 15,2+1,03  (7,1-22,3) | 15,3+0,66  (9,0-21,3) |
| Относительное количество рецепторов CD61 | 5,75+1,59  (1,14-12,98) | 5,86+1,81  (2,78-14,50) | 8,78+1,01  (2,26-13,78) | 9,16+0,71  (2,15-16,21 |
| Показатели CD62 стимулированные АДФ  (M+m) | 7,47+2,99  (2,46-18,53) | 3,81+1,93  (0,20-11,77) | 4,28+2,23  (0,06-34,62) | 19,74+3,06  (0,42+59,38) |
| Условное количество рецепторов CD62 | 6,88+2,77  (0,02-18,06) | 3,65+1,86  (0,09-11,25) | 4,05+2,17  (0,01-33,57) | 16,60+2,38  (0,37-40,02) |

Обнаружена статистически значимая (р=0,04) разница в показателях содержанияколичества гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa рецепторов у пациентов с БА, выраженного в показателе CD61 стимулированных АДФ (13,0+2,04) и МА (16,6+0,66), статистически незначимая разница присутствует в показателях относительного количества IIb/IIIa рецепторов при БА (5,75+1,59) и МА (9,16+0,71) (рис 3 А,Б).

Выявлено достоверное (р<0,05) увеличение показателей содержания Р-селектина, выраженного в показателе CD62 стимулированного АДФ у пациентов с МА (19,74+3,06) по сравнению с группой пациентов с БА (7,47+2,99). Также наблюдается достоверный (р<0,05), более чем в 2 раза, высокий показатель относительного количества рецепторов СD62 Р-селектина при МА (6,88+2,77) по сравнению с БА (16,60+2,38) (рис 4 А,Б).

Выявлена тенденция к увеличению абсолютного числа ЦЭК у пациентов с БА (25,78+5,74) по сравнению с группой пациентов с МА (17,61+1,52) (рис.5). Между размером малых аневризм и количеством ЦЭК не выявлено корреляции, в то время как имеет место достоверная положительная корреляция между размером больших аневризм и количеством ЦЭК (рис 6).

Также выявлена статистически значимая (р=0,02) разница в показателях моноцитов. Показатели моноцитов снижены в группе пациентов с БА (559,30+46,93) по сравнению с группой МА (736,80+58,92) (рис 7).

Выявлена положительная корреляция между показателями количества ЦЭК и моноцитов в группе пациентов с БА в дооперационном периоде (рис 8).

**3.2. Сравнительная оценка показателей ЦЭК, моноцитов, функциональной активности тромбоцитов в динамике у пациентов до и после операции эндопротезирования.**

Количество тромбоцитов в дооперационном периоде составляет 199,43+13,68 (х10⁹) и раннем послеоперационном периоде 169,57+14,82 (х10⁹). Имеется тенденция к снижению показателей тромбоцитов после операции эндопротезирования, но данное снижение не имеет статистической значимости, как и показатели уровня фибриногена крови на фоне проводимой антиагрегатной терапии. Корреляция между количеством тромбоцитов и размером аневризм отсутствует. Также отсутствует корреляция между количеством тромбоцитов и показателями гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa рецепторов и уровня экспрессии Р-селектина.

Средний показатель протромбинового индекса (%) составил 92,73+11,63 до операции и 100,86+3,29 в раннем послеоперационном периоде. Данный прирост статистически не значим.

У пациентов с АБА было обнаружено 5-кратное увеличение циркулирующих клеток эндотелия (ЦЭК) по сравнению с уровнем ЦЭК здоровых доноров (19.1+1.9 и 4.2+1.2 ЦЭК/36 лейкоцитов соответственно).

Имеется положительная корреляционная связь между количеством ЦЭК и маркером Р-селектина (CD62 стимулированный АДФ), а также с относительным количеством данных рецепторов у пациентов в ранний послеоперационный период (рис. 9 А,Б).

Выявлена тенденция к снижению количества ЦЭК, которая достигла статистической значимости (р = 0,03), практически в 2 раза, между группой пациентов в раннем и позднем послеоперационном периодах. (рис. 10).

В динамике моноцитов имеется статистически значимая (р=0,01) тенденция к увеличению показателя в раннем послеоперационном периоде по сравнению с дооперационными значениями. Статистически достоверной разницы в показателях в отдаленном периоде нет, однако имеется тенденция к снижению данного показателя (рис. 11).

Корреляционной зависимости между размерами аневризмы и показателем активированных тромбоцитов не было выявлено ни в одной из трех групп.

Статистически значимой разницы между показателями содержания гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa рецепторов в разных периодах у пациентов не выявлено. В позднем послеоперационном периоде показатель возвращается к исходным значениям. Выявлена значимая (р=0,02) разница в относительных показателях данных гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa рецепторов в у пациентов в отдаленном послеоперационном и дооперационном периодах (8,78+0,71 и 5,74+1,59 соответственно) (рис. 12 А,Б).

Статистически значимой разницы между показателями содержания активированных Р-селектином тромбоцитов (CD62 стимулированных АДФ) нет, однако, дооперационные значения (7,47+2,99) выше по сравнению с ранними (3,82+1,93) и отсроченными (4,28+2,23) послеоперационными показателями (рис.13 А). Разница в относительном содержании данных рецепторов в разных периодах статистически незначимо, но дооперационные цифры выше, чем в раннем послеоперационном периоде (6,87+2,77 по сравнению с 3,65+1,86)(рис.13 Б).

Показатели рецепторов Р-селектина не коррелируют с размером аневризмы ни в одной точке.

**Заключение**

1. В настоящей работе у пациентов с АБА выявлено значительное увеличение содержания ЦЭК, имеется достоверная корреляция с размерами аневризмы, что свидетельствует об активном участии эндотелия и субэндотелия в развитии и прогрессировании АБА. Значительно более высокие показатели ЦЭК у пациентов с БА по сравнению с пациентами с МА свидетельствуют об активной роли ЦЭК в патогенезе АБА, уровень которых отражает степень тяжести повреждения пораженной аорты. Значительное достоверное снижение показателя ЦЭК в отдаленном послеоперационном периоде свидетельствует о регрессе эндотелиальной дисфункции и прогностически снижает риски сердечно-сосудистых событий. Установлено, что высокие показатели ЦЭК ассоциированы с высоким риском развития сердечно-сосудистых патологий в отдаленном периоде. Так в исследовании Damani и соавт. [25] установлено значительное увеличение количества ЦЭК у пациентов с инфарктом миокарда (в 4 раза выше по сравнению со здоровыми пациентами). Данный факт может свидетельствовать об эффективности метода EVAR в долгосрочной перспективе и снижении риска сердечно-сосудистых событий.

2.Обнаруженная корреляционная зависимость между количеством ЦЭК и моноцитов свидетельствует о взаимосвязи между степенью эндотелиальной дисфункции и количественным показателем моноцитов, которые играют центральную роль в патогенезе деструкции эндотелиальной стенки [29]. Более низкие показатели моноцитов в группе пациентов с БА до операции по сравнению с группой пациентов с МА также свидетельствует о более выраженной инфильтрации данными клетками пораженного участка сосуда и степени патологического процесса. Достоверное увеличение популяции моноцитов крови в раннем послеоперационном периоде свидетельствует о снижении активности патологического процесса и выключении участка аневризмы из активного кровотока. В отдаленном послеоперационном периоде наблюдается тенденция к увеличению показателя моноцитов периферической крови и одновременное снижение ЦЭК, что свидетельствует о том, что метод эндопротезирования АБА обеспечивает долгосрочное выключение участка аневризмы из кровотока. Этот факт подтверждает предпочтительность методики EVAR и его благоприятный прогноз на патогенез аневризмы в отдаленном периоде.

3. Выявлена закономерная связь между количеством ЦЭК и уровнем тромбоцитов, экспрессирующих маркер активации – Р – селектин. Это свидетельствует о возможной взаимосвязи между степенью эндотелиальной дисфункции и функциональной активности тромбоцитов. Также выявлены значительно более низкие показатели Р – селектина и количества гликопротеиновых (GP) рецепторов IIb/IIIa в группе пациентов с БА по сравнению с группой МА, что также указывает на взаимосвязь между тяжестью патологического процесса и степенью активности тромбоцитов. Эндотелиальная дисфункция закономерно приводит к снижению лабораторных показателей функциональной активности тромбоцитов. По данному поводу имеются противоположные мнения. Так в проведенном исследовании Choudhury и соавт. [65] было выявлено, что субъекты с высоким риском развития фибриляции предсердий (показатель CHADS> или = 2) имели более высокие уровни Р-селектина по сравнению с пациентами с низким риском, что, возможно, также подтверждает прогностическую значимость выявления Р-селектина у пациентов с АБА. Однако, в исследовании Milne и соавт. [66] выдвинулось предположение, что низкий уровень количества тромбоцитов у пациентов с АБА может указывать на усиленное разрушение тромбоцитов, что, скорее всего, связано с их активацией внутри аневризмы. В данной работе мы придерживаемся мнения, что снижение показателя количества активированных тромбоцитов в группе БА связан с их активацией в пораженном участке брюшной аорты и отражает активность патологического процесса в стенке сосуда.

4. В раннем и отдаленном послеоперационных периодах наблюдается снижение показателя ЦЭК, но уровень функциональной активности тромбоцитов по показателям гликопротеиновых (GP) рецепторов IIb/IIIa имеет тенденцию к незначительному приросту после проведения эндопротезирования аорты*.* Это указывает на то, что проведение эндоваскулярного протезирования АБА существенно не влияет на агрегационную способность тромбоцитов.

5. Уровень Р – селектина имеет тенденцию к снижению с последующим ростом в отдаленном периоде. Данная тенденция статистически не значима. Использование методики EVAR существенно не отражается на адгезионной активности тромбоцитов. В исследовании [21] установлено, что низкие показатели уровня P-селектина снижают вероятность прогрессирования аневризмы. Это связывают с ослаблением воспалительного ответа и сохранением целостности стенки сосуда. Полученные данные еще раз подтверждают предпочтительность методики EVAR.

**Выводы**

**1.** Выявлено достоверное (р<0,05) увеличение показателей содержания Р-селектина, выраженного в показателе CD62 стимулированного АДФ, у пациентов с МА по сравнению с группой пациентов с БА. Также наблюдается достоверный (р<0,05), более чем в 2 раза, высокий показатель относительного количества рецепторов СD62 Р-селектина при МА по сравнению с БА. Обнаружена статистически значимая (р=0,04) разница в показателях содержанияколичества гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa рецепторов у пациентов с БА, выраженного в показателе CD61 стимулированных АДФ, и МА. Это свидетельствует о более высоком показателе активности тромбоцитов в группе пациентов с МА. Кроме того, полученные данные указывают на взаимосвязь между тяжестью патологического процесса и степенью функциональной активности тромбоцитов;

**2.** Выявлена статистически значимая (р=0,02) разница в показателях моноцитов. Показатели моноцитов снижены в группе пациентов с БА по сравнению с группой МА. Это может свидетельствовать о выраженной инфильтрации данными клетками пораженного участка сосуда и отражает степень патологического процесса;

**3.** У пациентов с АБА было обнаружено 5-кратное увеличение ЦЭК по сравнению с уровнем ЦЭК здоровых доноров. Выявлена положительная корреляция между показателями количества ЦЭК и моноцитов, а также с размером аневризм в группе пациентов с БА в дооперационном периоде;

**4.** Имеется положительная корреляционная связь между количеством ЦЭК и маркером Р-селектина (CD62 стимулированный АДФ), а также с относительным количеством данных рецепторов у пациентов в ранний послеоперационный период. Выявлена тенденция к снижению количества ЦЭК, которая достигла статистической значимости (р = 0,03), практически в 2 раза, между группой пациентов в раннем и позднем послеоперационном периодах. По-видимому эти изменения отражают степень повреждения участка брюшной аорты и роль эндотелия и субэндотелия в развитии АБА. В динамике моноцитов имеется статистически значимая (р=0,01) тенденция к увеличению показателя в раннем послеоперационном периоде по сравнению с дооперационными значениями, имеется тенденция к снижению данного показателя в отдаленном периоде. Полученные данные об изменениях числа ЦЭК и показателя содержания моноцитов периферической крови в отдаленном послеоперационном периоде может указывать на то, что метод EVAR обеспечивает долгосрочное выключение участка аневризмы из кровотока и снижении риска сердечно-сосудистых событий;

**5.** Выявлена значимая (р=0,02) разница в относительных показателях гликопротеиновых (GP) IIb/IIIa рецепторов у пациентов в дооперационном и отдаленном послеоперационном периоде. Эти изменения указывают на взаимосвязь между тяжестью патологического процесса и степенью функциональной активности тромбоцитов у оперированных пациентов и дают возможность в перспективе разрабатывать новые направления в лечении аневризматической болезни.

**Литература**

[1] Министерство Здравоохранения РФ. Национальные рекомендации по ведению пациентов с аневризмами брюшной аорты. 2016;

[2] Pleumeekers HJ, Hoes AW, van der Does E, van Urk H, de Jong PT, Grobbee DE. Aneurysms of the abdominal aorta in older adults. The Rotterdam Study. Am J Epidemiol. 1995; 142: 1291;

[3] Singh K, Bonaa KH, Jacobsen BK, Bjork L, Solberg S. Prevalence and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: the Tromsø Study. Am J Epidemiol. population-based study: the Tromsø Study. Am J Epidemiol. 2001; 154: 236;

[4] Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. The Lancet. 2002; 360: 1531;

[5] Norman PE, Jamrozik K, Lawrence-Brown MM, Le MT, Norman PE, Spencer CA, Tuohy RJ, et al. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. BMJ. 2004; 329: 1259;

[6] Wilmink TB, Quick CR, Day NE. The association between cigarette smoking and abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg. 1999; 30: 1099 Surg. 1999; 30: 1099;

[7] Рекомендации ESC по диагностике и лечению заболеваний аорты 2014;

[8] J.J. Earnshaw, T. Lees. Update on Screening for Abdominal Aortic Aneurysm Eur J Vasc Endovasc Surg (2017) 54, 12;

[9] J. Steuer, M. Lachat, F. J. Veith, А. Wanhainen Endovascular grafts for abdominal aortic aneurysm. European Heart Journal (2016) 37, 145–151

[10] . Fransen GA, Desgranges P, Laheĳ RJF ,Harris PL, Becquemin JP, Eurostar Collaborators. Frequency, predictive factors, and consequences of stentgraft in following endovascular AAA repair. JEndovascTher.2003;10:913–8;

[11] De Bruin JL, Baas AF, Buth J, et al DREAM Study Group. Long-term outcome of open or endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. N Engl J Med. 2010; 362: 1881–9;

[12] Koenig W. Haemostatic risk factors for cardiovascular diseases // Eur. Heart. J. - 1998. -Vol. 19. - C. 39-43;

[13] ISLH 2008, Sydney, Coagulation / Haemostasis Workshop;

[14] Iuliia O. Peshkova, Giulia Schaefer and Ekaterina K. Koltsova. Atherosclerosis and aortic aneurysm – is inflammation a common denominator? The Febs Journal. 2016; 283: 1636-1652;

[15] Enjeti A.K., Lincz L.F., Seldon M. Detection and measurement of microparticles: an evolving research tool for vascular biology // Semin Thromb Hemost. - 2007. - Vol. 33. - N 8. - P. 771-779;

[16] Storey R., Judge H., Heptinstall S. Inhibition of ADP-induced P-selectin expression and platelet-leukocyte conjugate formation by clopidogrel and the P2Y12 receptor antagonist AR-C69931MX but not aspirin // Thromb. Haemost. - 2002. - Vol. 88, N 3. - P. 488-494;

[17] Семёнов А.В., Панченко Е.П., Руда М.Я. Растворимый Р-селектин - маркер активации тромбоцитов и поражения сосудистой стенки: повышение его уровня в плазме крови при инфаркте миокарда, распространенном атеросклерозе и первичной легочной гипертонии // Терапевт. архив. 2000. Т. 72, № 4. С. 15-20;

[18] Hayward C.P.M. Advances in understanding «high on-treatment platelet reactivity» // Thromb. Haemost. - 2009. - Vol. 102. - P. 799-800;

[19] Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M. et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: 7S-47S;

[20] Abdelhamid MF, Davies RS, Adam DJ, Vohra RK, Bradbury AW. Changes in thrombin generation, fibrinolysis, platelet and endothelial cell activity, and inflammation following endovascular abdominal aortic aneurysm repair.

J Vasc Surg. 2012; 55(1):41-6;

[21] Hannawa KK, Cho BS, Sinha I, Roelofs KJ, Myers DD, Wakefield TJ, Stanley JC, Henke PK, Upchurch GR Jr. Attenuation of experimental aortic aneurysm formation in P-selectin knockout mice;

[22] Andrew J Makin, Andrew D Blann, Natali A.Y Chung, Stanley H Silverman, Gregory Y.H Lip. Assessment of endothelial damage in atherosclerotic vascular disease by quantification of circulating endothelial cells: Relationship with von Willebrand factor and tissue factor. European Heart Journal. 2004; 371–376;

[23] Giovanni Davı, Mario Romano, Andrea Mezzetti, Antonio Procopio,

Stefano Iacobelli, Teresa Antidormi, Tonino Bucciarelli, Paola Alessandrini,

Franco Cuccurullo, Gabriele Bittolo Bon. Increased Levels of Soluble P-Selectin in hypercholesterolemic patients. Circulation. 1998; 97:953-957;

[24] Yokoyama S, Ikeda H, Haramaki N, Yasukawa H, Murohara T, Imaizumi T. Platelet P-selectin plays an important role in arterial thrombogenesis by forming large stable platelet-leukocyte aggregates. J Am Coll Cardiol. 2005;45(8):1280-6;

[25] Samir Damani, Andrea Bacconi, Ondrej Libiger, Aparajita H. Chourasia, Rod Serry, Raghava Gollapudi, Ron Goldberg, Kevin Rapeport, Sharon Haaser, Sarah Topol, Sharen Knowlton, Kelly Bethel, Peter Kuhn, Malcolm Wood, Bridget Carragher, Nicholas J. Schork, John Jiang, Chandra Rao, Mark Connelly, Velia M. Fowler, and Eric J. Topol. Characterization of Circulating Endothelial Cells in Acute Myocardial Infarction. Sci Transl Med. 2012; 4(126): 126ra33;

[26] Goon PK, Boos CJ, Lip GY. Circulating endothelial cells: markers of vascular dysfunction. Clin Lab. 2005;51(9-10):531-8;

[27] Зверева Е.Д., Зверев Д.А., Гордеев М.Л. Современные аспекты хирургии аневризм инфраренального отдела аорты.Трансляционная медицина. 2017,4(4):14-22;

[28] Andrew England, Richard Mc Williams. Endovascular Aortic Aneurysm Repair (EVAR). Ulster Med J. 2013, 82(1): 3–10.

[29] Gorav Ailawadi, MD, Jonathan L. Eliason, MD, and Gilbert R. Upchurch Jr, MD. Current concepts in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. Eur. J Vasc Endovasc Surg 2003; 38(3): 584-588;

[30] Chung AW, Yang HH, Radomski MW, van Breemen C. Long-term doxycycline is more effective than atenolol to prevent thoracic aortic aneurysm in marfan syndrome through the inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9;

[31] Lindholt JS, Vammen S, Fasting H, Henneberg EW, Heickendorff L. The plasma level of matrix metalloproteinase 9 may predict the natural history of small abdominal aortic aneurysms. A preliminary study.Eur J Vasc Endovasc Surg. 2000; 20(3):281-5;

[32] Shantikumar S, Ajjan R, Porter K.E., Scott D.J.A. Diabetes and the Abdominal Aortic Aneurysm. Eur. J Vasc Endovasc Surg 2010; 39:200-207;

[33] Nikolaos P. Kadoglou; Christos D. Liapis. Matrix Metalloproteinases: Contribution to Pathogenesis, Diagnosis, Surveillance and Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms. Curr Med Res Opin. 2004;20(4);

[34] Mina M. Benjamin and Raouf A. Khalil Matrix Metalloproteinase Inhibitors as Investigative Tools in the Pathogenesis and Management of Vascular Disease EXS. PMC. 2013;

[35] Liu O, Jia L, Liu X, Wang Y, Wang X, Qin Y, Du J, Zhang H. Clopidogrel, a platelet P2Y12 receptor inhibitor, reduces vascular inflammation and angiotensin II induced-abdominal aortic aneurysm progression. PLoS One. 2012; 7(12);

[36] Paul D. DiMusto, MD Gilbert R. Upchurch, MDThe Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysms. Surgery. 2012; 152(2): 238–246;

[37] Fowkes FG, Anandan CL, Lee AJ, Smith FB, Tzoulaki I, et al. Reduced lung function in patients with abdominal aortic aneurysm is associated with activation of inflammation and hemostasis, not smoking or cardiovascular disease. J Vasc Surg. 2006;43(3):474-480;

[38] Yamazumi K, Ojiro M, Okumura H, Aikou T. An activated state of blood coagulation and fibrinolysis in patients with abdominal aortic aneurysm. Am J Surg. 1998;175(4):297-301;

[39] Folsom AR, Yao L, Alonso A, Lutsey PL, Missov E, et al. Circulating Biomarkers and Abdominal Aortic Aneurysm Incidence: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation. 2015;132(7):578-585;

[40] Aho PS, Niemi T, Piilonen A, Lassila R, Renkonen R, Lepäntalo M. Interplay between coagulation and inflammation in open and endovascular abdominal aortic aneurysm repair -impact of intra-aneurysmal thrombus. Scand J Surg. 2007;96(3):229-235;

[41] Dai J, Louedec L, Philippe M, Michel JB, Houard X. Effect of blocking platelet activation with AZD6140 on development of abdominal aortic aneurysm in a rat aneurysmal model. J Vasc Surg. 2009;49(3):719-727;

[42] Kotschy M, Witkiewicz W, Grendziak R, Dubis J, Zapotoczny N, Kotschy D. Selected clotting factors in blood of patients with abdominal aortic aneurysms. KardiolPol. 2012;70(6):574-579;

[43] Bradbury A, Adam D, Garrioch M, Brittenden J, Gillies T, Ruckley CV. Changes in platelet count, coagulation and fibrinogen associated with elective repair of asymptomatic abdominal aortic aneurysm and aortic reconstruction for occlusive disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1997; 13(4):375-80;

[44] Bradbury A, Bachoo P, Milne AA, Duncan JL. Platelet count and the outcome of operation for ruptured abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg. 1995; 21(3):484-91;

[45] Bahia SS, Vidal-Diez A, Seshasai SR, Shpitser I, Brownrigg JR, Patterson BO, Ray KK, Holt PJ, Thompson MM, Karthikesalingam A. Cardiovascular risk prevention and all-cause mortality in primary care patients with an abdominal aortic aneurysm. BJS Society Ltd. 2016;

[46] Makar RR, Badger SA, O'Donnell ME, Soong CV, Lau LL, Young IS, Hannon RJ, Lee B. The inflammatory response to ruptured abdominal aortic aneurysm is altered by endovascular repair. Journal of Vascular Medicine. 2013;

[47] Graff J, Klinkhardt U, Schini-Kerth VB, Harder S, Franz N, Bassus S, Kirchmaier CM. Close relationship between the platelet activation marker CD62 and the granular release of platelet-derived growth factor. J Pharmacol Exp Ther. 2002 Mar;300(3):952-7;

[48] Semenov AV, Romanov YA, Loktionova SA, Tikhomirov OY, Khachikian MV, Vasil'ev SA, Mazurov AV. Production of soluble P-selectin by platelets and endothelial cells. Biochemistry (Mosc). 1999; 64(11):1326-35;

[49] John H. Cleator, Wen Qin Zhu, Douglas E. Vaughan, and Heidi E. Hamm. Differential regulation of endothelial exocytosis of P-selectin and von Willebrand factor by protease-activated receptors and cAMP. Blood. 2006; 107(7): 2736–2744;

[50] Eleni Arnaoutoglou, George Kouvelos, Nektario Papa, Achilleas Karamoutsios, Vasilios Bouris, George Vartholomatos, Miltiadis Matsagkas Platelet activation after endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. Sage journals. 2015;

[51] Semenov AV, Kogan-Ponomarev MIa, Ruda MIa, Komarov AL, Panchenko EP, Chazova IE, Mazurov AV. Soluble P-selectin - a marker of platelet activation and vessel wall injury: increase of soluble P-selectin in plasma of patients with myocardial infarction, massive atherosclerosis and primary pulmonary hypertension. Ter Arkh. 2000;72(4):15-20;

[52] Merten M, Thiagarajan P. P-selectin in arterial thrombosis. Z Kardiol. 2004;93(11):855-63;

[53] Kevin J. Woollard, Natalie G. Lumsden, Karen L. Andrews, Andrea Aprico, Emma Harris, Jennifer C. Irvine, Ann-maree Jefferis, Lu Fang, Peter Kanellakis, Alex Bobik, Jaye P. F. Chin-Dusting. Raised Soluble P-Selectin Moderately Accelerates Atherosclerotic Plaque Progression. PLoS One. 2014; 9(5);

[54] Julia J. Scialla, Laura C. Plantinga, W.H. Linda Kao, Bernard Jaar, Neil R. Powe, Rulan S. Parekha. Soluble P-Selectin Levels Are Associated with Cardiovascular Mortality and Sudden Cardiac Death in Male Dialysis Patients. Am J Nephrol. 2011; 33(3): 224–230.

[55] Heemskerk JW, Mattheij NJ, Cosemans JM. Platelet-based coagulation: different populations, different functions. J Thromb Haemost. 2013;11(1):2-16;

[56] Shattil SJ, Kim C, Ginsberg MH. The final steps of integrin activation: the end game. Nat Rev Mol Cell Biol 2010; 11: 288–300;

[57] Jianguo Jin, Satya P. Kunapuli. Coactivation of two different G protein-coupled receptors is essential for ADP-induced platelet aggregation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998; 95(14): 8070–8074;

[58] Сироткина О.В., Боганькова Н.А., Ласковец А.Б., Кухарчик Г.А., Гайковая Л.Б., Вавилова Т.В. Иммунологические методы в оценке функциональной активности тромбоцитов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Медицинская иммунология №3. 2010;

[59] Marcin Rozalski, Marek Nocun, Cezary Watala. Adenosine diphosphate receptors on blood platelets — potential new targets for antiplatelet therapy. Acta Biochimica Polonica. 2005; 411–415;

[60] Vendrell JF, Cezar R, Kuster N, Lobotesis K, Costalat V, Machi P, Bonafe A, Vendrell JP. Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms and circulating endothelial cells. Eur J Radiol. 2013; 82(4):671-9;

[61] Boos C, Lip G, Blann A. Circulating endothelial cells in cardiovascular diseases. JACC. 2006; 48: 1538–1547;

[62] Krzysztof Scheller, Jacek Wroński, Marcin Feldo. Circulating endothelial cells (CECs) and circulating endothelial progenitor cells (CEPCs) in selected diseases. Acta Angiologica 2014;20(1):1-18;

[63] Феоктистова В. С., Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Болдуева С.А., Гайковая Л.Б., Леонова И.А., Ласковец А.Б., Ермаков А.И. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии. Клиническая лабораторная диагностика №4. 2015; Медицина;

[64] Blann AD, Woywodt A, Bertolini F, Bull TM, Buyon JP, Clancy RM, Haubitz M, Hebbel RP, Lip GY, Mancuso P, Sampol J, Solovey A, Dignat-George F. Circulating endothelial cells. Biomarker of vascular disease. Thromb Haemost. 2005;93(2):228-35;

[65] Choudhury A, Chung I, Blann AD, Lip GY. Platelet surface CD62P and CD63, mean platelet volume, and soluble/platelet P-selectin as indexes of platelet function in atrial fibrillation: a comparison of "healthy control subjects" and "disease control subjects" in sinus rhythm. J Am Coll Cardiol. 2007;49(19):1957-64;

[66] Milne AA, Adam DJ, Murphy WG, Ruckley CV. Effects of asymptomatic abdominal aortic aneurysm on the soluble coagulation system, platelet count and platelet activation. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1999; 17(5):434-7;

**Приложение**

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is umj0082-0003-f1.jpg

**Рис. 1.** Компоненты раздвоенного модульного стента-графта аорты, используемого для лечения инфраренальных АБА. Источник: Andrew England, Richard Mc Williams. Endovascular Aortic Aneurysm Repair (EVAR). Ulster Med J. 2013, 82(1): 3–10.

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is umj0082-0003-f2.jpg

**Рис. 2.** Конфигурация стент-графтов аорты. Источник: Andrew England, Richard Mc Williams. Endovascular Aortic Aneurysm Repair (EVAR). Ulster Med J. 2013, 82(1): 3–10.

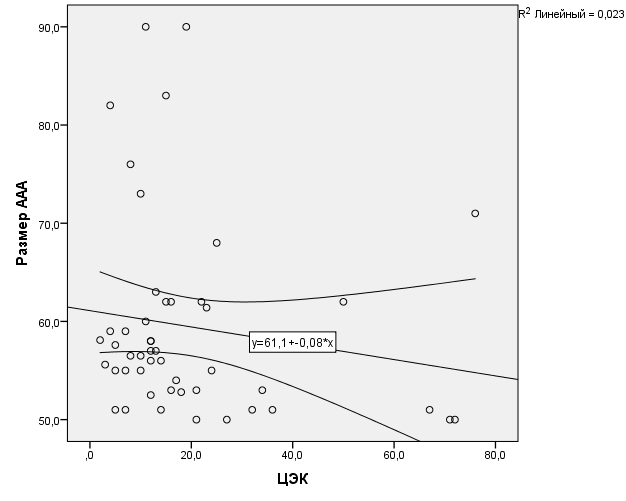
**Рис. 3А.** Содержание CD61 стимулированный АДФ в крови пациентов с малыми аневризмами и большими аневризмами брюшной аорты до операции. Ось ординат: показатель CD61 стимулированный АДФ.

**Рис. 3Б.** Относительное содержание рецепторов CD61 в крови пациентов с малыми аневризмами и большими аневризмами брюшной аорты до операции. Ось ординат: показатель относительного количества рецепторов CD61.

**Рис. 4А.** Содержание CD62 стимулированный АДФ в крови пациентов с малыми аневризмами и большими аневризмами брюшной аорты до операции. Ось ординат: показатель CD62 стимулированный АДФ.

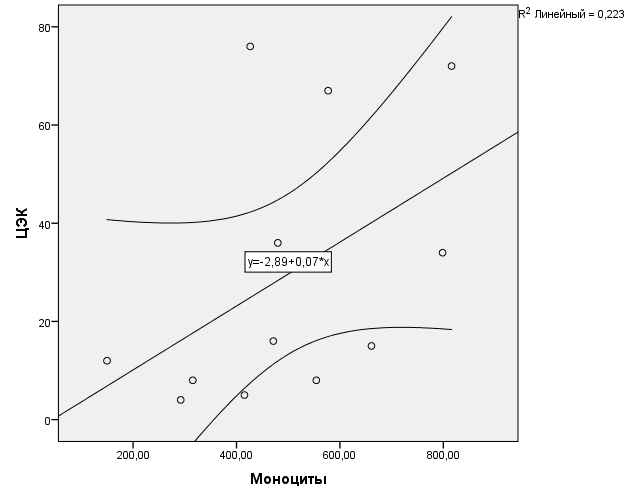
**Рис. 4Б.** Относительное содержание рецепторов CD62 в крови пациентов с малыми аневризмами и большими аневризмами брюшной аорты до операции. Ось ординат: показатель относительного количества рецепторов CD62.

**Рис.5.** Содержание циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в крови пациентов с малыми аневризмами и большими аневризмами брюшной аорты до операции. Ось ординат: количество ЦЭК/36**.**

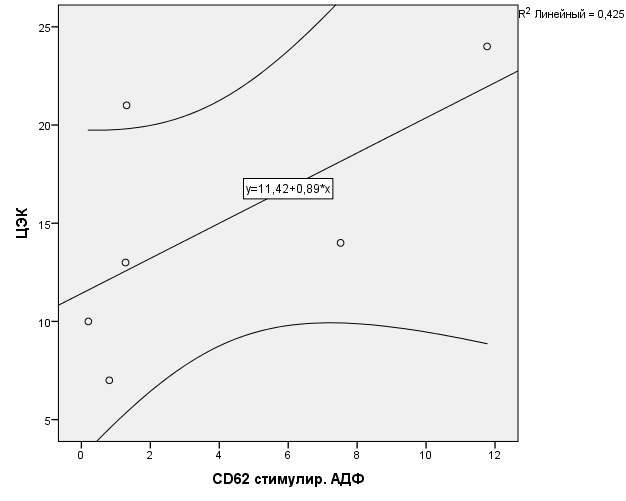


**Рис.6.** - корреляция между размером больших аневризм (с наибольшим диаметром более 50 мм) и содержанием циркулирующих эндотелиальных клеток; Ось абсцисс: количество ЦЭК стандартизированное по концентрации CD45+лейкоцитов (ЦЭК/36 лейкоцитов). Ось ординат: размер аневризм в мм.

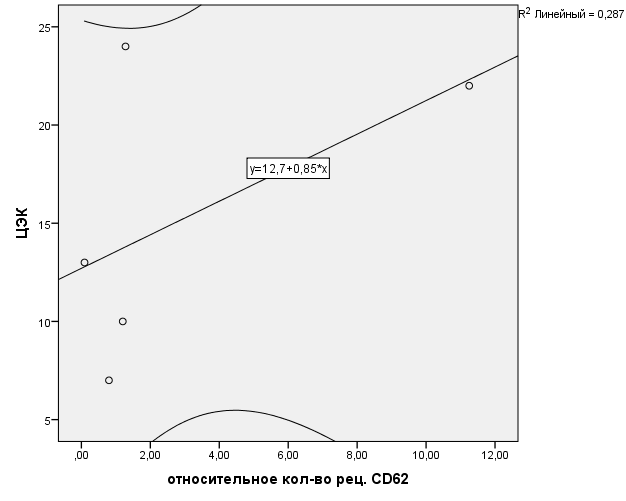
**Рис.7.** Содержание моноцитов в крови пациентов с малыми аневризмами и большими аневризмами брюшной аорты до операции. Ось ординат: количество моноцитов/10⁹.



**Рис.8.** - корреляция между содержанием циркулирующих эндотелиальных клеток и абсолютным количеством моноцитов у пациентов с большими аневризмами до операции; Ось абсцисс: абсолютное количество моноцитов/10⁹. Ось ординат: количество ЦЭК стандартизированное по концентрации CD45+лейкоцитов (ЦЭК/36 Лейкоцитов).



**Рис.9А.** - корреляция между содержанием циркулирующих эндотелиальных клеток и показателем CD62 стимулированный АДФ в раннем послеоперационном периоде; Ось абсцисс: показатель CD62 стимулированный АДФ. Ось ординат: количество ЦЭК стандартизированное по концентрации CD45+лейкоцитов (ЦЭК/36 Лейкоцитов).



**Рис.9Б.** - корреляция между содержанием циркулирующих эндотелиальных клеток и показателем относительного количества рецепторов CD62 в раннем послеоперационном периоде; Ось абсцисс: показатель относительного количества рецепторов CD62. Ось ординат: количество ЦЭК стандартизированное по концентрации CD45+лейкоцитов (ЦЭК/36 Лейкоцитов).

**Рис 10.** Содержание циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в крови пациентов с аневризмой брюшной аорты до операции эндоваскулярного протезирования (1), в ранний послеоперационный период (2) и в отдаленный послеоперационный период (3). Ось ординат: количество ЦЭК стандартизированное по концентрации CD45+лейкоцитов (ЦЭК/36 Лейкоцитов).

**Рис.11.** Содержание моноцитов в крови пациентов до операции эндоваскулярного протезирования (1), в ранний послеоперационный период (2) и в отдаленный послеоперационный период (3). Ось ординат: количество моноцитов/10⁹.

**Рис.12 А.** Содержание CD61 стимулированный АДФ в крови пациентов до операции эндоваскулярного протезирования (1), в ранний послеоперационный период (2) и в отдаленный послеоперационный период (3). Ось ординат: показатель CD61 стимулированный АДФ.

**Рис.12 Б.** Относительное содержание рецепторов CD61 в крови пациентов до операции эндоваскулярного протезирования (1), в ранний послеоперационный период (2) и в отдаленный послеоперационный период (3). Ось ординат: показатель относительного количества рецепторов CD61.

**Рис.13 А.** Содержание CD62 стимулированный АДФ в крови пациентов до операции эндоваскулярного протезирования (1), в ранний послеоперационный период (2) и в отдаленный послеоперационный период (3). Ось ординат: показатель CD62 стимулированный АДФ.

**Рис.13 Б.** Относительное содержание рецепторов CD62 в крови пациентов до операции эндоваскулярного протезирования (1), в ранний послеоперационный период (2) и в отдаленный послеоперационный период (3). Ось ординат: показатель относительного количества рецепторов CD62.