

На правах рукописи

Сучков Игорь Александрович

**Коррекция эндотелиальной дисфункции в комплексном
лечении больных облитерирующим атеросклерозом
артерий нижних конечностей**

14.01.26. – сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Рязань 2013

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Калинин Роман Евгеньевич**

Официальные оппоненты:

Аракелян Валерий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, главный специалист отделения хирургии артериальной патологии ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева» РАМН;

Кзаков Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Тверская медицинская академия» Минздрава России.

Кучеренко Владимир Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры трансфузиологии и проблем переливания крови ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова» Минздрава России;

Ведущая организация:

ФГБУ «Институт хирургии имени А.В.Вишневского» Минздрава России

Защита состоится «17» января 2014 г. в «14.00» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук Д 208.123.01 при ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России по адресу: 105203, Москва, Нижняя Первомайская, 65.

Автореферат разослан «_____» сентября 2013 года

Учёный секретарь совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, доктор медицинских наук, профессор

Матвеев С.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. На сегодняшний день частота заболеваемости облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) достигает от 2% до 10% населения и увеличивается с возрастом (Покровский А.В., 2004; Haimovic, 2004). Как показывают данные National Health and Nutritional Examination Survey, 1999-2000, частота встречаемости поражений артерий конечностей у пациентов 50-59 лет достигает 2,5%, а у пациентов старше 70 лет равна 14,5%.

По данным отечественных авторов более 60% больных, которые обращаются к сосудистому хирургу по поводу перемежающейся хромоты, имеют IIб стадию заболевания по классификации Фонтейна-Покровского (Савельев В.С., Кошкин В.М., 2004). Это пациенты, которым чаще всего выполняют реконструктивные операции. Однако в течение 5 лет до 40% протезов перестают функционировать (Покровский А.В., 2007). Основной причиной тромбозов шунтов является рестеноз зоны реконструкции, вследствие гиперплазии неоинтимы, обусловленной эндотелиальной дисфункцией (ЭД) (Киричук В.Ф., 2008; Бабараш Л.С., 2011; Калинин Р.Е., 2009, Швальб П.Г., 2007).

Применение спектра современных гипохолестеринемических препаратов не решает проблему коррекции эндотелиальной дисфункции, а тропные средства коррекции ЭД пока не вошли в арсенал сосудистых хирургов. Это обусловлено во многом отсутствием системных исследований и малым вниманием к возможностям медикаментозной коррекции ЭД и традиционному акценту на хирургию гемодинамически значимых результатов рестеноза.

Роль же дисфункции эндотелия в прогрессировании атеросклероза и развитии гиперплазии интимы сомнений не вызывает.

Существует целый ряд биохимических маркеров функционального состояния эндотелия (ФСЭ), определение уровня которых может не только дать ответ о тяжести эндотелиальной дисфункции, но и показать

эффективность проводимой терапии. Выявление способов влияния на эти маркеры будет способствовать разработке новых методов лечения ОААНК.

Исходя из вышесказанного были сформулированы цель и задачи данного исследования.

Цель исследования – улучшение результатов лечения пациентов страдающих облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей путём разработки алгоритма эндотелиотропной терапии с учётом способа лечения заболевания и генетического статуса пациента.

Задачи исследования.

1. Оценить функциональное состояние эндотелия у больных ОААНК на основании уровня основных биохимических маркеров в сыворотке крови.

2. Провести экспериментальную оценку изолированного влияния моделируемой эндотелиальной дисфункции на развитие гиперплазии неоинтимы в зоне реконструкции.

3. Оценить эндотелиотропные эффекты препаратов: небиволол (небилет, «Берлин-Хеми», Германия), L-аргинин (вазотон, «Алтайвитамины», Россия), лозартан (лозап, «Зентива», Словакия) и периндоприл (престариум[®] А, «Servier», Франция) в лечении ОААНК и профилактике рестеноза зоны реконструкции после операции.

4. Провести оценку влияния генетического статуса пациентов с ОААНК на эффективность эндотелиотропной терапии.

5. Разработать алгоритм эндотелиотропной терапии у больных ОААНК при хирургическом и консервативном лечении.

Научная новизна. Проведена оценка состояния эндотелия у пациентов с различными стадиями заболевания ОААНК по классификации Фонтейна-Покровского при консервативном и хирургическом лечении. Впервые разработаны способы медикаментозной профилактики гиперплазии неоинтимы и рестеноза зоны анастомоза после реконструктивных операций у пациентов с ОААНК. Предложен алгоритм выбора препарата эндотелиотропной поддержки для пациентов с ОААНК, направленный на

коррекцию эндотелиальной дисфункции, с учётом сопутствующей патологии и генетического статуса пациента. Определена эффективность различных вариантов коррекции ЭД в зависимости от генетического статуса пациента по ряду актуальных генов. Впервые разработан способ оценки функционального состояния эндотелия (ФСЭ) экспериментальных животных после реконструктивных операций на брюшной аорте, который позволил реализовать интерпретацию биохимических изменений характеризующих ФСЭ на артериальную стенку, и прогнозировать развитие гиперплазии интимы *in vivo* (решение о выдаче патента на изобретение №2012113807).

Научно-практическая значимость работы.

1. Результаты могут быть использованы при лечении атеросклероза различных локализаций;
2. Повышение эффективности консервативной терапии ОААНК на стационарном и амбулаторном этапах лечения;
3. Улучшение результатов реконструктивных операций, вследствие снижения количества рестенозов зон анастомозов;
4. Экспериментальные данные могут определить новые способы коррекции эндотелиальной дисфункции.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Функциональное состояние эндотелия определяется уровнем и взаимным влиянием основных биохимических маркеров. Для эндотелиальной дисфункции характерны: низкий уровень оксида азота (II) и глутатионпероксидазы; высокий уровень эндотелина-1, компонентов перекисного окисления липидов, сосудистой молекулы адгезии (VCAM).
2. Основные изменения в стенке магистральных артерий, связанные с утолщением, изменением объёма клеток, развиваются именно в интима сосуда. Моделирование эндотелиальной дисфункции позволяет активно изучать её патогенез и способы коррекции.
3. Исследуемые препараты обладают эндотелиотропными свойствами, их применение снижает риск рестеноза зоны реконструкции и гиперплазии

неоинтимы и улучшает результаты консервативного лечения ОААНК.

4. Стадия заболевания облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и генетический статус пациента оказывают существенное влияние на эффективность эндотелиотропной терапии.

Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения сосудистой хирургии ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, лечебную работу отделения сосудистой хирургии ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», клиническую практику отделения сосудистой хирургии ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», лечебную работу отделения сосудистой хирургии ГБУЗ ОКБ г.Твери, работу отделения сердечно-сосудистой хирургии МУЗ Коломенская ЦРБ, а также в учебный процесс кафедры сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России, кафедры ангиологии, сосудистой, оперативной хирургии и топографической анатомии, кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, кафедры хирургии ИПДО ГБОУ ВПО Ярославская ГМА Минздрава России.

Апробация работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на заседаниях Ассоциации хирургов Рязанской области, Рязанского отделения Российского общества хирургов, Четырнадцатой ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2010), 60 Международном Конгрессе Европейского общества сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2011), 17 Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2011), 19 Международном Конгрессе (био) Медицинских наук (Гронинген, Нидерланды, 2012), научной конференции НИИ Морфологии человека (Москва, 2012), 25 Международном Конгрессе Международного общества ангиологов (Прага, 2012), Ежегодной научной

конференции Рязанского государственного медицинского университета (Рязань, 2012), Международной конференции «Дни биохимии в СПбГМУ» (Санкт-Петербург, 2012), III Международной научно-практической конференции «Постгеномные методы анализа в биологии, лабораторной и клинической медицине» (Казань, 2012), Конференции Европейского Общества Сосудистых Хирургов (ESVS) "Сосудистая биология, материалы и инженерия" (Франкфурт, 2013), XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (Новосибирск, 2013).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 63 научные работы (в т. ч. 7 – в международной печати), из них 17 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, 2 монографии. Также изданы 1 учебное пособие и 1 методические рекомендации для слушателей ФДПО. Получено решение о выдаче патента на изобретение №2012113807.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 327 страницах печатного текста, и состоит из: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, приложения, списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 93 рисунками и диаграммами, 34 таблицами, 14 клиническими примерами. Список литературы содержит 180 отечественных и 168 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Диссертационная работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации №МД-2536.2011.7. в соответствии с критериями ICH GCP («International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice»). По дизайну исследование организовано как открытое, в параллельных группах пациентов. Исследование разделено на два этапа, экспериментальный и клинический.

Экспериментальный этап выполнен на лабораторных животных (57 кошек). Животные разделены на три группы. В первой группе (n=20) выполнена операция на интактных артериях, во второй (n=19)

поставленная экспериментальная модель дисфункции эндотелия (Покровский М.В., 2006), в третьей группе (n=18) использована экспериментальная модель гиперхолестеринемии (Окуневич И.В., 1999).

В первый день эксперимента осуществляли забор крови из подкожной вены правой передней конечности животного в количестве 4-5 мл в стерильные пробирки для определения следующих показателей: малоновый диальдегид (МДА), супероксиддисмутаза (СОД), оксид азота (II) (NO).

Через 3 дня от начала эксперимента под наркозом выполнялась операция – аллопластика брюшного отдела аорты (рис. 1-3).

Моделирование L-NAME-индуцированной ЭД осуществлялось путем введения в течение 7 дней N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) один раз в сутки внутривентриально в дозе 25 мг/кг. Для подтверждения получения модели повторно проводился забор крови и определение биохимических показателей.

Модель гиперхолестеринемии достигалась путем гиперхолестериновой диеты животных в течение 21 дня. Диета состоит из 3% холестерина (10 г), 0,12% 6-метилтиоурацила (6-МТУ) (400 мг), 30% прогретой смеси жиров (подсолнечное масло/свиной жир). Через 21 день проводится забор крови.

Экспериментальный этап был необходим для объективизации частоты рестеноза в различных группах и оценки самостоятельного влияния модели на развитие рестенотического процесса, прицельного изучения зоны реконструкции с целью определения реакции стенки артерии на хирургическое повреждение, выявления неоинтимальной гиперплазии.

В процессе наблюдения в различные сроки (до операции, через 7 дней после, через 1, 3 и 6 месяцев после операции) проводился лабораторный контроль биохимических показателей с целью оценки ФСЭ.

Через шесть месяцев животные выводились из эксперимента, зона реконструкции изучалась макро и микроскопически.

В клинический этап был включен 291 пациент. Все пациенты разделены на группы, которым выполнялась только консервативная

терапия и группы хирургического лечения. С целью коррекции ЭД назначались: L-аргинин, периндоприл, небиволол, лозартан. У большинства пациентов с ОААНК имелась сопутствующая кардиальная патология. Совместно с кардиологом проводился выбор препаратов и их дозирование. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью и гипертонической болезнью (ГБ) применялись небиволол в дозе 5 мг в сутки, периндоприл в дозе 5 мг в сутки или лозартан в дозе 25 мг в сутки.

Пациентам без патологии сердечно-сосудистой системы, назначался L-аргинин по 500 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней, согласно рекомендациям по приему препарата для пациентов с ОААНК.

В различные сроки (до начала лечения, через 7 дней после операции, через 1, 3, 6 месяцев лечения) производилось определения уровня основным биохимических маркеров ФСЭ: NO, эндотелин-1 (Э-1), С-реактивный белок (СРБ), молекулы адгезии (VCAM, ICAM), глутатионпероксидаза (ГП), СОД, интегральная оценка перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Из инструментальных методов обследования на каждом визите проводились: определение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), тредмил-тест. На визитах через 3 и 6 месяцев после операции проводилось УЗДС зон анастомозов с целью оценки наличия гиперплазии неоинтимы.

Общее количество пациентов вошедших в настоящее исследование составило: 214 пациентов в группах сравнения и 77 пациентов ретроспективного анализа, которые не получали эндотелиотропной терапии. В исследовании приняло участие 264 (90,7%) мужчин, 27 (9,3%) женщин. Средний возраст составил $60,86 \pm 7,2$ лет.

Группы были сопоставимы по возрастному, гендерному составу, по клинко-лабораторным показателям. Из сопутствующих заболеваний у пациентов наиболее часто выявлялись: ГБ (82,1%), ИБС (58,3%).

Локализации атеросклеротического поражения была следующей: дистальная окклюзия – 32 человека, окклюзия бедренно-подколенного сегмента

– 168 человек, окклюзия подвздошно-бедренного сегмента – 91 человек. По стадиям заболевания пациенты разделились следующим образом: Па - 54 человека, Пб – 142 пациента, Пв – 95 человек.

Критериями исключения из исследования служили: любая соматическая патология в стадии декомпенсации, IV стадия заболевания ОААНК по классификации Фонтейна-Покровского, оперативное лечение по поводу ОААНК в анамнезе, сахарный диабет.

Помимо препарата исследования, согласно дизайну исследования, все пациенты, получали стандартный объем консервативных мероприятий согласно «Национальным рекомендациям по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией».

На клиническом этапе исследования определение биохимических показателей ФСЭ, за исключением определения метаболитов NO, выполнялось ИФА по методике «Bender MedSystems». Исследования выполнялись на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Определение метаболитов NO в сыворотке крови осуществлялось по оригинальной методике фотокolorиметрическим методом, предложенной сотрудниками ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

Результаты исследования и их обсуждение

Актуальным, представляется возможность изучения колебания биохимических показателей, отражающих влияние изменений ФСЭ на артериальную стенку и морфологическую картину в зоне реконструкции. К сожалению, на клиническом материале выполнить подобное исследование не представляется возможным по объективным причинам, поэтому чрезвычайно важной является возможность экспериментального моделирования и изучения указанных явлений на экспериментальных моделях.

В первой группе животных исходный уровень исследуемых показателей составил. Через 3 дня от начала эксперимента под наркозом выполнялась операция – аллопластика брюшного отдела аорты (рис. 1-3).

Через 6 месяцев после операции животные выводились из эксперимента с выполнением морфометрии зоны реконструкции.



Рис. 1. Выделение брюшной аорты

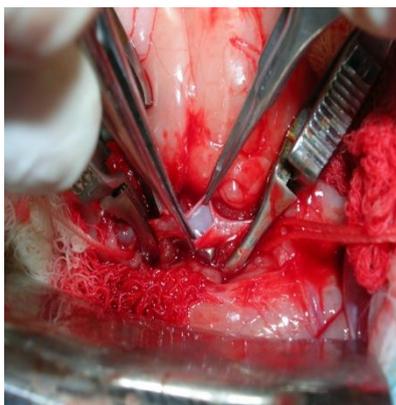


Рис. 2. Этап операции: аортотомия

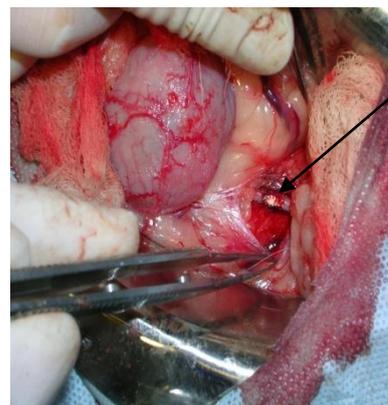


Рис. 3. Этап операции: аллопластика брюшного отдела аорты

При гистологическом исследовании выявлено, что в контрольной группе исследования картина представлена умеренной воспалительной инфильтрацией вокруг ткани протеза, как со стороны средней оболочки, так и со стороны адвентиции (рис. 4).

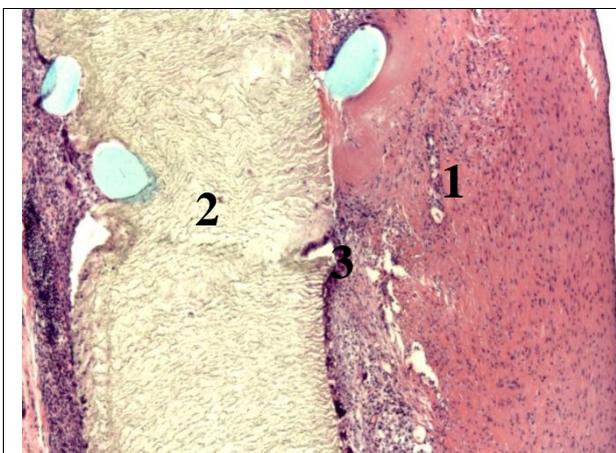


Рис. 4. Воспалительная инфильтрация вокруг ткани протеза. Окраска гем.-эозин; х 80 Обозначения: 1 - неоинтима; 2 - аллопротез; 3 - воспалительная инфильтрация

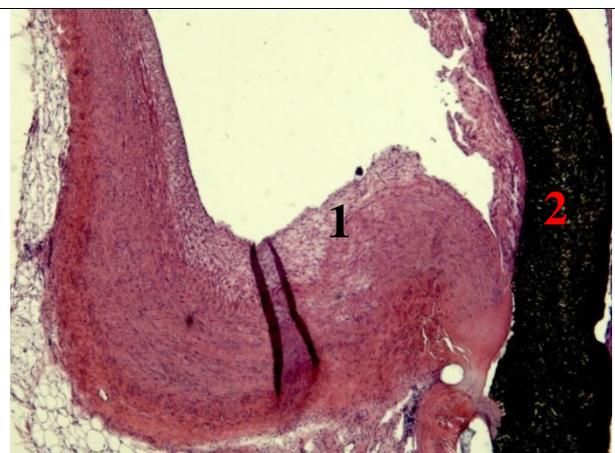


Рис. 5. Стенка аорты в зоне аллопластики. Окраска гем.-эозин; х 80 Обозначения: 1 - неоинтима; 2 - аллопротез

Средняя оболочка с явлениями умеренно-выраженного интерстициального воспаления преимущественно макрофагального характера. На обзорных срезах отчетливо видна гиперплазированная интима, лишенная или частично лишенная эндотелиальной выстилки (рис. 5).

Как видно из таблицы 1, травма стенки артерии при оперативном вмешательстве ведёт к гиперплазии интимы в зоне повреждения, даже при отсутствии сосудистой патологии. Это говорит о том, что гиперплазия интимы это физиологический процесс, направленный на восстановление целостности стенки сосуда.

Проведено сравнение морфометрических параметров в различных группах исследования. Выявлено, что изменения затрагивают все слои и носят воспалительный характер. Наиболее выраженные изменения отмечены в группе с моделью L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции.

Таблица 1

Морфометрические показатели толщины оболочек сосудов артериального типа у кошек 1, 2, 3 экспериментальных групп

Оболочка сосуда	1 контрольная группа (мкм)	2 группа (мкм)	3 группа (мкм)	Без операции (мкм)
Средняя толщина интимы	73,3±2,7*	87,8±3,1*	80,1±2,8*	41,2±3,1
Средняя толщина меди	205,7±12,9**	242,3±11,8**	206,2±11,4**	195,5±12,2
Средняя толщина адвентиции	123,6±28,4**	128,5±16,6**	125,7±23,5**	103,7±24,1

Условные обозначения: *– значимое отличие от уровня без операции ($p < 0,05$);

** – различия недостоверны в сравнении с уровнем без операции ($p > 0,05$)

Согласно полученным данным морфометрии (табл. 1) оперативное вмешательство ведет к утолщению всех слоев стенки сосуда. Наиболее выраженная гиперплазия интимы выявлена в группе 2 с моделью L-NAME индуцированной ЭД. Но и в других группах выявлено значительное утолщение интимы в сравнении с не оперированными животными.

Таким образом, предложенная в исследовании оценка влияния травмы сосуда при различных исходных условиях (отсутствие заболевания, различные варианты моделируемой патологии) при реконструктивных

операциях на магистральных артериях в эксперименте на животных, показала свою состоятельность.

При сравнении динамики биохимических показателей в различных группах моделирования выявлены следующие особенности.

Исходный уровень NO во всех группах не имеет достоверного различия, что подтверждает изначальную равнозначность групп. В группах с моделируемой патологией выявлено существенное снижением уровня метаболитов NO, что подтверждает моделирование ЭД в группах (рис. 6).

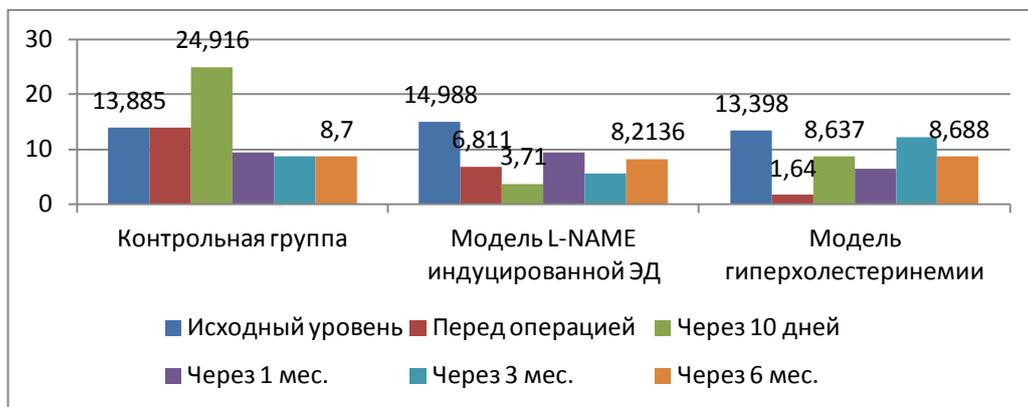


Рис. 6. Колебание уровня метаболитов NO в группах животных в различные сроки наблюдения (ye)

В контрольной группе после операции наблюдается значительное усиление секреции NO, что подтверждает реакцию эндотелия на травму, в данном случае операционную, усилением секреции оксида азота (II).

Увеличение уровня метаболитов NO на определенных этапах наблюдения, на наш взгляд, обусловлено активацией АОС, направленной на нейтрализацию продуктов ПОЛ, однако в последующем уровень оксида азота (II) значительно снижается, что создает условия для гиперплазии неоинтимы.

В группах с моделируемой патологией дооперационный уровень секреции NO ниже, чем до включения в исследование. В этих группах эндотелий в ответ на травму не способен к существенному усилению секреции.

В отдаленные сроки после операции (1, 3, 6 месяцев) наблюдается разнонаправленное колебание исследуемого показателя, но достижения

исходного, физиологического уровня секреции оксида азота (II), ни в одной из групп не наблюдалось. Данный факт, можно считать биохимическим маркером, сохраняющейся ЭД.

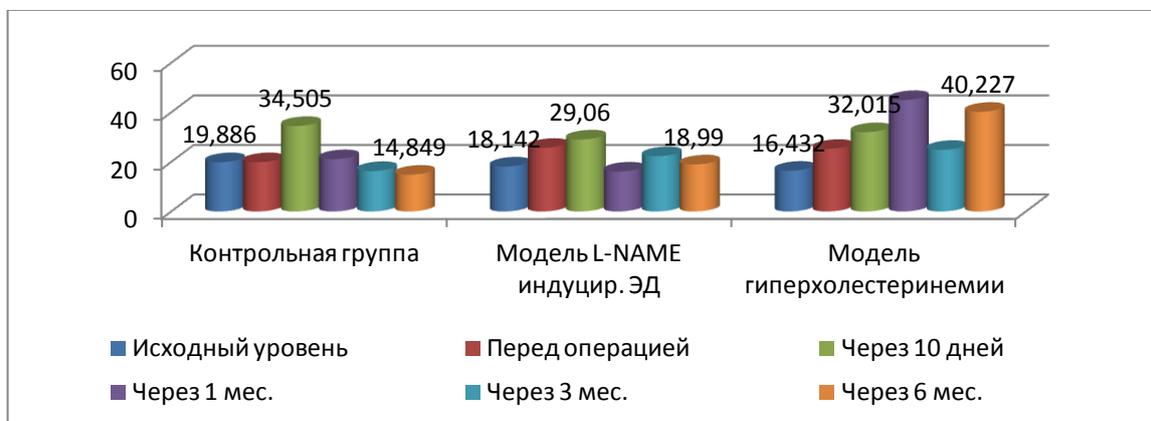


Рис. 7. Колебание уровня МДА в группах животных в различные сроки наблюдения (µе на mg Hb)

Колебание уровня МДА в исследуемых группах, а именно высокий уровень через 10 дней после операции, говорит об активации ПОЛ (рис. 7). Этот процесс является физиологическим, но МДА, как один из конечных продуктов ПОЛ, оказывает высокотоксичное действие и способствует избыточному разрастанию неоинтимы. Так как продукты ПОЛ вызывают повреждения эндотелия, снижение секреции NO, разрушение уже выработанного оксида азота (II). В свою очередь, гипопродукция NO ведёт в гиперпролиферации ГМК, их миграции из меди в интиму и гиперплазии неоинтимы.

В группе животных без моделируемой патологии уровень МДА снижается, и становится ниже исходного значения. А в других группах наоборот продолжает расти, что создает благоприятные условия для роста неоинтимы.

Динамика СОД (рис. 8) во всех группах отражает высокую активность АОС, которая особенно выражена в группе животных с моделью гиперхолестеринемии.

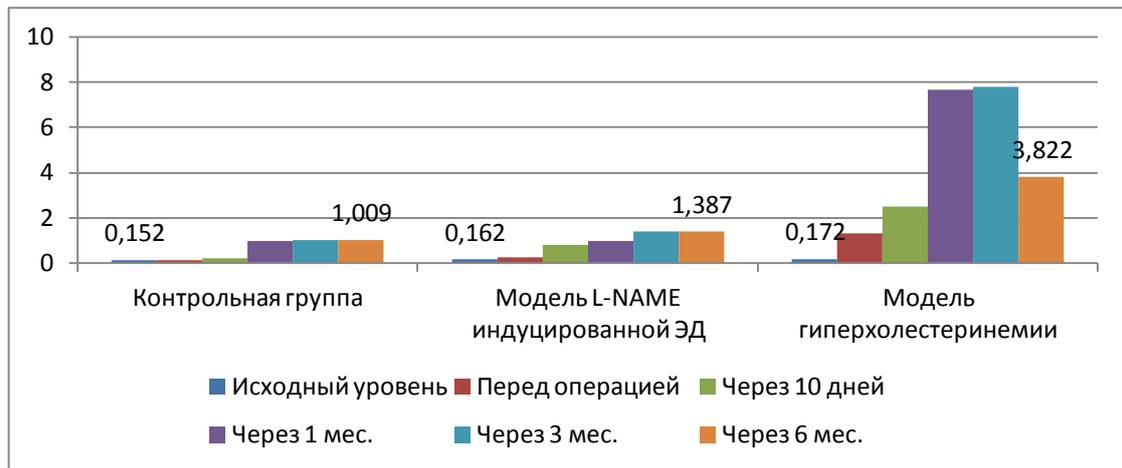


Рис. 8. Колебание уровня СОД в группах животных в различные сроки наблюдения (уе на мг Нб)

Между результатами биохимических тестов через 6 месяцев наблюдения после операции и показателями морфометрии проведен корреляционный анализ (рис. 9-11).

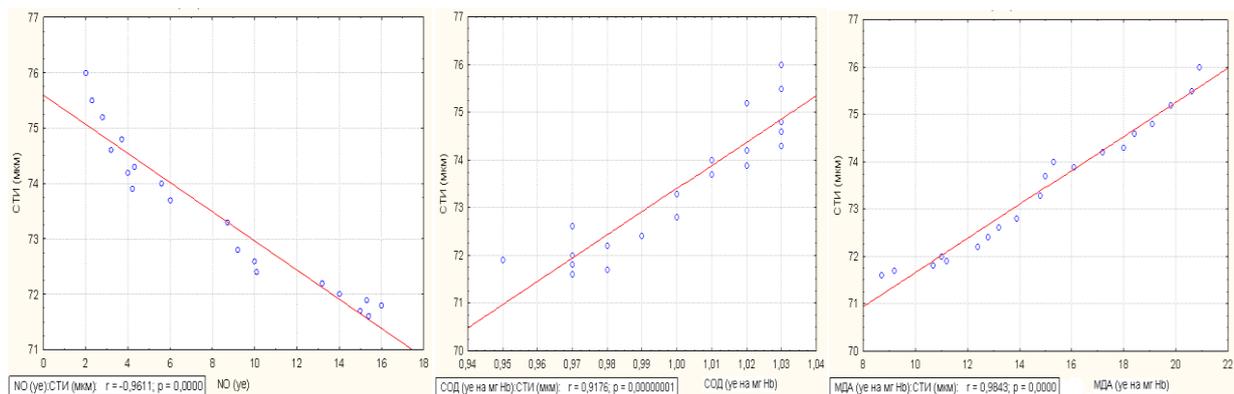


Рис. 9. Корреляционный анализ: r -коэффициент корреляции. Отношение между средней толщиной интимы и уровнем МДА, СОД, NO в 1 группе животных

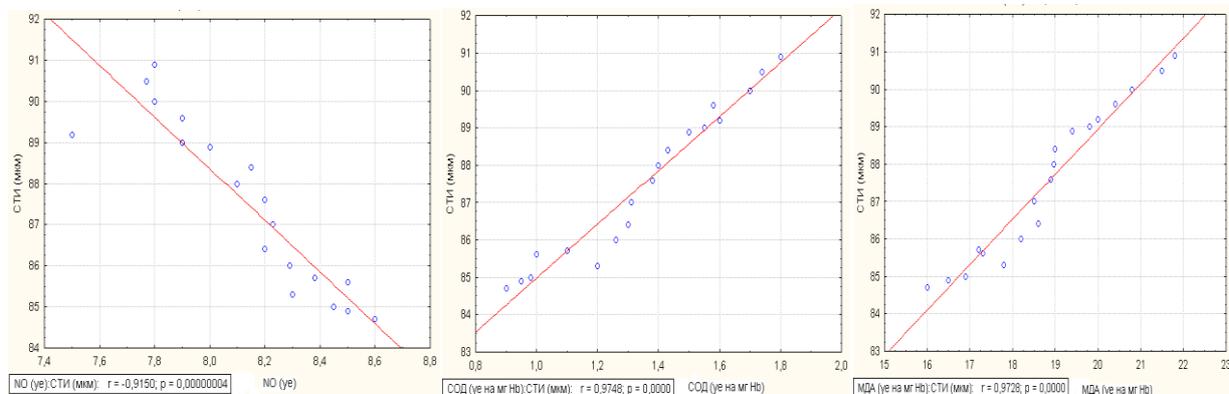


Рис. 10. Корреляционный анализ: r -коэффициент корреляции. Отношение между средней толщиной интимы и уровнем МДА, СОД, NO в 2 группы животных

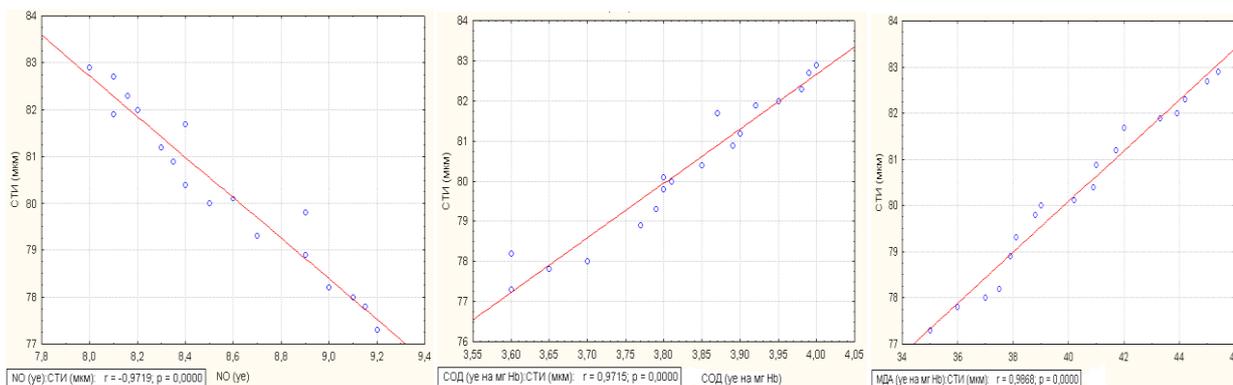


Рис. 11. Корреляционный анализ: r-коэффициент корреляции. Отношение между средней толщиной интимы (СТИ) и уровнем МДА, СОД, NO в 3 группы животных

Изучалась корреляционная связь между изучаемыми биохимическими показателями (МДА, СОД, NO) и средней толщиной интимы (СТИ), для оценки влияния биохимических показателей на реакцию сосудистой стенки в различных группах наблюдения (рис. 9-11).

Полученные результаты свидетельствуют об обратной зависимости между уровнем NO и СТИ, прямой зависимости между СОД и СТИ, МДА и СТИ. Корреляция значима во всех группах исследования. Таким образом, в случае высокого уровня метаболитов NO развитие утолщения интимы менее выражено, при низком уровне метаболитов NO – развивается гиперплазия интимы. Чем выше активность СОД и уровень МДА, тем активнее развивается утолщение интимы (гиперплазия).

Представленные данные позволяют реализовать интерпретацию биохимических изменений, характеризующих ФСЭ, на артериальную стенку, оценить влияние NO, СОД, МДА на гиперплазию неоинтимы, прогнозировать развитие её гиперплазии *in vivo* путём анализа представленных показателей в крови и определения тенденции биохимических изменений в соответствии с корреляционной зависимостью.

Эндотелиотропные эффекты некоторых групп лекарственных препаратов при лечении ОААНК

В ходе исследования использовались 4 группы препаратов различного механизма действия: аминокислота L-аргинин, небиволол, периндоприл, лозартан. Проведена оценка эффективности изучаемых групп препаратов в

коррекции ЭД и лечения ОААНК у 116 пациентов, которым проводилась консервативная терапия, и с целью коррекции ФСЭ назначался один из препаратов исследования.

Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от препарата эндотелиотропной поддержки. Группу пациентов без эндотелиотропной терапии (n=30) составили пациенты, которые не получали препараты с возможным эндотелиотропным действием.

Как видно из диаграммы (рис. 12), все препараты исследования стимулируют секрецию оксида азота (NO). Наиболее высокий прирост уровня NO получен в группах пациентов, принимавших небиволол и лозартан, но сроки реализации эффекта были различными. Максимальный эффект от приёма небиволола наблюдался через 1 месяц лечения потом уровень снижался, но оставался выше исходных значений. У пациентов, принимавших лозартан, пик секреции NO наблюдался к 6 месяцу терапии.

Интересна динамика уровня NO у пациентов, принимавших L-аргинин. Через месяц наблюдения прирост составил 197,5%. После отмены препарата, наблюдалось снижение продукции NO, не достигающее исходных значений.

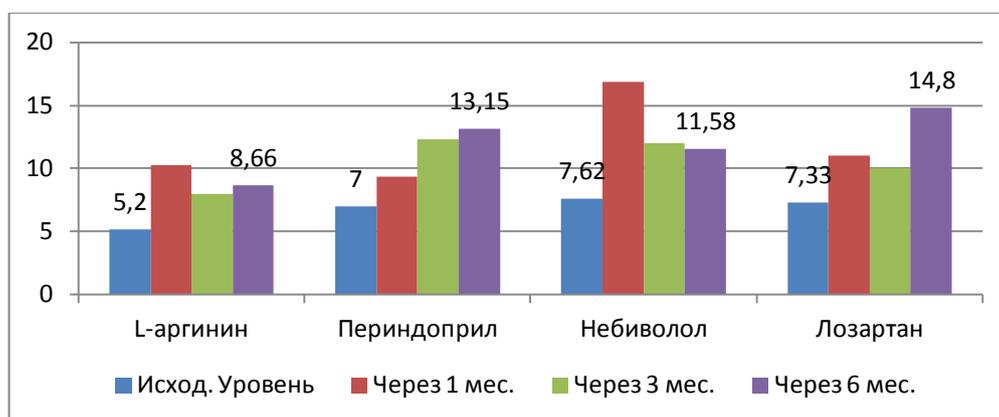


Рис. 12. Колебание уровня NO у пациентов разных групп (мкМ)

Анализируя уровень Э-1, на фоне приёма препаратов различных групп, выявлена общая для всех тенденция к снижению исследуемого показателя (рис. 25). У пациентов, принимавших L-аргинин, уровень Э-1 снижался и после отмены препарата. Учитывая схожий эффект и в динамике NO, можно говорить о пролонгированном действии L-аргинина.

Полученные результаты показали, что во всех группах к 6 месяцам наблюдения, за исключением L-аргинина, снижение уровня Э-1 наблюдалось до определенного уровня и составило 0,5-0,55 фмоль/мл.

Эндотелин-1 является мощным вазоконстриктором и то, что на фоне терапии препаратами исследования наблюдается его снижение, благотворно влияет на ФСЭ. Отмечено, что в физиологических концентрациях Э-1 вызывает релаксацию сосудов, а высоких спазм. Прием препаратов исследования приводит или, по крайней мере, приближает уровень Э-1 к физиологическому, что не только нивелирует его вазоконстрикторное действие, но и способствует расширению сосудов.

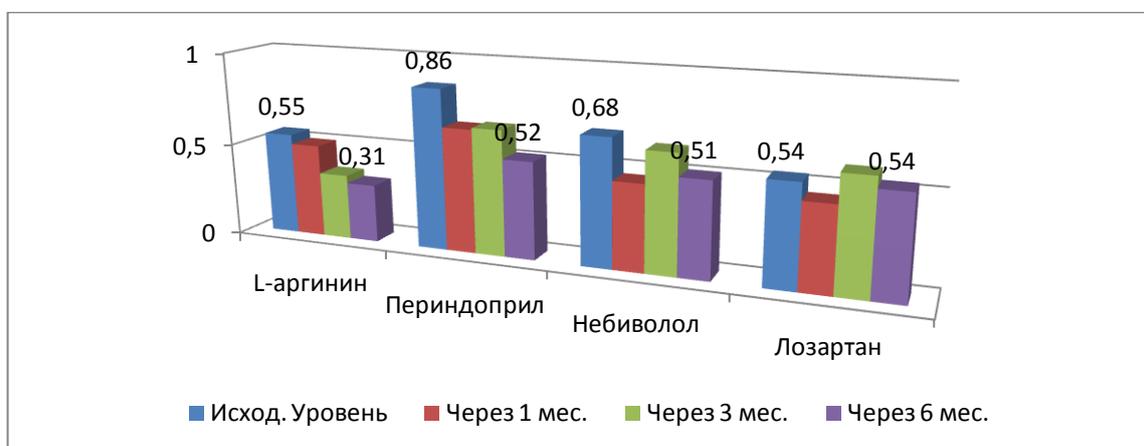


Рис. 13. Уровень Э-1 в течение периода наблюдения (фмоль/мл)

Изменение уровня СОД носит различный характер, отличающийся как исходным уровнем, так и трендом (рис. 14). Однако к 6 месяцу наблюдения во всех группах уровень исследуемого показателя становится примерно одинаковым, что говорит о нормализации ФСЭ.

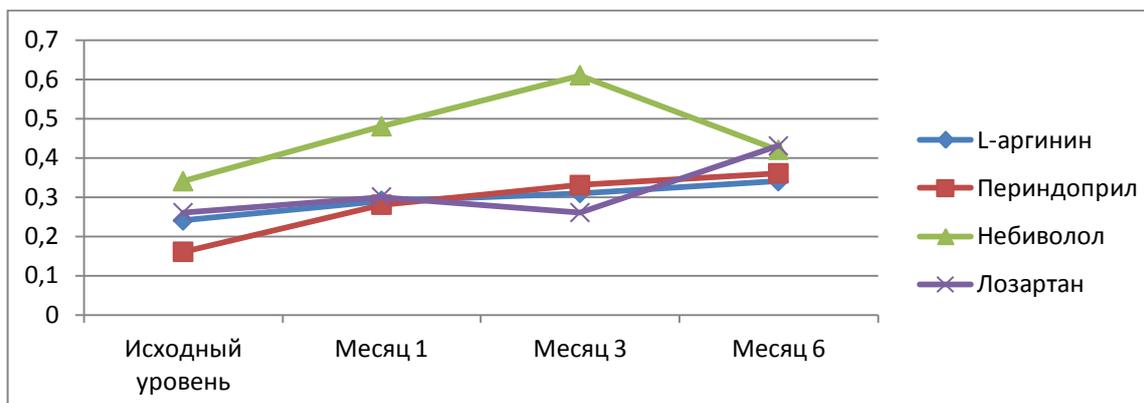


Рис. 14. Изменение значений СОД в исследуемых группах (Ед/мл)

Как известно, СОД является важным компонентом АОС, катализирует реакцию превращения супероксида в H_2O_2 . Оксид азота (II) и СОД конкурируют за супероксид-анион. При высокой активности СОД происходит её взаимодействие с супероксид-анионом и не образуется пероксинитрит, который образуется при взаимодействии NO и супероксид-аниона. При ингибировании активности СОД у пациентов с ОААНК весьма вероятно активное образование высокотоксичного для клеток пероксинитрита ($ONOO^-$). Активность СОД определяется уровнем компонентов ПОЛ.

Колебание ПОЛ (рис. 15) имеет такую же тенденцию, как и колебание СОД. А именно, к 6 месяцу наблюдения уровень ПОЛ во всех группах имел примерно одинаковое значение и отражает сформировавшееся на фоне эндотелиотропной терапии равновесие про- и антиоксидантных систем. Умеренная динамика компонентов ПОЛ снижает вероятность токсического влияния указанных процессов на клетку. Несмотря на рост процессов ПОЛ, их вероятный негативный эффект будет нивелироваться активностью компонентов АОС, таких как СОД и ГП.

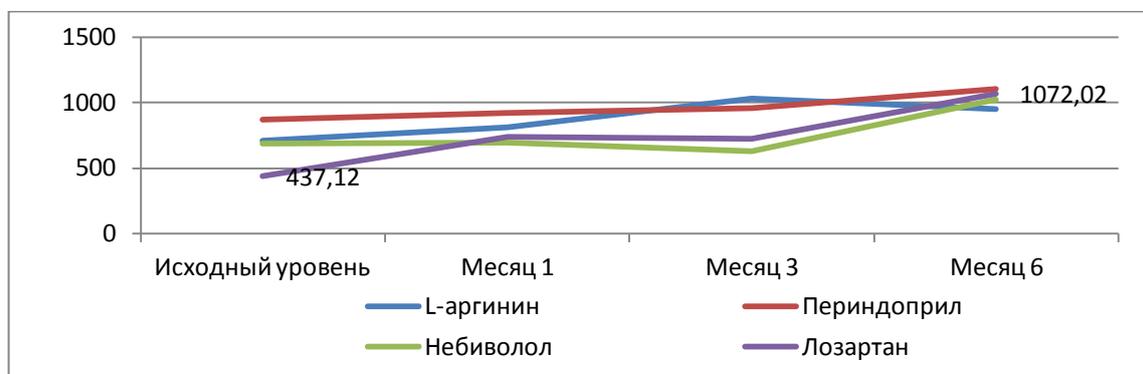


Рис. 15. Интегральная оценка активности компонентов ПОЛ (мкмоль/л)

Другим компонентом АОС динамика, которого изучалось в данном исследовании, является глутатионпероксидаза (рис. 16). Полученные результаты показали, что уровень ГП у пациентов с ОААНК достоверно выше, чем в группе здоровых добровольцев. Высокая концентрация ГП в сыворотке крови пациентов с ОААНК служит маркером активности АОС. ГП обезвреживает перекись водорода и супероксид-анион, которые разлагаются до воды и кислорода.

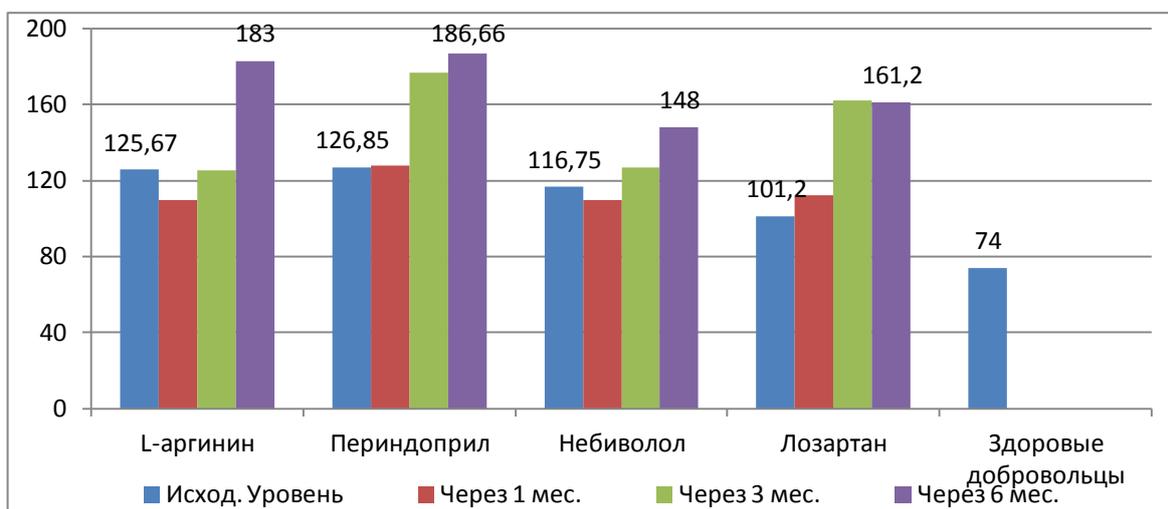


Рис. 16. Изменение активности ГП в исследуемых группах (нг/мл)

Значительное увеличение уровня ГП на фоне эндотелиотропной терапии можно считать прогностически благоприятным признаком эффективности проводимой терапии. Как и при оценке других показателей, в данном случае отмечается пролонгированное действие L-аргинина. Максимальный уровень ГП был отмечен в группе пациентов, принимавших периндоприл (186,66 нг/мл).

Динамика СРБ не имела статистически достоверного изменения за пределами физиологической нормы (до 10 г/л). Очевидно, данный маркер может иметь существенное значение у пациентов, хирургических групп.

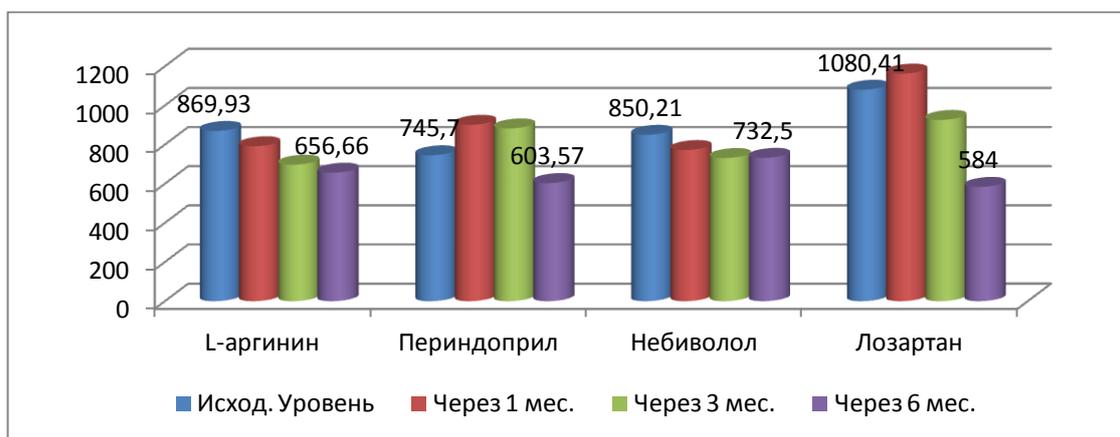


Рис. 17. Колебание уровня VCAM в различных группах ((нг/мл), $p < 0,05$)

Согласно полученным данным, эндотелиотропная терапия приводит к снижению уровня VCAM (рис. 17). Эта тенденция наблюдается во всех в группах, но наиболее выраженная динамика отмечена в группе лозартана.

В группах пациентов, принимавших препараты, действие которых опосредовано через влияние на ангиотензин II, отмечены схожие изменения. После операции уровень VCAM увеличивался, а затем существенно снижался. Выявленные изменения говорят об отсроченном эффекте препаратов, поэтому целесообразно в раннем послеоперационном периоде с целью профилактики ЭД назначение других препаратов или их комбинации.

У пациентов, принимавших L-аргинин, уровень VCAM снижался в течение всего периода наблюдения. Снижение уровня VCAM можно считать положительным эффектом терапии, направленной на коррекцию ФСЭ.

Динамика ICAM и ЛПИ носит статистически недостоверное изменение ($p > 0,05$).

При проведении тредмил-теста у пациентов всех групп выявлено статистически достоверное увеличение безболезненно проходимого расстояния в среднем на 25-30% к 3 месяцу наблюдения ($p < 0,05$), в дальнейшем показатели сохранились на прежнем уровне (рис. 18).

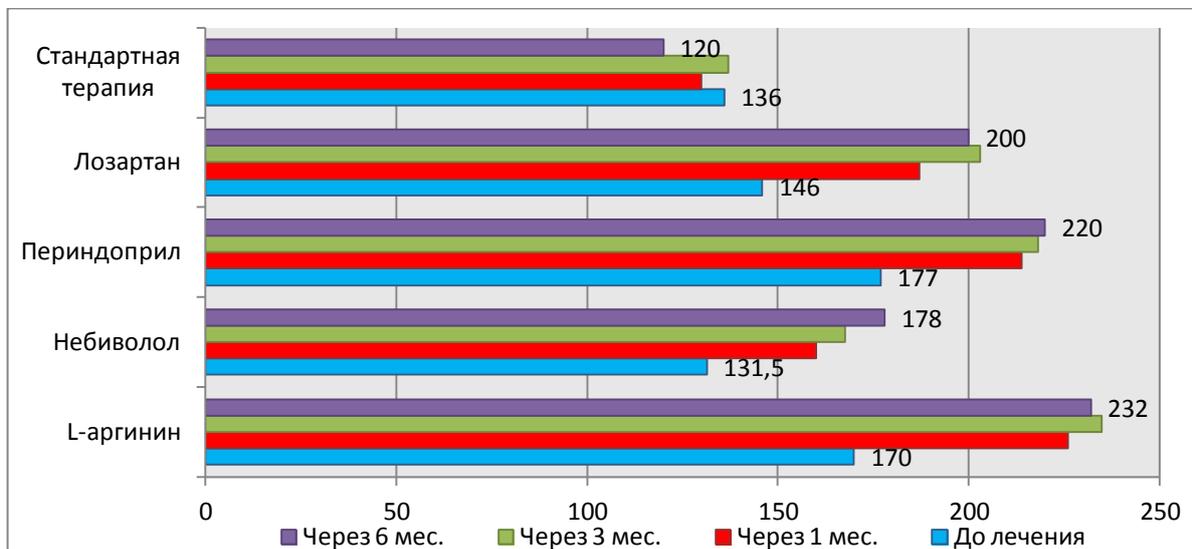


Рис. 18. Данные тредмил-теста у пациентов различных групп (м)

Наиболее выраженная динамика наблюдалась у пациентов, которые принимали L-аргинин. У пациентов, которые не принимали препаратов исследования не выявлено достоверного увеличения тредмил-теста.

Эффективность эндотелиотропной терапии в профилактике рестеноза зон реконструкции

В исследование включено 98 пациентов, которым выполнялись реконструктивные операции, и они были разделены на 4 группы в зависимости от препарата эндотелиотропной поддержки. Контрольную группу (n=47) составили пациенты, которым выполнялись реконструктивные операции, но они не получали препараты с эндотелиотропным действием (ретроспективный анализ). Распределение пациентов по группам представлено на рисунке 19.

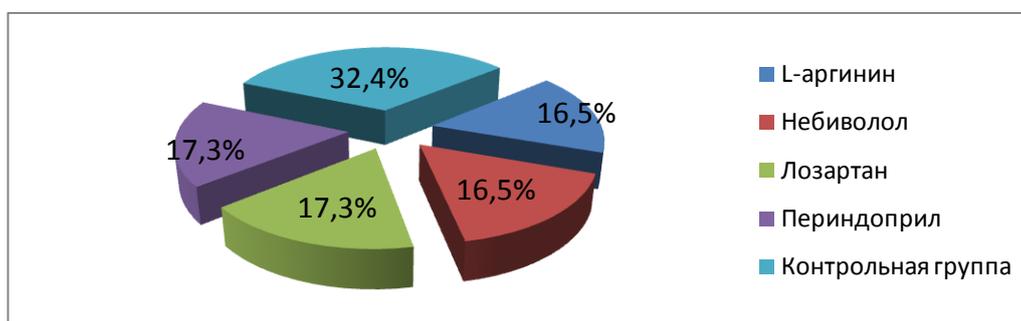


Рис. 19. Распределение пациентов хирургических групп (%)

Увеличение толщины комплекса интима-медиа по сравнению с исходным, расценивалось как прогрессирование атеросклеротического процесса. Значение толщины комплекса интима-медиа при выписке из стационара составило $1,4 \pm 0,1$ мм. При прогрессировании атеросклероза толщина указанных структур стенки артерии составила $1,9 \pm 0,2$ мм ($p < 0,05$).

Утолщение интимы в месте контакта стенки артерии и протеза интерпретировалось как гиперплазия неоинтимы ($2,8 \pm 0,3$ мм, $p < 0,05$).

Согласно полученным результатам, через 3 месяца после операции во всех группах все протезы функционируют. Но в группе ретроспективного анализа наблюдаются наиболее выраженные изменения (табл. 2). У 20 (42,5%) пациентов имелись УЗИ-признаки наличия гиперплазии неоинтимы, у 7 (14,9%) пациентов имелись признаки прогрессирования атеросклероза. В группах пациентов, получавших эндотелиотропную терапию, выявлены менее выраженные изменения в зоне сосудистого анастомоза.

В группе L-аргинина выявлено, что у 3 (12,5%) пациентов имеется гиперплазия неоинтимы в зоне анастомозов высотой до 2,0 мм. У 2 (8,3%) пациентов отмечено 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%. Клинических признаков рестеноза, таких как изменение ЛПИ или тредмил-теста, не выявлено. Наиболее часто изменения выявлялись в дистальном анастомозе (70% наблюдений).

Таблица 2

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 ($p < 0,05$)

Через 6 месяцев наблюдения пациентам было повторно произведено УЗДС зон анастомозов (табл. 3), определение ЛПИ, тредмил-теста.

Как видно из таблицы 3 и рисунков 20-21, 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. 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 ГБ и ИБС у пациентов с ОААНК (до 60%), что позволяет проводить

эндотелиотропную терапию в течение длительного периода времени без увеличения количества лекарственных препаратов, принимаемых пациентом.

Таблица 3

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 ($p < 0,05$)

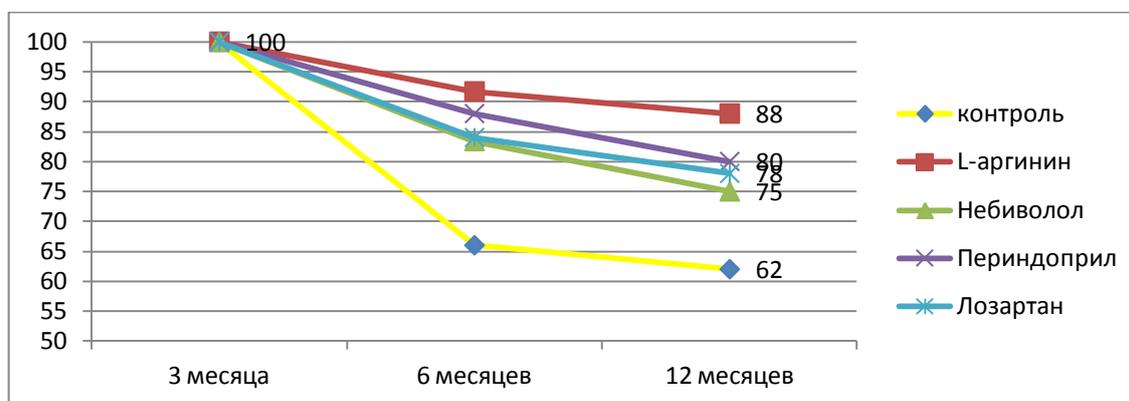


Рис. 20. Количество функционирующих протезов в различные сроки после операции (%)

В большинстве наблюдений первым клиническим симптомом рестеноза зоны реконструкции являлся тромбоз протеза. Уровень ЛПИ соответствовал послеоперационному уровню, уменьшения безболезненно проходимого расстояния по данным тредмил-теста не было. Как и при исследовании через 3 месяца после операции в 70% наблюдений в

дистальном анастомозе указанные явления были выражены значительно. Возможно, данный факт объясняется особенностями гемодинамики в зоне периферического анастомоза и состоянием периферического русла в развитии рестеноза зоны реконструкции.

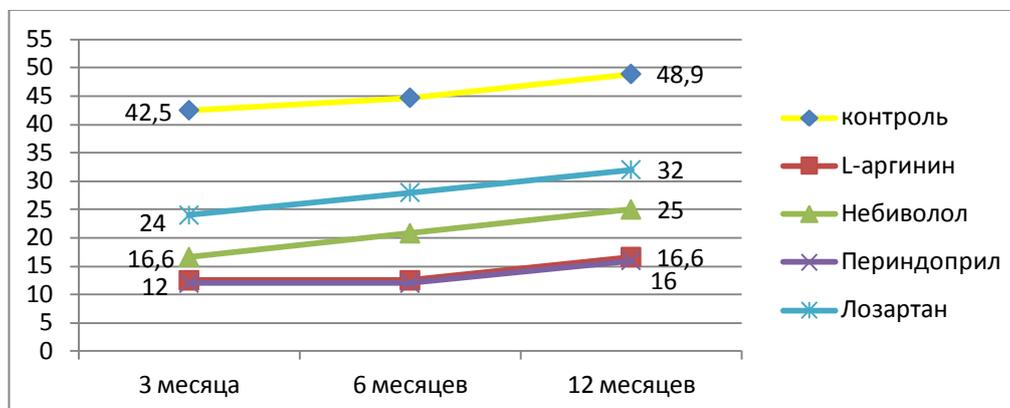


Рис. 21. Частота гиперплазии неоинтимы в различные сроки после операции (%)

По данным УЗДС частота прогрессирования атеросклероза 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, соответствует частоте гиперплазии неоинтимы. В группах пациентов с эндотелиотропной терапией частота тромбоза протеза значительно меньше (8,3-16%), чем в контрольной группе (34%).

Согласно полученным данным развитие рестеноза не влияло на колебание ЛПИ. Таким образом, можно говорить о «мнимом благополучии», так как при нормальном ЛПИ гиперплазия неоинтимы развивается и первым клиническим признаком рестеноза является тромбоз протеза.

При сравнении влияния проводимой терапии на ФСЭ выявлено, что на фоне эндотелиотропной терапии во всех группах отмечается увеличение секреции NO ($p < 0,05$) (рис. 22).

В группе L-аргинина через 1 месяц терапии уровень NO увеличился на 317,7% от исходного. В группе периндоприла увеличение секреции NO наблюдалось к 3 месяцу терапии, и данный уровень сохранялся до 6 месяцев.

В группе небиволола секреция NO постепенно возрастала и к 3 месяцу терапии достигала максимального уровня. В итоге уровень метаболитов

оксида азота (II) увеличился на 264,48% от исходного к 3 месяцу наблюдения.

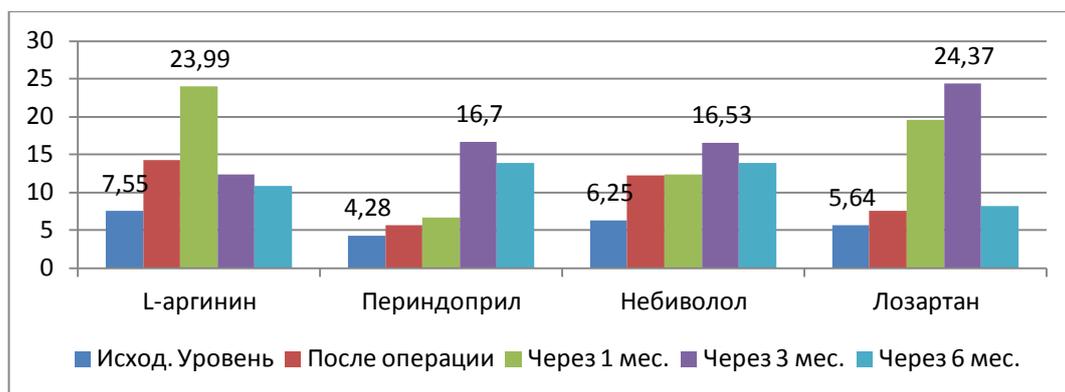


Рис. 22. Уровень NO в различные сроки после операции (мкМ)

У пациентов, принимавших лозартан уровень секреции NO значительно увеличился к 3 месяцу (432,1% от исходного), однако к 6 месяцу исследуемый показатель снизился до 145,74% от исходного.

Эндотелин-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 в сыворотке крови (рис. 23).

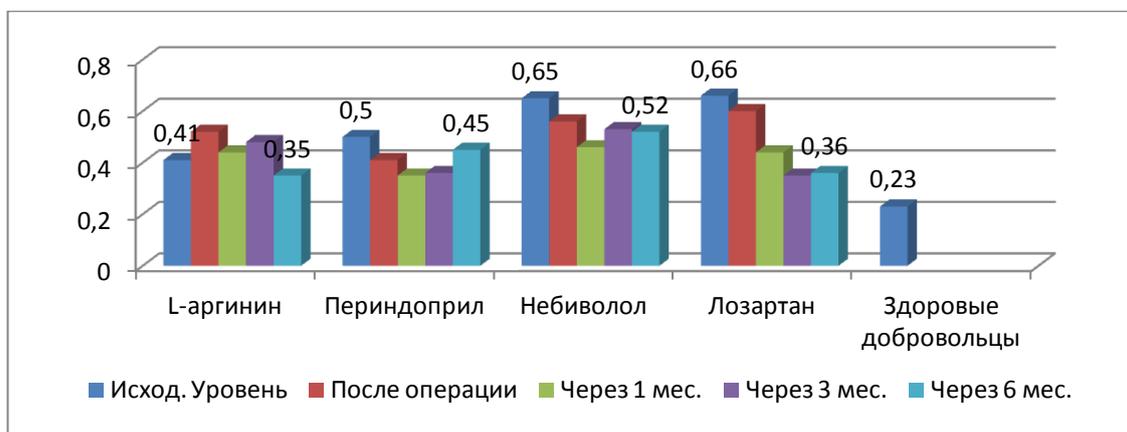


Рис. 23. Уровень Э-1 у пациентов в различные сроки после операции (фмоль/мл)

Анализируя полученные результаты можно отметить, что приём препаратов исследования приводит или, по крайней мере, приближает уровень Э-1 к физиологическому, что уменьшает его вазоконстрикторное действие и может способствовать дилатации артерий. Наиболее выраженное снижение уровня Э-1 наблюдалось в группе пациентов, принимавших лозартан (54,5% от исходного). Уровень

Э-1 $0,36 \pm 0,1$ фмоль/мл близок к уровню исследуемого показателя у здоровых добровольцев ($0,23 \pm 0,1$ фмоль/мл).

Уровень молекул адгезии был значительно выше, чем у здоровых добровольцев.

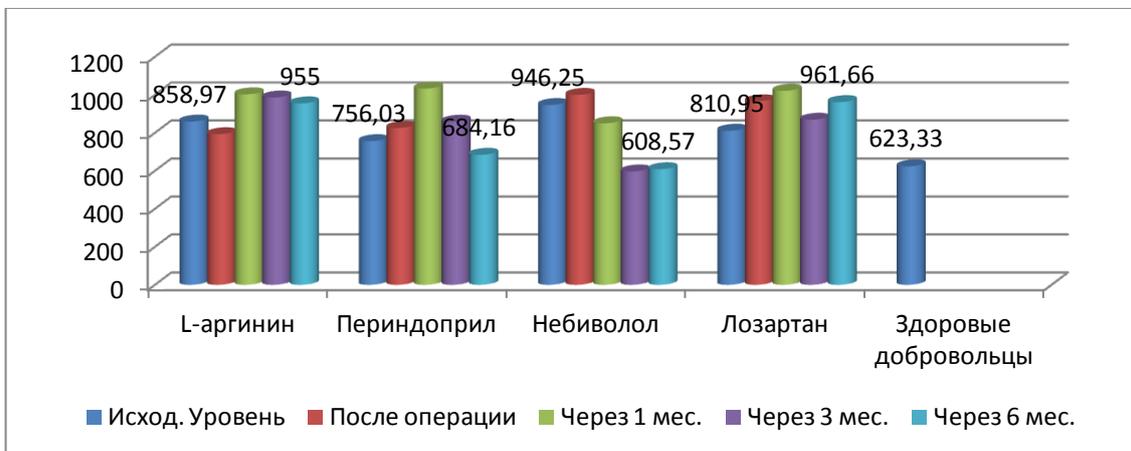


Рис. 24. Колебание уровня VCAM у пациентов различных групп (нг/мл)

Высокий уровень молекул адгезии является прогностически неблагоприятным признаком с позиции развития рестеноза зоны реконструкции. А снижение VCAM на фоне приёма небиволола является способом коррекции эндотелиальной дисфункции и профилактики гиперплазии интимы.

Колебание интегральной оценки системы перекисного окисления липидов носит направленный характер во всех группах (рис. 25).

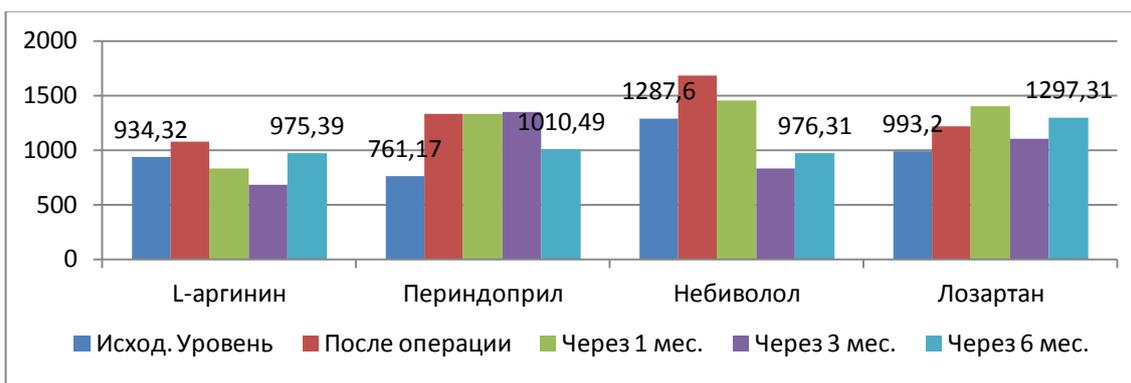


Рис. 25. Динамика уровня интегральной оценки ПОЛ (μмоль/л)

Выявлено, что оперативное вмешательство ведёт к увеличению активности ПОЛ, а приём препаратов исследования ведёт к снижению уровня продуктов ПОЛ, уменьшение их токсического действия на эндотелий, что благоприятно влияет на ФСЭ и течение атеросклероза.

В работе доказано, что наиболее эффективными препаратами в снижении уровня продуктов ПОЛ являются L-аргинин и небиволол (рис. 25).

Наиболее высокая активность СОД наблюдалась в группе периндоприла и небиволола (рис. 26). После операции уровень СОД снижался или оставался на прежнем уровне. Так как после операции наблюдается активация процессов ПОЛ, это говорит о нарушении баланса про- и антиоксидантных систем и усилению ЭД, негативном влиянии травмы стенки артерии.

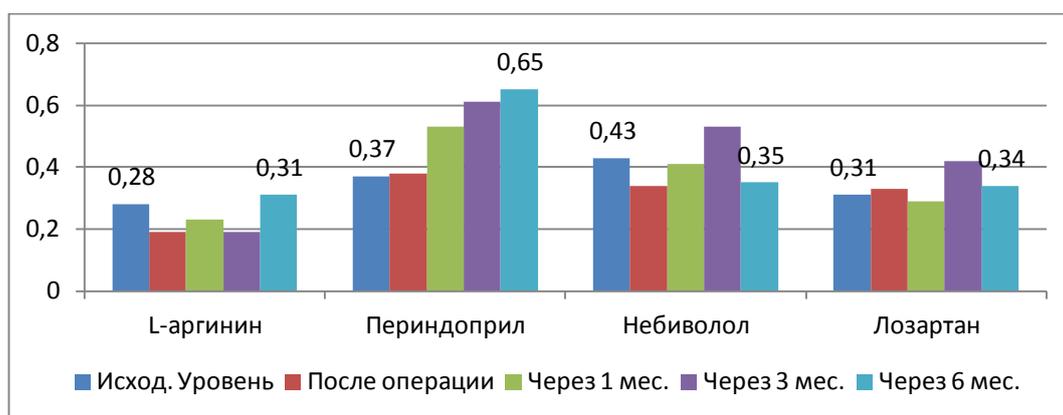


Рис. 26. Изменение уровня СОД у пациентов различных групп (Ед/мл)

Активность СОД может определяться уровнем компонентов системы перекисного окисления липидов. Как видно из полученных данных (рис. 25-26), векторы колебания ПОЛ и СОД имеют примерно схожее направление. Поэтому высокая активность СОД при высоком уровне NO является прогностически благоприятным влиянием на ФСЭ и способствует коррекции ЭД. Хотя при гипопродукции NO высокий уровень СОД является признаком активности ПОЛ и гиперплазии неоинтимы. Данный факт подтверждает, что ФСЭ – сложный и многогранный механизм взаимного влияния различных его компонентов.

Уровень ГП наиболее активно увеличивался на фоне приёма периндоприла и лозартана, увеличение составило 215,67% и 120,12%, соответственно (рис. 27).

Полученные результаты говорят о высокой эффективности исследуемых препаратов в профилактике рестеноза зоны реконструкции, гиперплазии неоинтимы и коррекции ФСЭ.

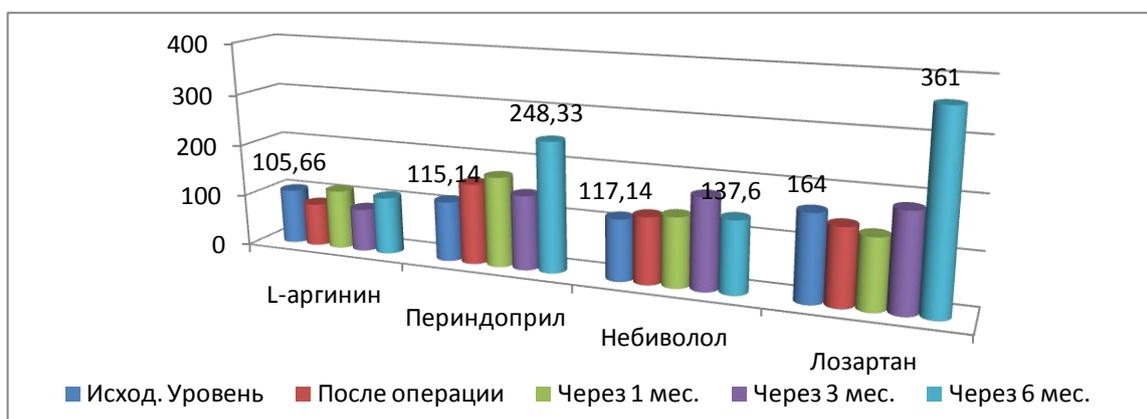


Рис. 27. Колебание уровня ГП у пациентов различных групп (нг/мл)

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

Особенности морфологической картины зоны реконструкции в различные сроки после операции

Гиперпролиферация гладкомышечных клеток, ведущая к гиперплазии неоинтимы обусловлена не только нарушением секреторной активности эндотелия, но и воспалительной реакцией, которая наблюдается в месте контакта стенки артерии и протеза. Гиперплазия неоинтимы развивается в месте контакта стенки сосуда и синтетического материала.

В данной работе мы сравнили особенности морфологической картины в зоне сосудистого анастомоза в различные сроки после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей (от 1 до 24 месяцев).

В материале, полученном через 1 месяц после операции, наблюдались следующие изменения. В адвентиции и средней оболочке поля активного воспаления, в большинстве наблюдений воспаление имеет характер продуктивного (рис. 28). В средней оболочке определяются кровоизлияния между эластическими волокнами и гладкими миоцитами, умеренно выраженное воспаление продуктивного характера. Интима утолщена, лишена эндотелия, базальная мембрана отсутствует, внутренняя эластическая мембрана утолщена, неправильной формы (рис. 29). К

поверхности интимы прилежат рыхлые массы фибрина.

Через 3 месяца после реконструктивной операции изменения носят следующий характер. В адвентиции резко полнокровные и местами расширенные сосуды с периваскулярной воспалительной, преимущественно лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрацией. Средняя оболочка умеренно инфильтрирована клетками лимфоидно-макрофагального ряда, разволокнение и участки деструкции эластической мембраны, плазморрагия (рис. 30). Интима гиперплазирована, поверхность во многом лишена эндотелиальной выстилки, там определяются массы фибрина с имбибицией последнего эритроцитами. В некоторых местах отмечается четкое разделение между интимой и средней оболочкой, с умеренной воспалительной инфильтрацией (рис. 31).

Через 6 месяцев от момента протезирования в стенке артерии происходят следующие изменения. В адвентиции умеренно выраженное продуктивное воспаление, располагающееся преимущественно в области прикрепления протеза. Средняя оболочка истончена, определяется деструкция эластической мембраны, местами очаги эластофиброза, склероза. Интима гиперплазирована. В большинстве неоинтимы лишена эндотелиальной выстилки, к поверхности интимы, обращенной в просвет сосуда, прилежат фибриновые массы. Внутренняя эластическая мембрана с деструкцией, утолщением. Под эластической мембраной очаги эластодеструкции и плазморрагии (рис. 32). Порой на гиперплазированной интиме имеются и сформированные тромботические массы. На границе между средней оболочкой и интимой, умеренно выраженная воспалительная инфильтрация.

Через 24 месяца после операции в зоне анастомоза отмечаются следующие изменения. В адвентиции очаговая и очагово-диффузная инфильтрация полиморфноклеточным экссудатом. Средняя оболочка артерии утолщена, по всем полям инфильтрирована макрофагально-лимфоцитарным экссудатом. Волокна средней оболочки разрыхлены,

разнонаправлены. Граница между средней оболочкой и гиперплазированной интимой отчетлива, местами имеется отрыв интимы от средней оболочки за счет глубоких дистрофических изменений средней оболочки (рис. 33). Неонтима гиперплазирована, неравномерно утолщена, частично лишена эндотелиального покрова, с формированием тромботических масс в этих местах. Граница между гиперплазированной интимой и средней оболочкой четкая, местами с умеренной воспалительной инфильтрацией (рис. 34).

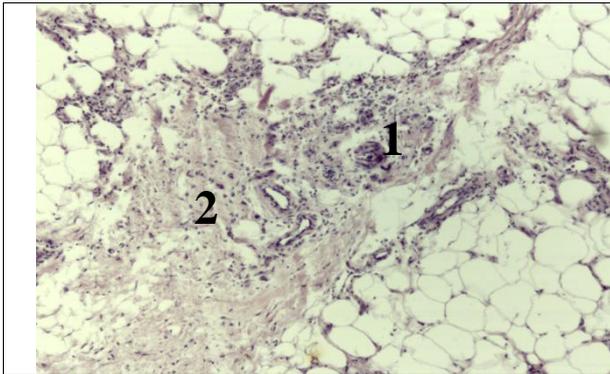


Рис. 27. Продуктивное воспаление (1) и фиброз периваскулярной клетчатки (2). Окраска гематоксилином и эозином; x 100

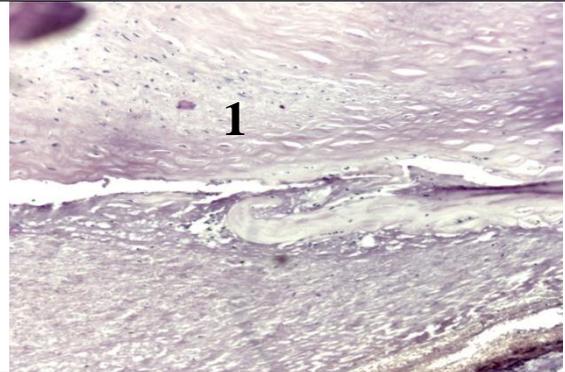


Рис. 28. Гиперплазированная интима с дегенеративно-дистрофическими изменениями (1). Окраска гематоксилином и эозином; x 100

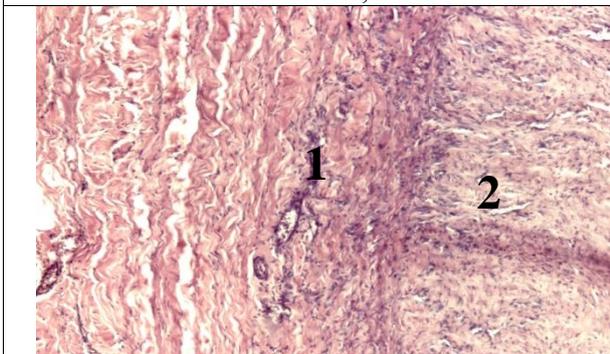


Рис. 29. Продуктивная реакция (1), переходящая в среднюю оболочку сосуда и адвентицию (2). Окраска гематоксилином и эозином; x 100

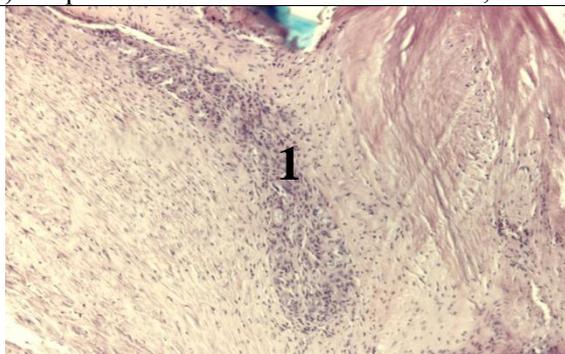


Рис. 30. Межуточное воспаление продуктивного характера в средней оболочке сосуда (1). Окраска гематоксилином и эозином; x 100

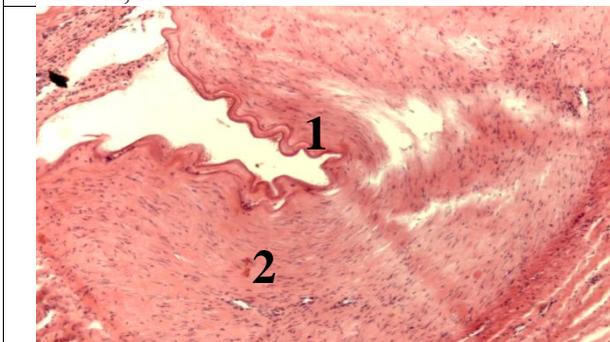


Рис. 31. Внутренняя эластическая мембрана с деструкцией, утолщением (1), эластодеструкция (2) и плазморрагия. Окраска гематоксилином и эозином; x 100

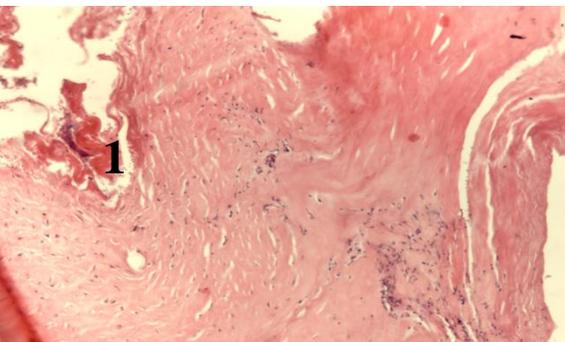
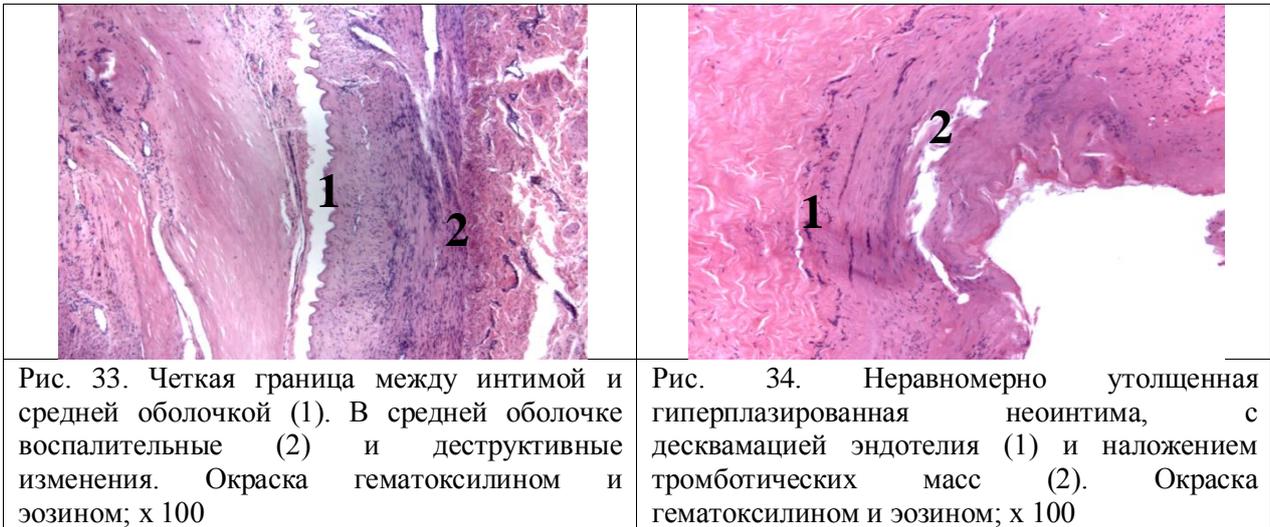


Рис. 32. Очаги деструкции и формирование соединительнотканых концентрических структур в неоинтиме (1). Окраска гематоксилином и эозином; x 100



Подводя итог описанным изменениям, можно сказать, что на поздних сроках (2 года) воспалительные изменения сохраняются, происходит хронизация процесса.

Даже через 6 месяцев после реконструктивной операции в адвентиции прослеживается продуктивное воспаление, которое может поддерживать гиперплазию интимы. В месте контакта стенки артерии и протеза имеется более выраженная продуктивная реакция. Поэтому наблюдаются и характерные изменения в средней оболочке (истончение, деструкция эластической мембраны). Тот факт, что на гиперплазированной интиме имеются сформированные тромботические массы, говорит о том, что гиперплазия приводит к нарушению гемодинамики в зоне анастомоза и развитию тромбоза протеза.

Необходимо отметить, что нами не выявлено специфических изменений в разных группах исследования, включая контрольную. Интенсивность изменений также была схожей во всех группах и соответствовала изменениям, характерным для срока наблюдения. Это указывает на однотипность формирования неоинтимы у пациентов разных групп.

Эндотелиальный резерв как причина различной эффективности эндотелиотропной терапии у пациентов с ОААНК

В ходе нашей работы мы встречали наблюдения различной эффективности эндотелиотропной терапии у пациентов с различными стадиями ОААНК. Исследуемую группу составили 46 пациентов, которые были разделены на 2 группы в зависимости от стадии заболевания по Фонтейну-Покровскому: 16 пациентов со IIa стадией заболевания (1 группа) и 30 пациентов со IIb стадией заболевания (2 группа). Контрольная группа составили 11 пациентов со IIa стадией (3 группа), 49 пациентов - IIb стадией (4 группа) заболевания. Все группы пациентов были сопоставимы между собой и могли быть подвергнуты статистическому сравнению.

В качестве эндотелиотропной терапии пациенты 1 и 2 групп получали L-аргинин в дозе по 500мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца.

В ходе исследования были получены следующие результаты. Концентрация оксида азота (NO) в сыворотке крови до начала терапии не имела достоверных различий и составляла: $5,9 \pm 0,61$ мкМ в первой группе, $6,9 \pm 0,76$ мкМ во второй группе, $7,05 \pm 1,19$ мкМ в 3 группе, $6,57 \pm 1,29$ мкМ в 4 группе. Исходный уровень NO в исследуемых группах не имел достоверных различий.

Через месяц лечения уровень NO составил: $42,85 \pm 1,6$ мкМ в 1 группе, $25,1 \pm 1,09$ мкМ во 2 группе, $7,09 \pm 1,25$ мкМ в 3 группе, $6,24 \pm 1,32$ мкМ в 4 группе.

Таким образом, через месяц лечения в опытных группах (группы 1 и 2) уровень NO вырос, а в контрольных группах (группы 3 и 4) практически не изменился. Данный факт подтверждает эндотелиотропное действие L-аргинина и отсутствие данного эффекта у общепринятой терапии.

Для оценки влияния эндотелиотропной терапии на уровень секреции оксида азота в зависимости от стадии заболевания у пациентов с ОААНК сравним уровень NO у пациентов 1 и 2 групп до и после лечения (рис. 35).

Как видно из диаграммы (рис. 35), прирост показателей уровня оксида азота (NO) существенный и достоверный. То есть пациенты со IIa стадией

заболевания по Фонтейну-Покровскому имеют более выраженный ответ на эндотелиотропную терапию, чем пациенты со IIб стадией заболевания.

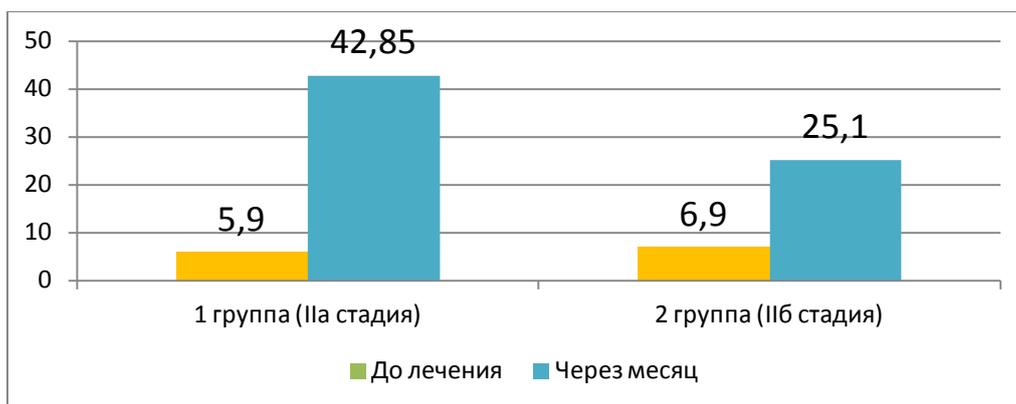


Рис. 35. Сравнение уровня NO (мкМ) до лечения и через месяц ($p \leq 0,05$)

Учитывая различный ответ эндотелия на стимуляцию выработки оксида азота (II) в зависимости от стадии заболевания можно предположить, что с повышением стадии заболевания секреторные возможности эндотелия по выработке NO снижаются. Исходя из полученных данных нами обосновано понятие эндотелиального резерва.

Эндотелиальный резерв – способность эндотелия в ответ на стимулирующие факторы, повышать выработку оксида азота (II).

Влияние генетического статуса на частоту рестеноза и эффективность эндотелиотропной терапии у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

Значение эндотелиальной дисфункции как критерия стратификации риска ОААНК широко обсуждается. Важным является оценка влияния генетических предпосылок на развитие эндотелиальной дисфункции.

В ходе данной работы мы оценили частоту мутаций по актуальному перечню генов и их влияние на частоту рестеноза зоны реконструкции и эффективность эндотелиотропной терапии.

Обследовано 80 пациентов (по 10 из всех групп исследования) с ОААНК. Пациенты были разделены на 2 группы по 40 пациентов. Первую группу составили пациенты, которые получали консервативную терапию. Вторую группу составили пациенты, которым проводились

реконструктивные операции. Контрольную группу составили 6 здоровых добровольцев.

Одним из основных генов, мутации которого играют важную роль в развитии ЭД, гиперплазии интимы и прогрессировании атеросклероза, является ген NO-синтазы 3 типа. В нашем исследовании 65% пациентов первой группы, 57,5% пациентов второй группы были NTZ по eNOS. В контрольной группе NTZ не было. Количество мутаций по исследуемому гену во всех группах было сопоставимо: 25% в первой группе, 30% во второй и 33,4% в контрольной группах.

Выявлено, что концентрация метаболитов NO, по сравнению с NTZ, у гетерозигот и MTZ была меньше на 20-25% в независимости от группы исследования. Уровень секреции оксида азота (II) у пациентов с мутациями был снижен и составлял 3,45 мкМ - 4,01 мкМ. Повышения секреции оксида азота (II) на фоне эндотелиотропной терапии у пациентов с мутациями по eNOS не выявлено, а в случаях NTZ она была резко снижена. Также у данных пациентов наблюдалось выраженное атеросклеротическое поражение сосудов, склонность к прогрессированию заболевания, а у пациентов, которым выполнялись реконструктивные операции, наблюдался рестеноз зоны реконструкции, что снижало эффективность оперативного пособия.

Результаты лечения пациентов с мутацией eNOS намного уступают результатам пациентов нормозиготным по указанному гену.

Как показал анализ, количество пациентов NTZ по MTHFR больных выше, чем в контрольной группе. Указанный ген участвует в метаболизме фолиевой кислоты, нарушение обмена которой приводит к гипергомоцистеинемии, которая является фактором риска атеросклеротического поражения сосудов. Мутации по MTHFR встречались в контрольной группе – 16,6%, группе I -12,5%, группе II – 12,5%.

Нами не выявлено, корреляционной связи между генетическим статусом по MTHFR и отдаленными результатами течения атеросклероза в различных группах исследования, однако у некоторых пациентов NTZ и

MTZ по метилентетрагидрофолатредуктазе наблюдалась снижение эффекта эндотелиотропной терапии и склонность к прогрессированию атеросклероза, рестенозу зоны реконструкции оперированных больных.

Анализ полиморфизма генов по JAK II выявил схожие во всех группах сочетания: мутаций по данному гену не встречалось во всех группах, у большинства пациентов наблюдалась нормозиготность по данному гену. Количество гетерозигот по JAK II 10% и 12,5% в первой и второй группах, соответственно. В контрольной группе все исследуемые нормозиготны по исследуемому гену. Гетерозиготность по JAK II может привести к нарушению процесса роста и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов, что может привести к развитию гиперплазии интимы и рестенозу зоны реконструкции. Отсутствие NTZ в группе здоровых добровольцев, может говорить о значимости полиморфизма генов по JAK II в развитии и течении атеросклероза, особенно в сочетании с полиморфизмом по другим изучаемым генам.

Учитывая полученные данные с целью оценки влияния генетического статуса на развитие гиперплазии неоинтимы всем пациентам, у которых при УЗДС выявлены признаки рестеноза проводилось исследование на определение мутаций актуальных генов (табл. 4).

Как видно из таблицы 4, во всех случаях гиперплазии неоинтимы или прогрессирования атеросклероза имелись те или иные генетические предпосылки развития этих осложнений. И чем больше выявлялось мутаций в генотипе пациентов, тем более значительный рестеноз наблюдался у пациентов или «злокачественное» течение атеросклеротического процесса.

Таким образом, можно сделать вывод, что полиморфизм по изучаемым генам играет важную роль в прогрессировании атеросклероза, развитии гиперплазии неоинтимы и рестеноза зоны реконструкции. Наличие мутаций по eNOS существенно снижает эффективность эндотелиотропной терапии. Полиморфизм по MTHFR может привести к развитию гипергомоцистеинемии и неблагоприятному течению атеросклероза.

Сочетание гетерозиготности по AGTR1 и JAK II создают благоприятные условия для развития дисфункции эндотелия.

Поэтому состояние генетического статуса должно учитываться при подборе вариантов эндотелиотропной терапии.

Таблица 4

Полиморфизм генов у пациентов различных групп, у которых выявлены признаки гиперплазии неоинтимы или прогрессирования атеросклероза

Группа исследования		Группа L-аргинина (n=24)	Группа периндоприла (n=25)	Группа небиволола (n=24)	Группа лозартана (n=25)
Гиперплазия неоинтимы (кол-во наблюдений)		3	3	5	7
Выявленный полиморфизм	NOS 3	MTZ-2	MTZ-1 HTZ-2	MTZ-2 HTZ-3	MTZ-1 HTZ-2
	MTHFR	MTZ-1 HTZ-1	MTZ-1 HTZ-1	MTZ-1 HTZ-1	MTZ-1 HTZ-2
	AGTR1	-	HTZ-1	HTZ-2	MTZ-2 HTZ-3
	JAK II	-	HTZ-1	HTZ-1	HTZ-2
Прогрессирование атеросклероза (кол-во наблюдений)		2	6	7	7
Выявленный полиморфизм	NOS 3	HTZ-1	MTZ-2 HTZ-3	MTZ-2 HTZ-3	MTZ-1 HTZ-1
	MTHFR	MTZ-1 HTZ-1	MTZ-1 HTZ-3	MTZ-3 HTZ-2	MTZ-1 HTZ-3
	AGTR1	HTZ-1	HTZ-2	MTZ-1 HTZ-2	MTZ-1 HTZ-3
	JAK II	-	HTZ-1	HTZ-1	HTZ-1

Алгоритм профилактики рестеноза зоны реконструкции и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с ОААНК

На основании полученных в ходе исследования данных нами был сформулирован алгоритм профилактики рестеноза зоны реконструкции и коррекции ЭД у пациентов с ОААНК (рис. 36). Согласно данному алгоритму всем пациентам с ОААНК с целью коррекции ЭД рекомендуется назначение препаратов, обладающих эндотелиотропными свойствами. Выбор препарата эндотелиотропной поддержки зависит от наличия или

отсутствия сопутствующей патологии. Пациентам, которые не имеют манифестирующей сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, рекомендуется приём L-аргинина в дозе по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца.

У пациентов с ИБС и ГБ препаратом выбора служит небиволол. У пациентов, страдающих гипертонической болезнью, возможен приём периндоприла или лозартана, доза препаратов зависит от выраженности ГБ.

С целью оценки эффективности проводимой терапии каждые 3 месяца необходимо проводить УЗДС зон анастомозов и определение ЛПИ, тредмил-тест. При наличии признаков рестеноза и/или снижения показателей ангиологического статуса рекомендуется проводить определение уровня биохимических маркеров ЭД и оценку генетического статуса по перечню актуальных генов, ответственных за развитие ЭД.

Указанные мероприятия (контроль генетического и биохимического статуса) целесообразно проводить и до начала лечения всем пациентам с ОААНК. По результатам обследования необходимо проводить коррекцию эндотелиотропной терапии.

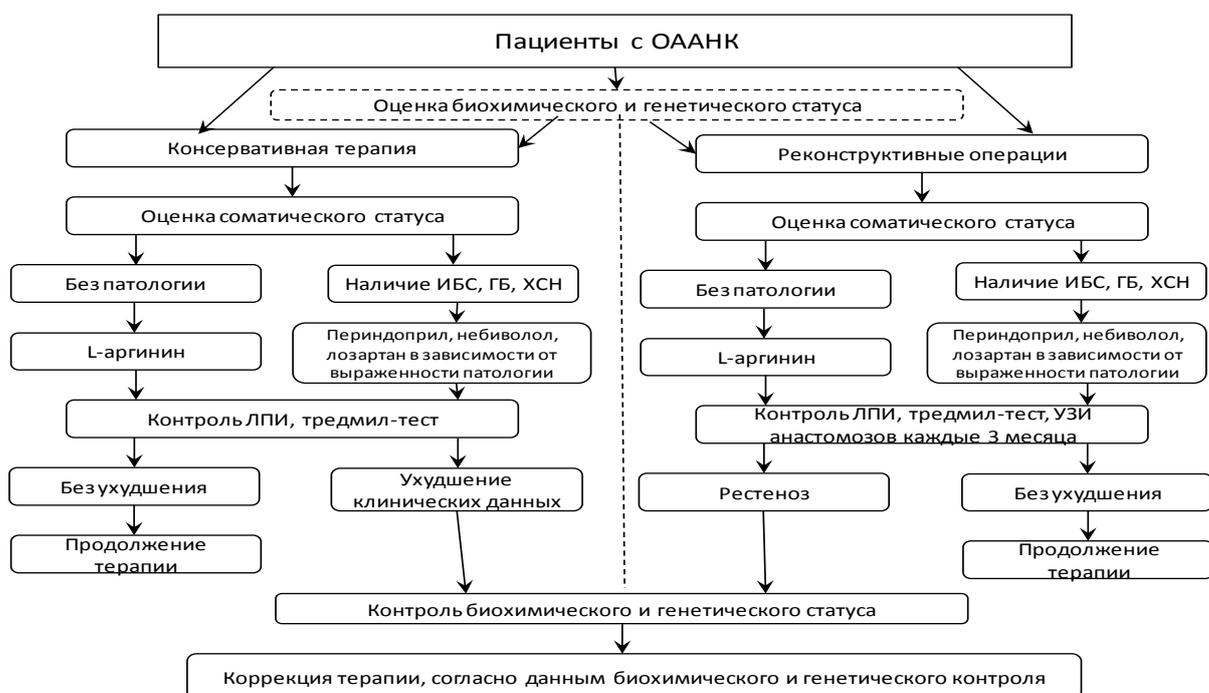


Рис. 36. Алгоритм профилактики рестеноза зоны реконструкции и коррекции ЭД у пациентов с ОААНК

ВЫВОДЫ

1. Определен перечень биохимических маркеров, уровень которых отражает функциональное состояние эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и имеет статистическое отличие от уровня здоровых добровольцев. Выявлено, что для эндотелиальной дисфункции характерны: низкий уровень оксида азота (II) и глутатионпероксидазы; высокий уровень эндотелина-1, компонентов перекисного окисления липидов, сосудистой молекулы адгезии.
2. Установлено, что основные изменения в стенке магистральных артерий, связанные с утолщением, изменением объёма клеток, развиваются именно в интиме сосуда. Выявлены статистически достоверные отличия в толщине неоинтимы при различных способах моделирования эндотелиальной дисфункции. Наиболее выражена гиперплазия интимы в зоне реконструкции при экспериментальной L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции.
3. Доказано, что исследуемые препараты обладают эндотелиотропными свойствами, проявляющимися в увеличении секреции оксида азота (II), глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, снижении уровня эндотелина-1, сосудистой молекулы адгезии, компонентов перекисного окисления липидов.
4. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности исследуемых препаратов в профилактике рестеноза зоны реконструкции и гиперплазии неоинтимы. Доказано, что частота гиперплазии неоинтимы на фоне эндотелиотропной терапии составляет от 12,5% до 28%, а в контрольной группе 44,7%. Наиболее эффективным препаратом в профилактике рестеноза является L-аргинин.
5. В ходе исследования выявлено, что пациенты с IIa стадией заболевания по Фонтейну-Покровскому имеют более выраженный ответ на эндотелиотропную терапию, чем пациенты с IIб стадией заболевания. На поздних стадиях заболевания (III, IV стадии) ответная реакция на

эндотелиотропную стимуляцию может быть резко снижена или утрачена вовсе. Обосновано понятие эндотелиального резерва, которое заключается в способности эндотелия в ответ на стимулирующие факторы, повышать выработку оксида азота (II).

6. Разработанный алгоритм эндотелиотропной терапии у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при хирургическом и консервативном лечении позволяет снизить частоту рестеноза зоны анастомозов и улучшить результаты лечения ОААНК.
7. Доказано, что полиморфизм по изучаемым генам играет важную роль в прогрессировании атеросклероза, развитии гиперплазии неоинтимы и рестеноза зоны реконструкции. Наличие мутаций по eNOS существенно снижает эффективность эндотелиотропной терапии. Полиморфизм по MTHFR может привести к развитию гипергомоцистеинемии и неблагоприятному течению атеросклероза. Сочетание гетерозиготности по AGTR1 и JAK II создает благоприятные условия для развития дисфункции эндотелия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные результаты показали, что у пациентов с ОААНК имеет место выраженная эндотелиальная дисфункция, а оперативное вмешательство усугубляет это состояние. Поэтому пациентам с ОААНК рекомендуется проводить коррекцию эндотелиальной дисфункции с целью профилактики гиперплазии неоинтимы.
2. Представленные данные позволяют прогнозировать развитие гиперплазии интимы *in vivo* путём анализа представленных показателей в крови лабораторных животных и определения тенденции биохимических изменений в соответствии с корреляционной зависимостью. В случае высокого уровня метаболитов NO развитие утолщения интимы менее выражено, при низком уровне метаболитов NO – развивается гиперплазия неоинтимы. Чем выше активность СОД и уровень продуктов перекисного окисления липидов, тем активнее развивается гиперплазия неоинтимы.

3. У пациентов с преобладанием кардиальной патологии, хронической сердечной недостаточности и гипертонической болезни препаратами выбора служат небиволол, периндоприл или лозартан в зависимости от выраженности гипертонической болезни.
4. Пациентам, которые не имеют манифестирующей сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, препаратом выбора является L-аргинин в дозе по 500 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца.
5. Учитывая различный эндотелиальный резерв в зависимости от стадии заболевания, эндотелиотропную терапию у пациентов с ОААНК рекомендовано проводить сразу после диагностирования заболевания.
6. В ходе исследования выявлено, что первым клиническим признаком рестеноза является тромбоз протеза, изменения ЛПИ или тредмил-теста отсутствуют. Поэтому с целью контроля проходимости сосудистых анастомозов, оценки эффективности эндотелиотропной терапии всем пациентам после реконструктивных операций показано ультразвуковое дуплексное сканирование через каждые 3 месяца после операции.
7. Учитывая влияние полиморфизма генов на эффективность эндотелиотропной терапии, диагностика генетического статуса пациента нуждается во внедрении в ежедневную практику и может быть рекомендована абсолютно всем больным ОААНК.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ.

I. В изданиях, рекомендованных ВАК.

1. Сучков И.А. Причины вторичных ампутаций у больных с хронической критической ишемией нижних конечностей после реконструктивных операций / П.Г.Швальб, Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, С.В.Баранов // «Новости хирургии», Том 18, №1, 2010.С.41-45.
2. Сучков И.А. Влияние перемежающейся пневмокомпрессии на выработку оксида азота как основного маркера эндотелиальной дисфункции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / П.Г.Швальб, Р.Е.Калинин, А.С.Пшенников, И.А.Сучков // «Новости хирургии», Том 19, №3, 2011. С. 77-81.
3. Сучков И.А. Динамика некоторых биохимических показателей у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в различные сроки после реконструктивных операций / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.А.Никифоров,

А.С.Пшенников // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова, Рязань, 2012 №1, С.41-44.

4. Сучков И.А. Ультразвуковое дуплексное сканирование в оценке отдаленных результатов реконструктивных операций при облитерирующим атеросклерозе артерий нижних конечностей / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, Г.А.Пучкова // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова, Рязань, 2012 №2, С.195-200.

5. Сучков И.А. Причины неудовлетворительных результатов реконструктивных операций при облитерирующим атеросклерозе артерий нижних конечностей / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков // Образование. Наука. Научные кадры. №4, 2011. С. 323-327.

6. Сучков И.А. Генетический статус пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников, А.А.Никифоров // Новости хирургии Том 20, №1, 2012. С.42-45.

7. Сучков И.А. К вопросу об эндотелиальном резерве у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова, Том 7, №2, 2012, С. 14-17.

8. Сучков И.А. Влияние полиморфизма генов на эффективность эндотелиотропной терапии (клинические наблюдения) / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников, А.А.Никифоров // Врач-аспирант №1.2 (50), 2012. С.318-325.

9. Сучков И.А. Способы моделирования эндотелиальной дисфункции в эксперименте на животных / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, М.В.Мнихович, А.С.Пшенников, А.А.Герасимов // «Вестник экспериментальной и клинической хирургии», Том V, №3, 2012. С.557-561.

10. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции с помощью препарата периндоприл у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, // Вестник северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург. Т. 4, №4, 2012. С.59-65.

11. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы) / И.А.Сучков // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова, Рязань, 2012 №4, С.151-157.

12. Сучков И.А. Особенности морфологической картины в зоне сосудистого анастомоза в различные сроки после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, М.В.Мнихович, Л.В.Кактурский, А.В.Левитин, С.А.Исаков // «Морфологические ведомости» №1, 2013, С. 21-27.

13. Сучков И.А. Лекарственная профилактика рестеноза после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников, А.А.Слепнев // Медицинский вестник Северного Кавказа, Ставрополь, 2013. Том 8. №1. С.33-35.

14. Сучков И.А. Медикаментозная коррекция функционального состояния эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников, А.А.Никифоров // Казанский медицинский журнал, Том 94, №2, 2013. С.181-185.

15. Сучков И.А. Эффективность L-аргинина в лечении атеросклероза артерий нижних конечностей и профилактике рестеноза зоны реконструкции / Р.Е.Калинин,

И.А.Сучков, А.С.Пшенников, А.А.Слепнев // Вестник Ивановской медицинской академии, Том 18, №2, 2013 С.18-21.

16. Сучков И.А. Биохимическая и морфологическая оценка функционального состояния эндотелия при реконструктивных операциях на брюшной аорте в эксперименте на животных / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, М.В.Мнихович, А.С.Пшенников, А.А.Герасимов // Ангиология и сосудистая хирургия, №3, 2013. С. 30-35.

17. Сучков И.А. Эндотелиотропная терапия как способ профилактики рестеноза зоны реконструкции и коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / И.А.Сучков, Р.Е.Калинин // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия, №5, 2013 С. 54-57.

МОНОГРАФИИ

18. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции при атеросклерозе артерий нижних конечностей / Р.Е.Калинин, А.С.Пшенников, И.А.Сучков // LAP Lambert Publishing, 2012. – 119 с.

19. Сучков И.А. Эндотелиальная дисфункция и способы её коррекции при облитерирующем атеросклерозе / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников // Москва, издат. дом «ГЕОТАР-МЕД», 2013. - 199с.

II. В других изданиях.

20. Сучков И.А. Сравнительная оценка результатов реконструктивных операций в аорто-подвздошном сегменте у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / П.Г.Швальб, Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, С.В.Баранов, А.С.Пшенников // «Ангиология и сосудистая хирургия», Том 14, №3, 2008 С.34-35. Приложение. (Материалы 20-й (XX) Междунар. конф. Рос. о-ва ангиологов и сосудистых хирургов.

21. Сучков И.А. Анализ результатов различных реконструктивных операций в аорто-подвздошном сегменте у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей/ П.Г.Швальб, Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, С.В.Баранов, А.С. Пшенников // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».- 2008.-Т.9, N 6, С.150. Приложение.

22. Сучков И.А. Возможность использования Д-димера в скрининговой диагностике венозных тромбозомболических осложнений у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / П.Г. Швальб, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков // «Ангиология и сосудистая хирургия», Том 15, №2, 2009 С.408-409. Приложение.

23. Сучков И.А. Некоторые экономические аспекты лечения хронической критической ишемии конечности / С.В. Баранов, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Царегородцев, А.С.Пшенников // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания», Том 11, №3, май-июнь 2010. Тезисы докладов четырнадцатой ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых, Москва, 2010. С.54.

24. Сучков И.А. Оптимальные сроки ампутации при хронической критической ишемии / С.В.Баранов, Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.А.Царегородцев, А.С.Пшенников

- // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания», Том 11, №3, май-июнь 2010. Тезисы докладов четырнадцатой ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых, Москва, 2010. С.69.
25. Сучков И.А. Фотоколориметрический метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В.И.Звягина, Р.Е.Калинин, А.С.Пшенников, И.А.Сучков, И.В.Матвеева // Астраханский медицинский журнал, Том 5, №1, 2010 (приложение), С. 188- 189.
26. Сучков И.А. Возможности перемежающейся пневмокомпрессии у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / П.Г.Швальб, Р.Е.Калинин, В.И.Звягина, А.С.Пшенников, И.А.Сучков, А.А.Царегородцев // Материалы научной конференции университета посвященной 60-летию со дня основания Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова на Рязанской земле, Рязань 2010, С.112-114.
27. Сучков И.А. Перемежающаяся пневмокомпрессия как один из вариантов коррекции эндотелиальной дисфункции у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / П.Г.Швальб, Р.Е.Калинин, А.С.Пшенников, И.А.Сучков // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания», Том 11, №6, 2010. Тезисы докладов шестнадцатого Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2010. С. 134.
28. Сучков И.А. Влияние перемежающейся пневмокомпрессии на функциональное состояние эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / П.Г.Швальб, Р.Е.Калинин, А.С.Пшенников, И.А.Сучков // Всероссийский форум «Пироговская хирургическая неделя», Материалы форума, Санкт-Петербург, 2010 С. 598-599.
29. Сучков И.А. Перспективы эндотелиотропной терапии у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / П.Г.Швальб, Р.Е.Калинин, А.С.Пшенников, И.А.Сучков // XI Съезд хирургов Российской Федерации, Материалы съезда, Волгоград 25-27 мая 2011, С.399.
30. Сучков И.А. Гиперплазия интимы как специфическая реакция артериальной стенки на повреждение / П.Г.Швальб, Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.В.Левитин А.С.Пшенников // XI Съезд хирургов Российской Федерации, Материалы съезда, Волгоград 25-27 мая 2011, С.400.
31. Suchkov I.A. [Сучков И.А.] Complex functional-biochemical estimation of arterial wall response to techniques in surgical treatment of obliterating atherosclerosis of lower extremity arteries / P.G.Shvalb, R.E.Kalinin, A.S.Pshennikov, I.A.Suchkov [П.Г.Швальб, Р.Е.Калинин, А.С.Пшенников, И.А.Сучков] // 2nd Italian-Russian Congress of Surgery and Gynecology "Umbria Region of Science between East and West". 2011. P.36-43.
32. Suchkov I.A. [Сучков И.А.] Clinical picture of reparatory surgery when complicated by endothelial dysfunction / P.G.Shvalb, R.E.Kalinin, A.S.Pshennikov, I.A.Suchkov [П.Г.Швальб, Р.Е.Калинин, А.С.Пшенников, И.А.Сучков] // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. vol. 12 suppl. 1, VP-117 (2011) Abstracts for European Society for Cardiovascular Surgery 60th International Congress.
33. Сучков И.А. Оценка результатов реконструктивных операций в бедренно-подколенном сегменте / П.Г.Швальб, Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников, //

Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания», Том 12, №6, 2011. Тезисы докладов 17 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2011. С. 110.

34. Сучков И.А. Соотношение уровня эндотелина-1 и С-реактивного белка у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после операций / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания», Том 12, №6, 2011. Тезисы докладов 17 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2011. С. 128.

35. Сучков И.А. Значение уровня молекул адгезии в оценке эндотелиальной дисфункции / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания», Том 12, №6, 2011. Тезисы докладов 17 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2011. С. 129.

36. Сучков И.А. Значение некоторых биохимических показателей в оценке эндотелиальной дисфункции у больных, оперированных по поводу облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей // Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.А.Никифоров, А.С.Пшенников // Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова. Рязань, 2011. С.61-63.

37. Сучков И.А. Результаты динамического ультразвукового контроля сосудистых анастомозов после различных реконструктивных операций на артериях нижних конечностей / П.Г.Швальб, Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, Г.А.Пучкова // Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова. Рязань, 2011. С.63-65.

38. Сучков И.А. Результаты бедренно-подколенного шунтирования у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / П.Г.Швальб, Р.Е.Калинин, И.А.Сучков // Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова. Рязань, 2011. С.66-68.

39. Сучков И.А. Уровень глутатионпероксидазы у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.А.Никифоров, А.С.Пшенников, А.А.Герасимов, А.Н.Новиков // Актуальные вопросы медицинской биохимии: сб. науч. тр. по материалам Всерос. науч.-практ. конф. «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А.Строева» / под ред. доц. И.В.Матвеевой, доц. М.А.Фоминой, к.б.н. В.И.Звягиной. – Рязань, 2012. – С.236-238.

40. Сучков И.А. Возможные пути коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков // Актуальные вопросы медицинской биохимии: сб. науч. тр. по материалам Всерос. науч.-практ. конф. «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А.Строева» / под ред. доц. И.В.Матвеевой, доц. М.А.Фоминой, к.б.н. В.И.Звягиной. – Рязань, 2012. – С.145-149.

41. Suchkov I.A. [Сучков И.А.] Correction of endothelial dysfunction in patients with peripheral arterial disease / R.E.Kalinin, A.S.Pshennikov, N.D.Mzhavanadze, I.A.Suchkov [Р.Е.Калинин, А.С.Пшенников, Н.Д.Мжаванадзе, И.А.Сучков] // Book of abstracts. 19th

International student congress of (bio) medical sciences, University Medical Center Groningen, The Netherlands, 2012. P. 472.

42. Сучков И.А. Морфологические аспекты рестеноза зоны сосудистого анастомоза / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, М.В.Мнихович, А.В.Левитин // Сборник научных трудов научной конференции «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии». – М.:2012. – С.78-80.

43. Сучков И.А. Значение супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в оценке эндотелиальной дисфункции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / И.А.Сучков // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания», Том 13, №3, май-июнь 2012. Прил. Тезисы докладов и сообщений шестнадцатой ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых, Москва, 2012, С.188.

44. Сучков И.А. Эндотелиотропная терапия в лечении больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / П.Г.Швальб, Р.Е.Калинин, А.С.Пшенников, И.А.Сучков // «Ангиология и сосудистая хирургия» (приложение) / Материалы 23-й (XXVII) Международной конференции Российского Общества Ангиологов и сосудистых хирургов. Том 18, №2, 2012, С. 465-466.

45. Сучков И.А. Клиническая интерпретация морфологических изменений в зоне сосудистого анастомоза / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников // «Ангиология и сосудистая хирургия» (приложение) / Материалы 23-й (XXVII) Международной конференции Российского Общества Ангиологов и сосудистых хирургов. Том 18, №2, 2012, С. 164-165.

46. Suchkov I.A. [Сучков И.А.] Complex analysis of functional state of endothelium in patients with lower extremity atherosclerosis / I.A.Suchkov, R.E.Kalinin // International Angiology. The Journal of Vascular Biology, Medicine, Surgery and Phlebology. Vol. 31 – Suppl. 1 to No. 3. 2012. P. 170.

47. Suchkov I.A. [Сучков И.А.] Evaluation of particular gene polymorphism in patients with lower extremity atherosclerosis / I.A.Suchkov, R.E.Kalinin, A.A.Nikiforov, A.S.Pshennikov [Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.А.Никифоров, А.С.Пшенников]// International Angiology. The Journal of Vascular Biology, Medicine, Surgery and Phlebology. Vol. 31 – Suppl. 1 to No. 3. 2012. P. 170-171.

48. Сучков И.А. Различия в ответе на эндотелиотропную терапию у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей в зависимости от стадии заболевания / И.А.Сучков, А.С.Пшенников // Материалы годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибн Сино с международным участием посвященной 90-летию проф. С.И.Рахимова, Душанбе, 18 мая 2012. С. 229.

49. Сучков И.А. Перспективы коррекции эндотелиальной дисфункции при атеросклерозе артерий нижних конечностей /Р.Е.Калинин, И.А.Сучков // Материалы VII научно-практической конференции врачей ЦФО, посвященной 10-летию кафедры сердечно-сосудистой хирургии Тверской государственной медицинской академии «Актуальные вопросы urgentной ангиохирургии». – Тверь, 2012. – С.50-54.

50. Сучков И.А. Значение мутации гена NO-синтазы в развитие рестеноза / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников // Сборник научных трудов, посвященный

30-летию ГБУ РО РОКБ «Теоретические и практические вопросы клинической медицины». – Рязань, 2012. – С.133-136.

51. Сучков И.А. Применение L-аргинина после реконструктивных операций у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / И.А.Сучков, Р.Е.Калинин, А.С.Пшенников, А.А.Никифоров // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания», Том 13, №6, 2012. Тезисы докладов 18 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2012. С. 121.

52. Сучков И.А. Эндотелиотропные эффекты периндоприла у пациентов после операций на магистральных артериях нижних конечностей / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников, А.А.Никифоров // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания», Том 13, №6, 2012. Тезисы докладов 18 Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2012. С. 124.

53. Сучков И.А. L-NAME индуцированная эндотелиальная дисфункция при реконструктивных операциях в эксперименте / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников, В.И.Звягина, А.А.Герасимов // Материалы ежегодной научной конференции университета / под общ. ред. проф. В.А.Кирюшина. Рязань, 2012. С.40-44.

54. Сучков И.А. Опыт применения периндоприла после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников, А.А.Никифоров // Материалы ежегодной научной конференции университета / под общ. ред. проф. В.А.Кирюшина. Рязань, 2012. С.44-48.

55. Сучков И.А. Некоторые биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции / И.А.Сучков // Дни биохимии в СПбГМУ: сборник тезисов Международной конференции студентов и молодых ученых, посвященный 115-летию СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. – СПб.: Издательство, 2012. С. 59-60.

56. Сучков И.А. Гены эндотелиальной дисфункции / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников // Сборник тезисов III международной научно-практической конференции «Постгеномные методы анализа в биологии, лабораторной и клинической медицине». Казань 2012. С. 289-290.

57. Сучков И.А. Генодиагностика как инновационный метод в прогнозировании течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников // Здоровоохранение: образование, наука, инновации: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию Ряз. гос. мед. ун-та им. акад. И.П.Павлова. – Рязань: РязГМУ, 2013, С.245-248.

58. Сучков И.А. Новые подходы в лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей путём коррекции эндотелиальной дисфункции / Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников // Здоровоохранение: образование, наука, инновации: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 70-летию Ряз. гос. мед. ун-та им. акад. И.П.Павлова. – Рязань: РязГМУ, 2013, С.301-305.

59. Сучков И.А. Улучшение результатов реконструктивных операций с помощью коррекции эндотелиальной дисфункции / И.А.Сучков, Р.Е.Калинин // «Ангиология и сосудистая хирургия», Том 19, №2, 2013 С.375-377. Приложение. Материалы XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов.

60. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции в консервативном лечении

облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / И.А.Сучков, Р.Е.Калинин // «Ангиология и сосудистая хирургия», Том 19, №2, 2013 С.377-378. Приложение. Материалы XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов.

61. Suchkov I.A. [Сучков И.А.] Correction of endothelial dysfunction with perindopril in patients with atherosclerotic peripheral arterial disease / R.E.Kalinin, I.A.Suchkov, A.S.Pshennikov, N.D.Mzhavanadze [Р.Е.Калинин, И.А.Сучков, А.С.Пшенников, Н.Д.Мжаванадзе] // Book of abstracts. ESVS Spring Meeting Vascular biology, Materials and Engineering, Frankfurt am Main, German, 24-25 May 2013.

62. Сучков И.А. Изменения в зоне сосудистого анастомоза через 2 года после реконструктивной операции / И.А.Сучков, Л.В.Кактурский, А.В.Левитин, М.В.Мнихович, И.В.Васин // Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов (Белгород, 4-7 июня 2013 год) / под ред. Т.В.Павловой. - Белгород: ИД «Белгород» НИУ «БелГУ», 2013. – С.225-226.

63. Suchkov I.A. [Сучков И.А]. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in treatment of atherosclerotic peripheral arterial disease / I.A.Suchkov, R.E.Kalinin [И.А.Сучков, Р.Е.Калинин] // Journal of Ningxia Medical University, Vol. 35, №4, 2013. P. 486-490.

Научное издание

Сучков Игорь Александрович

**КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ
АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Бумага офсетная. Гарнитура Times. Печать офсетная.

Тираж 100 экз. Заказ № 2008.

Отпечатано в РИО УМУ ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России

390026, г. Рязань, ул. Шевченко, д. 34/2