

---

**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].

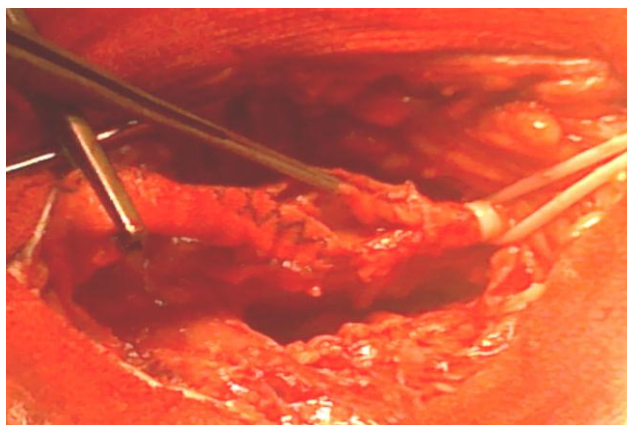


Рис. 1. Гиперплазия неоинтимы в зоне анастомоза (рестеноз дистального анастомоза)

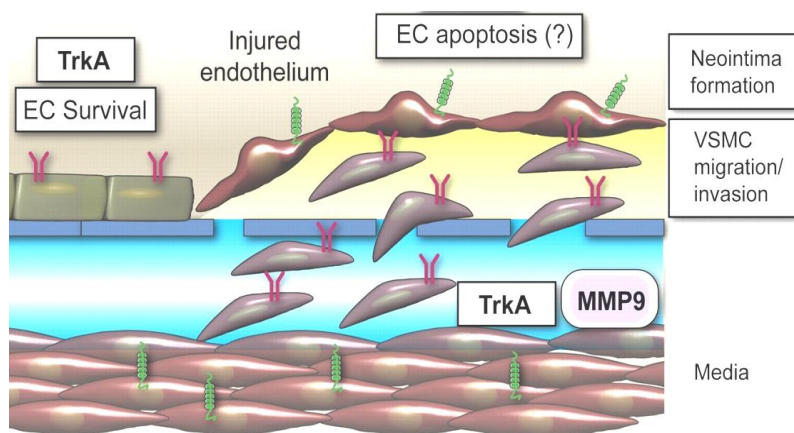


Рис. 2. Морфологический субстрат образования неоинтимы (цит. по: Carorali A., 2009)

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  $\beta$ -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 неоинтимы, 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 неоинтимы ( $2,8 \pm 0,3$  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%)
Проподимость 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 перио-

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.