
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Авторы, 2013
УДК 616.13-089-06-084

**ПРОФИЛАКТИКА РЕСТЕНОЗА В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ
МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ**

И.А. СУЧКОВ, А.С. ПШЕННИКОВ, А.А. ГЕРАСИМОВ, А.Б. АГАПОВ, А.А. КАМАЕВ

ГБОУ ВПО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад.
И.П. Павлова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**PROPHYLAXIS OF RESTENOSIS IN RECONSTRUCTIVE SURGERY
OF MAIN ARTERIES**

I.A. SUCHKOV, A.S. PSHENNIKOV, A.A. GERASIMOV, A.B. AGAPOV, A.A. KAMAEV

Ryazan State Medical University, Ryazan

В данной статье представлены результаты эффективности различных групп препаратов в профилактике рестеноза после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей. Проведено сравнение эффективности L-аргинина, периндоприла, лозартана и небиволола в сравнении с группой контроля. Выявлено существенное снижение частоты гиперплазии неоинтимы и тромбозов шунтов при использовании эндотелиотропной терапии.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, функциональное состояние эндотелия, реконструктивная хирургия, рестеноз, гиперплазия интимы.

The results of the effectiveness of different groups of drugs in prophylaxis of restenosis after lower limb arterial reconstructive surgeries are represented. Comparison of efficacy of L-arginine, perindopril, losartan and nebivolol in comparison with the control group is evaluated. Significant reduction of the incidences of neointimal hyperplasia and bypass thrombosis was found during administrating of endotheliotropic therapy.

Key words: atherosclerotic peripheral arterial disease, functional state of endothelium, reconstructive surgery, restenosis, neointimal hyperplasia.

Оперативное лечение облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (ОААНК) является неотъемлемым звеном современной сосудистой хирургии [1, 5] и насчитывает за 2012 год 9950 аорто-бедренных реконструкций, 14100 инфраингвинальных реконструкций [7]. Однако в

течение 5 лет до 40% протезов перестают функционировать [1, 5]. Важной причиной неудовлетворительных отдалённых результатов реконструктивной хирургии является рестеноз зоны анастомоза вследствие гиперплазии неоинтимы (рис. 1, 2) [2, 5, 8].

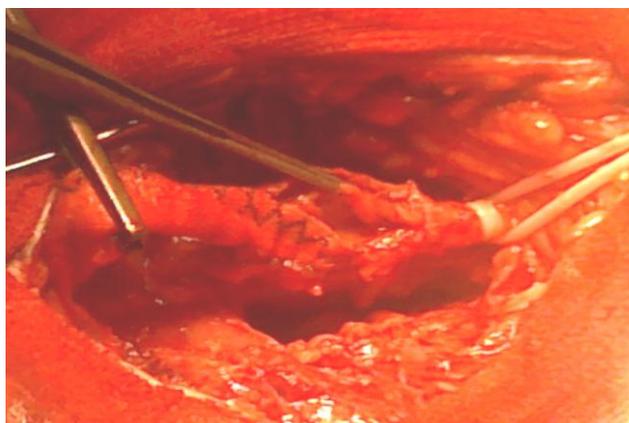


Рис. 1. Гиперплазия неоинтимы в зоне анастомоза (рестеноз дистального анастомоза)

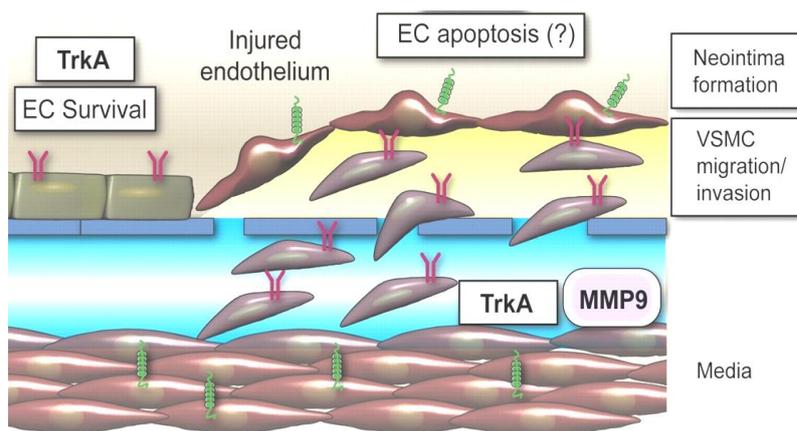


Рис. 2. Морфологический субстрат образования неоинтимы (цит. по: Carorali A., 2009)

В настоящее время эндотелиальная дисфункция (ЭД) считается основной причиной развития гиперплазии интимы. Поиск путей фармакологической коррекции ЭД определил несколько групп лекарственных препаратов с возможным эндотелиотропным эффектом. К таким препаратам, в первую очередь относится L-аргинин, который является субстратом для образования NO [3, 9]. Также имеются литературные данные о эндотелиотропных эффектах высокоселективных β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ), антагонистов кальция, антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРАII) и некоторых других групп препаратов [3,4,10]. Согласно данным литературы, хроническая гипопродукция NO ведёт к гиперплазии интимы, вследствие повышенной пролиферации ГМК, хронического продуктивного воспаления [2, 4]. Логично, что коррекция ЭД должна привести к снижению риска гиперплазии интимы и рестенозу зон анастомозов после реконструктивных операций при ОААНК.

Цель исследования

Оценить влияние эндотелиотропной терапии на течение послеоперационного периода после реконструктивных вмешательств на магистральных артериях.

Материалы и методы

В открытое, рандомизированное, выполненное в соответствии с критериями ICHGCP исследование, выполненное в рамках гранта президента РФ №МД-2536.2011.7, включены 98 пациентов, страдающих ОААНК II б-III стадией заболевания по классификации Фонтейна-Покровского, находившихся на лечении в клинике сосудистой хирургии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. Пациенты были разделены на 4 группы исследования в зависимости от препарата эндотелиотропной поддержки. Всем пациентам выполнялись реконструктивные операции на артериях нижних конечностей с использованием синтетического аллопротеза (бедренно-подколенное протезирование, аорто-бедренное протезирование). В качестве препаратов эндотелиотропной поддержки использовались: L-аргинин, периндоприл, небиволол и лозартан. Кон-

трольную группу (47 случаев) составили пациенты, которым выполнялись реконструктивные операции, но они не получали препараты с возможным эндотелиотропным действием (ретроспективный анализ). Все группы были сопоставимы по стадиям заболевания, гендерному типу, возрасту и полу.

Все пациенты в послеоперационном периоде получали традиционную консервативную терапию, согласно «Национальным рекомендациям по лечению заболеваний периферических артерий» [6]. Выбор и дозирование препаратов исследования осуществлялся согласно рекомендациям кардиолога. Пациентам, которые не имели манифестирующей сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, назначался L-аргинин в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца, согласно рекомендациям по приему препарата для пациентов с ОААНК.

С целью оценки проходимости сосудистых анастомозов всем пациентам выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС). Исследование выполнялось при выписке из стационара, через 3 и 6 месяцев после операции. При УЗДС оценивались: толщина слоя интима-медиа, наличие неинтимы, наличие атеросклероти-

ческих бляшек и процент стеноза просвета артерии. Результат УЗДС при выписки пациента из стационара считался контрольным, в сравнении с которым проводились последующие исследования.

Результаты и их обсуждение

В ходе работы были получены следующие результаты. Определение толщины комплекса интима-медиа производилось на участке артерии в непосредственной близости дистального анастомоза. Увеличение толщины комплекса по сравнению с исходным, расценивалось как прогрессирование атеросклеротического процесса. Значением толщины комплекса интима-медиа при выписке из стационара составило $1,4 \pm 0,1$ мм. При прогрессировании атеросклероза толщина указанных структур стенки артерии составило $1,9 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$).

Утолщение интимы в месте контакта стенки артерии и протеза интерпретировалось как гиперплазия неинтимы ($2,8 \pm 0,3$ мм).

Через 3 месяца после операции во всех группах все протезы функционируют (табл. 1). В контрольной группе у 20 (42,5%) пациентов имелись УЗИ-признаки наличия гиперплазированной

«НАУКА МОЛОДЫХ» (Eruditio Juvenium)

неоинтимы, у 7 (14,9%) пациентов имелись признаки прогрессирования атеросклероза, проявлявшиеся увеличением толщины слоя интима-медиа, у 20 (42,5%) пациентов отсутствовали признаки, характерные для неоинтимы и прогрессирования атеросклероза.

В группах пациентов, получавших эндотелиотропную терапию, выявлены менее выраженные изменения в зоне сосудистого анастомоза, обусловленные меньшим развитием гиперплазии неоинтимы (табл. 1).

Таблица 1

Результаты ультразвукового мониторинга проходимости зон реконструкции у пациентов различных групп через 3 месяца после операции

Группа исследования	Группа L-аргинина (n=24)	Группа периндоприла (n=25)	Группа небиволола (n=24)	Группа лозартана (n=25)	Контрольная группа (n=47)
Тромбоз протеза	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Гиперплазия неоинтимы	3 (12,5%)*	3 (12%)*	4 (16,6%)*	6 (24%)*	20 (42,55%)
Прогрессирование атеросклероза	2 (8,3%)*	4 (16%)	4 (16,6%)	4 (16%)	7 (14,9%)
Проходимость не нарушена	19 (79,1%)*	18 (72%)*	16 (66,7%)*	15 (60%)*	20 (42,55%)

*- статистически достоверное различие в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$)

При УЗДС зон анастомозов у пациентов группы L-аргинин было выявлено, что у 3 (12,5%) пациентов имеется гиперплазия неоинтимы в зоне дистальных анастомозов высотой до 2,0 мм, у 2 (8,3%) пациентов было утолщение комплекса интима-медиа, что расценено как прогрессирование атеросклероза. Данный признак встречался примерно с одинаковой частотой во всех группах, включая

контрольную (14-16%), и лишь в группе L-аргинина он был ниже и составил 8,3%. В группах, принимавших периндоприл, небиволол и лозартан, частота определения неоинтимы составила 12%, 16,6%, 24%, что достовернее ниже контрольной группы.

Через 6 месяцев наблюдения пациентам было повторно произведено УЗДС зон анастомозов (табл. 2).

Результаты ультразвукового мониторинга проходимости зон реконструкции у пациентов различных групп через 6 месяцев после операции

Группа исследования	Группа L-аргинина (n=24)	Группа периндоприла (n=25)	Группа небиволола (n=24)	Группа лозартана (n=25)	Контрольная группа (n=47)
Гиперплазия неоинтимы	3 (12,5%)*	3 (12%)*	5 (20,8%)*, из них 1 тромбоз протеза	7 (28%)*, из них 1 тромбоз протеза	21 (44,7%), из них 10 тромбозов протеза
Прогрессирование атеросклероза	2 (8,3%)*	6 (24%), из них 3 тромбоз протеза	7 (29,1%), из них 3 тромбоз протеза	7 (28%), из них 3 тромбоза протеза	14 (29,8%), из них 6 тромбозов протеза
Проходимость не нарушена	19 (79,1%)*	16 (64%)*	12 (50%)*	11 (44%)*	12 (25,5%)
Тромбоз протеза	2 (8,3%)*	3 (12%)*	4 (16,6%)*	4 (16%)*	16 (34%)

*- статистически достоверное различие в сравнении с контрольной группой (p<0,05)

Эндотелиотропная терапия значительно снижает частоту рестенозов, обусловленных гиперплазией неоинтимы. Наиболее низкая частота образования неоинтимы отмечена в группе пациентов, которые в качестве эндотелиотропной поддержки принимали периндоприл и L-аргинин (12%, 12,5%). Но и в группах пациентов, принимавших лозартан и небиволол количество рестенозов почти в 2 раза ниже, чем в контрольной группе (20,8%; 28% и 44,7% соответственно). Это особенно актуально, учитывая высокую частоту встречаемости артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у пациентов с ОААНК (до 60%), что позволяет проводить эндотелиотропную терапию в течение длительного периода

да времени без увеличения количества лекарственных препаратов, принимаемых пациентом.

По данным УЗДС частота прогрессирования атеросклероза через 6 месяцев после реконструктивных операций примерно одинакова во всех группах (от 24% до 29,8%), за исключением пациентов, которые принимали L-аргинин (8,3%).

Общее количество тромбозов протезов в группах исследования, находится в прямой зависимости между частотой гиперплазии неоинтимы. В группах пациентов с эндотелиотропной поддержкой случаев тромбоза протеза существенно меньше (8,3-16%), чем в контрольной группе (34%).

Через 6 месяцев количество пациентов с патологическими изменениями сосудов было тем же, однако изменения носили более выраженный характер. А развившиеся у этих пациентов тромбозы протеза свидетельствуют о прогрессировании гиперплазии неоинтимы, т.е. процесс рестеноза в зоне реконструкции может продолжаться достаточно долго, что необходимо учитывать в профилактике данного состояния и планировании стратегии медикаментозной терапии.

Выводы

В работе доказана эффективность исследуемых препаратов в снижении гиперплазии неоинтимы и частоты рестенозов зоны реконструкции, позволившая увеличить число работающих протезов по сравнению с контрольной группой через 6 месяцев после операции. Применение L-аргинина способствовало значительному уменьшению частоты рестенозов и скорости прогрессирования атеросклероза, что нашло прямое отражение в уменьшении тромбозов сосудистых протезов.

Возможность длительного приёма препаратов «кардиологического ряда» позволяет проводить эндотелиотропную

терапию в течение необходимого периода времени, что особенно актуально, учитывая большую распространенность ишемической болезни сердца и гипертонической болезни у пациентов с облитерующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Литература

1. Белов Ю.В. Повторные реконструктивные операции на аорте и магистральных артериях / Ю.В. Белов, А.Б. Степаненко. – М.: ООО «Моск. информ. агентство», 2009. – 176 с.
2. Гиперплазия интимы как причина рестеноза после реконструктивных и эндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей / П.Г. Швальб [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Т.13, №4. – С. 144-146.
3. Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств / Н.Б. Григорьев, В.Г. Граник. – М.: Вузовская книга, 2004. – 360 с.
4. Киричук В.Ф. Дисфункция эндотелия / В.Ф. Киричук, П.В. Глыбочко, А.И. Пономарева. – Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2008. – 129 с.
5. Клиническая ангиология: руководство: в 2-х т. / под ред. А.В. Покровского. - М.: Медицина, 2004.

6. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией. – М., 2010. – Ч. 1. Периферические артерии. – 78 с.
7. Покровский А.В. Состояние сосудистой хирургии в России в 2012 году / А.В. Покровский, В.Н. Гонтаренко. – М., 2013. – 96 с.
8. Caporali A. Cardiovascular Actions of Neurotrophins / A. Caporali // *Physiol. Rev* January. – 2009. – Vol. 89, №1. – P. 279-308.
9. Effect of L-arginine on acetylcholine-induced endothelium-dependent vasodilation differs between the coronary and forearm vasculatures in humans / Y. Hirooka [et al.] // *J Am CollCardiol.* – 1994. – Vol. 24. – P. 948-955.
10. Hornig B. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans / B. Hornig, C. Kohler, H. Drexler // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95. – P. 1115-1118.

Сучков Игорь Александрович – к.м.н., доцент кафедры ангиологии, сосудистой, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

E-mail: Suchkov_med@mail.ru.