

Р.Е. Калинин, д. мед. н.; И.А. Сучков, к. мед. н.; А.С. Пшенников, к. мед. н.; А.А. Слепнев, к. биол. н.
ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Эффективность L-аргинина в лечении атеросклероза артерий нижних конечностей и профилактике рестеноза зоны реконструкции

В настоящее время эндотелиальная дисфункция признается предиктором сердечно-сосудистых событий, а повреждение эндотелия является важным звеном патогенеза атеросклероза и рестеноза зоны реконструкции сосуда [1–3, 5]. На эндотелий постоянно действует целый ряд факторов, которые вызывают ответную реакцию эндотелиальной клетки в виде синтеза и выделения различного рода медиаторов [2, 4].

Различные препараты корректируют функциональное состояние эндотелия за счет влияния на механизмы, стимулирующие выработку оксида азота (II) (NO) [2, 5]. Однако в арсенале сосудистого хирурга на сегодняшний день нет препаратов для специфической коррекции эндотелиальной дисфункции. Накоплены сведения о возможных плеiotропных эффектах некоторых лекарственных средств [1, 4, 5].

По данным научной литературы прием L-аргинина пациентами с ишемической болезнью сердца ведет к увеличению концентрации NO в сыворотке крови. Терапия L-аргинином уменьшала или полностью устраняла его дефицит при гиперхолестеринемии, улучшала микроциркуляцию в конечностях, тормозила развитие атеросклероза [1, 5].

Цель работы — оценить эффективность L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) и профилактике рестеноза зоны реконструкции.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 53 пациента с ОААНК IIа–III стадии (по классификации Фонтена–Покровского), находившихся на лечении в клинике сосудистой хирургии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Первую группу составили 29 пациентов со IIа–III стадией заболевания, получавшие традиционную консервативную терапию препаратами, улучшающими реологию

крови и микроциркуляцию, дезагрегантами, гиполипидемическими средствами. Объем консервативной терапии соответствовал Национальным рекомендациям по лечению заболеваний периферических артерий. Во вторую группу вошли 24 пациента с IIб–III стадией заболевания, которым были выполнены реконструктивные операции на артериях нижних конечностей (бедренно-подколенное и аortoбедренное протезирование).

С целью коррекции функционального состояния эндотелия (ФСЭ) пациентам первой и второй групп назначался L-аргинин в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца.

Контрольную группу составили 47 пациентов, не получавших эндотелиотропную терапию, у которых проводили реконструктивную операцию на артериях нижних конечностей с использованием синтетического аллопротеза (ретроспективный анализ).

У пациентов первой и второй групп определяли уровень основных биохимических маркеров, отражающих ФСЭ: уровень NO, эндотелина-1 (Э-1), С-реактивного белка (СРБ), супероксиддисмутазы (СОД), выполняли интегральную оценку перекисного окисления липидов (ПОЛ). Забор крови осуществляли при поступлении больных в стационар до начала лечения, непосредственно после операции и через 1, 3, 6 месяцев.

Определение биохимических показателей ФСЭ осуществляли с помощью ИФА по методике «Bender MedSystems» (аппараты «Personal lab»; «Stat Fax»), в сыворотке крови — фотоколориметрическим методом по оригинальной методике, предложенной сотрудниками ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Пациентам после реконструктивных операций при выписке, через 3 и 6 месяцев проводили ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) оперированных сосудов с целью оценки проходимости сосудистых анастомозов. При УЗДС оценивали толщину слоя интимамедиа, наличие неоинтимы, атеросклеротических

бляшек и их выраженность. У всех больных определяли лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), проводили тредмил-тест, оценку общеклинического и ангиологического статуса.

Результаты и их обсуждение

У обследованных с ОААНК уровень NO оказался значительно сниженным — 28,35 мкМ, что соответствует литературным данным — у здоровых добровольцев он равен 20–60 мкМ [4].

Динамика показателей эндотелиальной функции и ПОЛ представлена в таблице 1.

У пациентов второй группы после операции уровень NO составил 189,9% от исходного, что, возможно, обусловлено благоприятным влиянием на ФСЭ удачной реконструкции. Через 1 месяц лечения L-аргинином уровень NO в этой группе составил 317,7% от исходного, однако через 3 месяца после операции — снизился (до 164,7% по сравнению с исходным).

Уровень эндотелина-1 имел тенденцию к снижению, особенно это заметно в первой группе. У пациентов второй группы после операции наблюдалось увеличение содержания эндотелина-1 в сыворотке крови, что, возможно, связано с реакцией эндотелия на операционную травму; далее наблюдалась тенденция к снижению уровня исследуемого показателя.

Содержание СРБ на фоне лечения снижалось до уровня физиологической нормы. Высокий его уровень свидетельствует о наличии воспаления, в том числе в зоне реконструкции, что создает благоприятные условия

для развития рестеноза вследствие гиперплазии интимы.

Динамика уровня СОД в исследуемых группах обусловлена, по-видимому, как влиянием операционной травмы и удачной реконструкции, так и уровнем NO, поскольку СОД конкурирует с NO (II) за супероксид-анион.

Колебания показателей ПОЛ имели различный характер в исследуемых группах. Необходимо отметить изначально более высокую активность ПОЛ во второй группе, обусловленную наличием III стадии ОААНК. Уровень ПОЛ был сопоставим через 1 месяц наблюдения, но далее динамика этого показателя была различной, что отчасти связано с положительным влиянием удачной реконструкции на ФСЭ.

Для оценки эффективности L-аргинина в профилактике рестеноза зоны реконструкции были сопоставлены результаты наблюдения пациентов второй группы с контролем.

С этой целью проводили УЗДС оперированных сосудов с определением толщины комплекса интима—медиа на участке артерии в непосредственной близости от дистального анастомоза. Увеличение толщины комплекса по сравнению с исходным расценивалось как прогрессирование атеросклеротического процесса. Толщина комплекса интима—медиа у пациентов контрольной группы при выписке из стационара составила в среднем $1,4 \pm 0,1$ мм (табл. 2).

В контрольной группе через 3 месяца при отсутствии технических и методологических погрешностей проходимость шунтов составляла 100%. Однако по данным УЗДС у 57,4% пациентов имелись предпосылки

Таблица 1. Колебания основных биохимических маркеров функционального состояния эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, М $\pm$ m

Группа	Показатель	Исходно	После операции	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
Первая (n = 29)	Эндотелин-1, фмоль/мл	0,55 $\pm$ 0,21	—	0,50 $\pm$ 0,13	0,35 $\pm$ 0,10*	0,31 $\pm$ 0,12*
	СРБ	12,83 $\pm$ 5,23	—	8,83 $\pm$ 1,77**	5,75 $\pm$ 0,47*	5,00*
	ПОЛ, мкмоль/л	709,29 $\pm$ 120,15	—	811,13 $\pm$ 131,8*	1031,08 $\pm$ 246,73*	953,65 $\pm$ 210,73*
	СОД, Ед/мл	0,24 $\pm$ 0,07	—	0,29 $\pm$ 0,05	0,31 $\pm$ 0,07	0,34 $\pm$ 0,03
	Метаболиты NO Нитраты, мкмоль/л	5,2 $\pm$ 1,8	—	10,27 $\pm$ 3,71*	7,99 $\pm$ 1,0	8,66 $\pm$ 3,25
Вторая (n = 24)	Эндотелин-1, фмоль/мл	0,41 $\pm$ 0,04	0,52 $\pm$ 0,04*	0,44 $\pm$ 0,06	0,48 $\pm$ 0,17	0,35 $\pm$ 0,07
	СРБ	17 $\pm$ 1,5	49,22 $\pm$ 2,34*	8,85 $\pm$ 2,24*	13,28 $\pm$ 6,18	9,5 $\pm$ 2,55*
	ПОЛ, мкмоль/л	934,32 $\pm$ 16,95	1074,54 $\pm$ 66,54*	830,62 $\pm$ 41,43*	682,11 $\pm$ 10,48*	975,39 $\pm$ 19,89
	СОД, Ед/мл	0,28 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,03*	0,23 $\pm$ 0,02	0,19 $\pm$ 0,04*	0,31 $\pm$ 0,03
	Метаболиты NO	7,55 $\pm$ 1,68	14,34 $\pm$ 0,5*	23,99 $\pm$ 1,42*	12,44 $\pm$ 1,68*	10,91 $\pm$ 1,6

Примечание: статистическая значимость различий по сравнению с исходным значением: * — $p < 0,05$.

Таблица 2. Результаты УЗДС оперированных сосудов у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей после реконструктивных операций

УЗИ-признаки	Контрольная группа (n=47)		Вторая группа (n=24)	
	3 месяца	6 месяцев	3 месяца	6 месяцев
Тромбоз протеза	0 (0%)	16 (34%)	0 (0%)	2 (8,3%)
Гиперплазия неоинтимы	20 (42,5%)	21 (44,7%)	3 (12,5%)	3 (12,5%)
Прогрессирование атеросклероза	7 (14,9%)	14 (29,8%)	2 (8,3%)	2 (8,3%)

к развитию тромбоза протеза (гиперплазия интимы или признаки прогрессирования атеросклеротического процесса). Клинически данное состояние ничем не проявляется: по данным тредмил-теста не отмечено уменьшения расстояния, проходимого без боли; ЛПИ соответствовал послеоперационному уровню. В 70% случаев в дистальном анастомозе указанные явления были выражены значительно. Возможно, данный факт объясняется особенностями гемодинамики в зоне периферического анастомоза и влиянием изменений периферического русла на развитие рестеноза зоны реконструкции.

Через 6 месяцев после операции у 16 пациентов контрольной группы развился тромбоз шунта. Интраоперационно и по результатам гистологических исследований выявлено, что в 10 случаях его причиной явилась гиперплазия интимы зоны реконструкции.

Неоинтима и прогрессирование атеросклероза не определялись лишь у 12 пациентов контрольной группы. У 21 (44,7%) пациента через 6 месяцев имелись признаки гиперплазии интимы, у 10 из них развился тромбоз протеза, что свидетельствует о ее прогрессировании, т. е. процесс рестеноза в зоне реконструкции может продолжаться достаточно долго, что необходимо учитывать в профилактике данного состояния и требует соответствующей лекарственной коррекции.

У пациентов второй группы при УЗДС зон анастомозов через 3 месяца после операции все шунты также функционировали. У 3 (12,5%) оперированных выявлена гиперплазия неоинтимы в зоне дистальных анастомозов высотой до 2,0 мм, у 2 (8,3%) — утолщение комплекса интима-медиа, что расценено как прогрессирование атеросклероза.

Через 6 месяцев число пациентов с патологическими изменениями сосудов осталось прежним, однако эти нарушения носили более выраженный характер. У 3 (12,5%) больных с гиперплазией неоинтимы выявлено разрастание ее до 4 мм, что соответствовало 60–70% стенозу. Это потребовало повторной госпитализации для проведения реконструкции анастомоза. В 2 (8,3%) случаях при проходимости анастомозов развился тромбоз нижележащих сегментов, на УЗДС выявлено утолщение комплекса интима-медиа.

Пациентам с выраженным разрастанием неоинтимы (3 случая) было дополнительно проведено исследование генотипа на наличие мутаций по актуальному перечню

генов, ответственных за развитие эндотелиальной дисфункции. Выявлено, что в 2 случаях имела место гетерозиготность по гену эндотелиальной NO-синтазы и гену метилентетрагидрофолатредуктазы, в 1 случае — мутация по гену эндотелиальной NO-синтазы. При анализе биохимического статуса в динамике выявлены изначально низкий уровень NO и отсутствие эффекта от приема L-аргинина.

Проведенное исследование показало, что гиперплазия интимы в зоне анастомоза — одна из основных причин неудовлетворительных отдаленных результатов реконструктивных операций на артериях нижних конечностей — развивается в срок до 6 месяцев и связана с наличием эндотелиальной дисфункции у пациентов с ОААНК.

Выводы

Прием L-аргинина благоприятно влияет на ФСЭ у пациентов с ОААНК, повышает уровень NO, снижает риск развития гиперплазии неоинтимы и рестеноза зоны реконструкции.

Применение L-аргинина у пациентов с ОААНК после реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей приводит к улучшению результатов оперативного вмешательства, уменьшая частоту рестенозов по сравнению с пациентами без эндотелиотропной поддержки.

Печатается в сокращении

Список литературы находится в редакции

Статья впервые опубликована в журнале «Вестник Ивановской медицинской академии», т. 18, №2, 2013, с. 18–21

①

НАША СПРАВКА

В Украине L-аргинин представлен в виде препарата Тивортин® производства отечественной фармацевтической компании «Юрия-Фарм». Тивортин® выпускается в лекарственной форме для парентерального применения (раствор для инфузий) и в форме раствора для перорального применения Тивортин® аспарат с удобным дозированием (1 мерная ложка — 1 г препарата).