

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ L-АРГИНИНА В ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕСТЕНОЗА ЗОНЫ РЕКОНСТРУКЦИИ**

**Р. Е. Калинин**, доктор медицинских наук,  
**И. А. Сучков\***, кандидат медицинских наук,  
**А. С. Пшенников**, кандидат медицинских наук,  
**А. А. Слепнев**, кандидат биологических наук

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

**РЕЗЮМЕ** Представлены результаты использования L-аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и профилактике рестеноза зоны реконструкции. Выявлено, что приём L-аргинина благоприятно влияет на функциональное состояние эндотелия, повышает уровень оксида азота, снижает риск развития гиперплазии неоинтимы и рестеноза зоны реконструкции. Частота рестенозов у пациентов, принимавших L-аргинин, значительно ниже, чем у пациентов без эндотелиотропной поддержки.

**Ключевые слова:** оксид азота, эндотелиальная дисфункция, гиперплазия неоинтимы, рестеноз, L-аргинин.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: suchkov\_med@mail.ru

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

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

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

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

Работа выполнена в рамках гранта президента РФ № МД-2536.2011.7.

Проведение исследования одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России.

### **L-ARGININE EFFICIENCY IN TREATMENT FOR LOWER LIMBS ARTERIES ATHEROSCLEROSIS AND IN PREVENTION OF RECONSTRUCTION ZONE RESTENOSIS**

Kalinin R. E., Suchkov I. A., Pshennikov A. S., Slepnev A. A.

**ABSTRACT** The results of L-arginine use in the correction of endothelial dysfunction in patients with obliterating atherosclerosis of lower limbs arteries and in the prevention of reconstruction zone restenosis were presented in the report. It was revealed that L-arginine intake favorably influenced endothelium functional state, increased NO level, decreased the risk of neointima hyperplasia development and reconstruction zone restenosis. Frequency of restenosis in patients who took L-arginine was significantly lower than in patients without endothelial support.

**Key words:** NO, endothelial dysfunction, neointima hyperplasia, restenosis, L-arginine.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

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

Первую группу составили 29 пациентов со IIa–III стадией заболевания, получавшие традиционную консервативную терапию препаратами, улучшающими реологию крови, микроциркуляцию, дезагрегантами, гиполипидемическими средствами. Объём консервативной терапии соответствовал Национальным рекомендациям по лечению заболеваний периферических артерий. Во вторую группу вошли 24 пациента с IIb–III стадией заболевания, которым выполнялись реконструктивные операции на артериях нижних конечностей (бедренно-подколенное и аортобедренное протезирование).

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

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

В условиях центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава

России у пациентов первой и второй групп определялся уровень основных биохимических маркеров, отражающих ФСЭ: уровень NO, эндотелина-1 (Э-1), С-реактивного белка (СРБ), супероксиддисмутаза (СОД), выполнялась интегральная оценка перекисного окисления липидов (ПОЛ). Забор крови осуществляли при поступлении больных в стационар до начала лечения, непосредственно после операции и через 1, 3, 6 месяцев.

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

Пациентам после реконструктивных операций при выписке, через 3 и 6 месяцев проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) оперированных сосудов с целью оценки проходимости сосудистых анастомозов. При УЗДС оценивалась толщина слоя интима-медиа, наличие неоинтимы, атеросклеротических бляшек и их выраженность. У всех больных определяли лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), проводили тредмил-тест, оценку общеклинического и ангиологического статуса.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У обследованных с ОААНК уровень NO оказался значительно сниженным –  $28,35 \pm \text{мкМ}$ , что соответствует литературным данным – у здоровых добровольцев он равен  $20\text{--}60 \text{ мкМ}$  [4].

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

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

Примечание. Статистическая значимость различий по сравнению с исходным значением: \* –  $p < 0,05$ .

Динамика показателей эндотелиальной функции и ПОЛ представлена в таблице 1.

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

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

Содержание СРБ на фоне лечения снижалось до уровня физиологической нормы. Высокий его уровень свидетельствует о наличии воспаления, в том числе и в зоне реконструкции, что создаёт благоприятные условия для развития рестеноза вследствие гиперплазии интимы.

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

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

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

С этой целью проводили УЗДС оперированных сосудов с определением толщины комплекса

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

В контрольной группе через 3 месяца при отсутствии технических и методологических погрешностей проходимость шунтов составляла 100%. Однако, по данным УЗДС, у 57,4% пациентов имелись предпосылки к развитию тромбоза протеза (гиперплазия интимы или признаки прогрессирования атеросклеротического процесса). Клинически данное состояние ничем не проявляется: по данным тредмил-теста, не отмечено уменьшения расстояния, проходимого без боли; ЛПИ соответствовал послеоперационному уровню. В 70% случаев в дистальном анастомозе указанные явления были выражены значительно. Возможно, данный факт объясняется особенностями гемодинамики в зоне периферического анастомоза и влиянием изменений периферического русла на развитие рестеноза зоны реконструкции.

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

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

У пациентов второй группы при УЗДС зон анастомозов через 3 месяца после операции все шунты также функционировали. У 3 (12,5%) оперированных выявлена гиперплазия неоинтимы в зоне дис-

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

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

тальных анастомозов высотой до 2,0 мм, у 2 (8,3%) – утолщение комплекса интима-медиа, что расценено как прогрессирующее атеросклероза.

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

Пациентам с выраженным разрастанием неоинтимы (3 случая) было дополнительно проведено исследование генотипа на наличие мутаций по актуальному перечню генов, ответственных за развитие эндотелиальной дисфункции. Выявлено, что в 2 случаях имела место гетерозиготность по гену эндотелиальной NO-синтазы и гену метилентетрагидрофолатредуктазы, в 1 – мутация по гену эндотелиальной NO-синтазы. При анализе

биохимического статуса в динамике выявлены изначально низкий уровень NO и отсутствие эффекта от приёма L-аргинина.

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

## ВЫВОДЫ

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев, Н. Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств / Н. Б. Григорьев, В. Г. Граник. – М. : Вузовская книга, 2004. – 360 с.
2. Киричук, В. Ф. Дисфункция эндотелия / В. Ф. Киричук, П. В. Глыбочко, А. И. Пономарева. – Саратов : Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2008. – 128 с.
3. Швальб, П. Г. Антиоксидантная защита и функциональное состояние эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей до и после оперативного лечения / П. Г. Швальб, Р. Е. Калинин // Хирургия. – 2009. – № 1. – С. 53–55.
4. Bachmann, S. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization, and function / S. Bachmann, P. Mundel // Am. J. Kidney Dis. – 1994. – Vol. 24. – P. 112–129.
5. Effect of L-arginine on acetylcholine-induced endothelium-dependent vasodilation differs between the coronary and forearm vasculatures in humans / Y. Hirooka [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1994. – Vol. 24. – P. 948–955.