

Литература

1. Hamada N, Kuwano K, Yamada M, Hagimoto N, Hiasa K, Egashira K, Nakashima N, Maeyama T, Yoshimi M, Nakanishi Y. Anti-vascular endothelial growth factor gene therapy attenuates lung injury and fibrosis in mice. *J Immunol.* 2005;14:1224–1231.
2. Kolb M, Bonniaud P, Galt T, Sime PJ, Kelly MM, Margetts PJ, Gauldie J. Differences in the fibrogenic response after transfer of active transforming growth factor- β 1 gene to lungs of “fibrosis-prone” and “fibrosis-resistant” mouse strains. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:141–150.
3. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis* [serial on the Internet]. 2008;3:8
4. Ziche M, Morbidelli L, Choudhuri R, Zhang HT, Donnini S, Granger HJ, Bicknell R. Nitric oxide synthase lies downstream from vascular endothelial growth factor-induced but not basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis. *J Clin Invest.* 1997;14:2625–2634. doi: 10.1172/JCI119451.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Герасимов А.А.
ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань*

Введение. Атеросклероз различной локализации является одной из ведущих причин смертности и инвалидизации. Внедрение в клиническую практику синтетических протезов вывело реконструктивную сосудистую хирургию на качественно новый этап развития. Реконструктивные операции стали рутинным методом в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК). Но в первые пять лет наблюдения до 40% реконструкций перестают функционировать [1, 2]. Наиболее частыми причинами тромбозов протезов являются гиперплазия неоинтимы или прогрессирование атеросклероза [2, 3]. В настоящее время роль дисфункции эндотелия в прогрессировании атеросклероза и развитии гиперплазии интимы сомнений не вызывает [2, 4]. Поэтому коррекция ЭД может стать важным компонент в лечении ОААНК и профилактике гиперплазии неоинтимы.

Цель исследования: оценить эффективность эндотелиотропной терапии в лечении ОААНК и профилактике рестеноза.

Материалы и методы: в исследовании изучены результаты лечения 145 пациентов с ОААНК IIб-III стадией заболевания по классификации Фонтейна-Покровского. Всем пациентам выполнялись реконструктивные операции в бассейне инфраингвинальных артерий. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от приёма препарата, влияющего на функциональное состояние эндотелия. В качестве эндотелиотропной тера-

пии нами использовались: L-аргинин, небиволол, периндоприл и лозартан. Для оценки проходимости сосудистых анастомозов всем пациентам выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС). Исследование выполнялось через 3 и 6 месяцев после операции.

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным результатам, через 3 месяца после операции во всех группах все протезы функционируют. Но в группе ретроспективного анализа наблюдаются наиболее выраженные изменения. У 20 (42,5%) пациентов имелись УЗИ-признаки наличия гиперплазированной неоинтимы, у 7 (14,9%) пациентов имелись признаки прогрессирования атеросклероза. Частота развития рестеноза вследствие избыточного разрастания неоинтимы в группах с эндотелиотропной поддержкой составила от 12 до 24%.

Через 6 месяцев наблюдения выявлено, что эндотелиотропная терапия значительно снижает частоту рестенозов, обусловленных гиперплазией неоинтимы. Наиболее низкая частота образования неоинтимы отмечена в группе пациентов, которые принимали периндоприл и L-аргинин. 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).

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.

Для определения влияния проводимой терапии на функциональное состояние (ФСЭ) эндотелия проведено определение биохимического статуса на различных сроках после операции.

Согласно литературным данным уровень NO в группе здоровых добровольцев равен от 20 до 60 мкМ [4]. В наших исследованиях уровень оксида азота (II) у здоровых добровольцев составил 28,35 мкМ [2]. Уровень NO у пациентов с ОААНК значительно снижен.

При сравнении влияния проводимой терапии на ФСЭ выявлено, что на фоне эндотелиотропной терапии во всех группах отмечается увеличение секреции NO ($p < 0,05$), но имеется ряд особенностей.

Так, в группе L-аргинина через 1 месяц терапии уровень NO увеличился на 317,7% от исходного, а после окончания лечения снизился. Но снижение было до 144,7% от исходного уровня.

В группе периндоприла значительное увеличение секреции NO наблюдалось к 3 месяцу терапии, и данный уровень сохранялся до 6 месяцев наблюдения. Это связано с наиболее низким исходным уровнем оксида азота (II) и особенностью действия препарата.

Эндотелин-1 (Э-1) является основным вазоконстриктором, который синтезируется эндотелием. Несмотря на различный исходный уровень Э-1 у пациентов групп сравнения, после операции наблюдается тенденция к снижению количества Э-1.

Приём препаратов исследования приводит или, по крайней мере, приближает уровень Э-1 к физиологическому, что уменьшает его вазоконстрикторное действие и может способствовать дилатации артерий. Так как в физиологических концентрациях Э-1 оказывает не вазоконстрикторное, а релаксирующее действие.

Уровень сосудистой молекулы адгезии (VCAM), маркера воспаления, был значительно выше, чем у здоровых добровольцев. На фоне приёма препаратов исследования в большинстве случаев происходило снижение уровня VCAM до исходного уровня или близкого к нему. Наиболее выраженное снижение наблюдалось в группе пациентов, которые принимали небиволол.

Наличие воспалительного процесса в зоне реконструкции ведёт к стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток и развитию гиперплазии неоинтимы. Снижение VCAM на фоне препаратов исследования является способом коррекции ЭД и профилактики гиперплазии интимы.

Выявлено, что оперативное вмешательство ведёт к увеличению активности перекисного окисления липидов (ПОЛ). Также отмечено, что у пациентов на фоне эндотелиотропной терапии происходит снижение уровня продуктов ПОЛ, уменьшение их токсического действия на эндотелий, что благоприятно влияет на ФСЭ и течение атеросклероза.

Уровень супероксиддисмутазы исследуемых группах имел разнонаправленный характер, что обусловлено как влиянием операционной травмы, так и удачной реконструкции.

Уровень глутатионпероксидазы, активного компонента антиоксидантной системы, наиболее активно увеличивался на фоне приёма периндоприла и лозартана, увеличение составило 215,67% и 120,12%, соответственно.

Выводы:

1. Гиперплазия неоинтимы в зоне анастомоза может продолжать развитие в срок до 6 месяцев, а ведущей причиной является эндотелиальная дисфункция.

2. Доказана высокая эффективность исследуемых препаратов в профилактике рестеноза зоны реконструкции, гиперплазии неоинтимы и коррекции функционального состояния эндотелия.

3. Снижение частоты рестеноза и прогрессирования атеросклероза привело к статистически достоверному снижению количества тромбозов через 6 месяцев наблюдения у пациентов, принимавших препараты исследования.

Литература

1. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 2. – Приложение. – С. 68.
2. Калинин, Р.Е. Методы стимуляции секреции оксида азота у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с позиции коррекции эндотелиальной дисфункции / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников // Вестн. Нац. медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 12–15.
3. Курьянов П.С. Гиперплазия интимы в зоне сосудистого анастомоза / П.С. Курьянов, А.С. Разуваев, В.Н. Вавилов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, №4. – С. 146–151.
4. Дисфункция эндотелия: причины, механизм, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. – 184 с.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН И КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ МИКРОНИЗИРОВАННОЙ ОЧИЩЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ФЛАВОНОИДОВ

Калинин Р.Е., Сучков И.А.,* Мнихович М.В.,** Пшенников А.С.,* Новиков А.Н.**

**ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет*

имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения России, г. Рязань

***ФГБУ Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН, г. Москва*

Введение. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и его осложнения являются ведущей причиной смертности и инвалидизации в развитых странах [1]. В настоящее время, в качестве наиболее вероятного фонового процесса, лежащего в основе развития каскада патологических изменений структуры и функции венозной стенки, приводящих к формированию тромба, рассматривается эндотелиальная дисфункция [2–5,]. Микронизированная очищенная фракция флавоноидов (МОФФ) является представителем флебопротекторов - препаратов группы выбора при различных заболеваниях вен, с доказанными антиоксидантными свойствами [1, 6]. Таким образом, влияние МОФФ на ФСЭ и морфологические изменения венозной стенки при ТГВ является перспективным аспектом применения данного препарата.

Цель работы. Оценить функциональное состояние эндотелия и морфологические особенности венозной стенки при экспериментальном венозном тромбозе на фоне применения МОФФ.

Методика исследования. Исследуемую группу составили 70 крыс линии Wistar массой 250 – 350 г. Животные были разделены на 2 группы.

В группе 1 (контрольная) животным (n=35) под наркозом после срединной лапаротомии выполнялась перевязка правой общей подвздошной вены и введение дистальнее лигатуры 0,3 мл подогретого до 37-37,5⁰ С раствора тромбина (40 ЕД/кг).