

П.Г. ШВАЛЬБ ¹, Р.Е. КАЛИНИН ¹, А.С. ПШЕННИКОВ ¹, И.А. СУЧКОВ ²

ВЛИЯНИЕ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ПНЕВМОКОМПРЕССИИ НА ВЫРАБОТКУ ОКСИДА АЗОТА КАК ОСНОВНОГО МАРКЕРА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

ГОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России ¹

ГУЗ РОККД, г. Рязань ²,

Российская Федерация

Цель. Оценить эффективность применения перемежающейся пневмокомпрессии (ППК) в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей (ОААНК).

Материал и методы. В исследование вошли 2 группы пациентов: 1-я опытная (64 пациента, прошедшие курс пневмокомпрессии), 2-я контрольная (60 пациентов) и включали пациентов ОААНК (II а, II б стадии заболевания, по классификации Фонтена-Покровского). Использовалась специальная программа регистрации метаболитов оксида азота, лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), «реактивной гиперемии» («РГ»), безболевого ходьбы, которые мониторировались до/после курса ППК, через 1 месяц.

Результаты. Установлено, что применение ППК в комплексном лечении ОААНК патогенетически обосновано с целью нормализации функционального состояния эндотелия и имеет преимущества перед классическими методами консервативной терапии. Отмечается повышение уровня оксида азота в крови, которое является механизмом положительного клинического эффекта, проявившемся в увеличении дистанции, пройденной без боли, роста ЛПИ, показателей теста с «РГ».

Заключение. Короткий курс перемежающейся пневмокомпрессии является одним из способов эндотелиотропной терапии и перспективен в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, лечение, перемежающаяся пневмокомпрессия, эндотелиальная дисфункция, оксид азота

Objectives. To evaluate the efficacy of intermittent pneumocompression (IPC) in the complex treatment of the peripheral occlusive arterial disease (POAD).

Methods. In the investigation 2 groups of patients were included: the first study group included 64 patients, who underwent the pneumocompression course) and the second one (60 patients) and they included patients with POAD at the stage IIa - IIb according to the classification of Fontaine in modification of Pokrovsky. We used a special program to register the levels of metabolites of nitric oxide, ankle-brachial pressure index, "reactive hyperemia" test (RH - test), pain-free walking distance which were monitored before IPC and after 1-month follow-up.

Results. It was found out that the use of IPC in treatment of patients with POAD is pathogenetically based upon the normalization of functional state of endothelium and has some advantages compared to the classical methods of conservative treatment. We observed the elevation of nitric oxide level which is the key mechanism of clinical improvement such as the increase of pain-free walking distance, ankle-brachial pressure index as well as improved RH-test.

Conclusion. A short-course intermittent pneumocompression is one of the methods of endotheliotropic treatment and is an aspect to be considered in combination therapy in patients with peripheral occlusive arterial disease.

Keywords: Intermittent pneumocompression, endothelial dysfunction, nitric oxide

Введение

Применение перемежающейся пневмокомпрессии (ППК) у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей до сих пор остается под большим вопросом. В литературе встречаются описания возможного использования ППК в комплексном лечении данной патологии

за счет воздействия на регионарную гемодинамику, микроциркуляцию и обмен кислорода в тканях нижних конечностей [1, 2, 3, 4, 5]. ППК оказывает благоприятное воздействие на систему гемостаза как на местном, так и на системном уровнях [2, 6]. По данным клиники Мейо, у 40-48% пациентов с критической ишемией и незаживающими ранами ППК способствовала

сохранению конечности и заживлению ран [3]. О механизме воздействия ППК на артериальный кровоток известно очень мало. Доказано ее действие на функциональное состояние эндотелия; так ППК *in vitro* стимулирует выброс оксида азота (NO) из эндотелия в эксперименте с эндотелиальной клеточной культурой и в эксперименте на животных [4], однако клинические исследования по этой тематике единичны.

Цель исследования. Определить действие ППК на стимулированную секрецию NO, основного маркера эндотелиальной дисфункции [6]. Оценить связь между количеством метаболитов NO и клиническим эффектом, обусловленным, дистанцией, проходимой без возникновения боли, изменением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ).

Материал и методы

В исследовании использовалась специальная программа регистрации метаболитов NO, ЛПИ, «реактивной гиперемии» («РГ»), безболезненной ходьбы, которые мониторировались до/после курса ППК, через 1 месяц. Исследовали 2 группы пациентов: 1-я опытная (64 пациента, из которых 14 имели II а стадию заболевания по классификации Фонтена-Покровского, 50 пациентов - II б стадию), 2-я контрольная (11 пациентов со II а стадией, 49 пациентов - II б). В 1-ой группе проводилась ППК, которую выполняли на приборе Doctor Life Model: DL-2002 В в режиме «сдвоенная бегущая волна». Давление ППК выбиралось индивидуально, исходя из измерения ЛПИ (10 мм рт.ст.+АД на нижних конечностях). Среднее давление составило 74 мм рт.ст. Курс ППК - 7 сеансов. Группы были сопоставимы по гендерному типу, возрасту, полу и включали пациентов со II а и II б стадиями заболевания, по классификации Фонтена-Покровского. В исследование не включались пациенты с ишемией покоя, язвами и гангреной конечностей (III-IV стадия заболевания, по классификации Фонтена-Покровского), с тяжелой кардиальной патологией, сахарным диабетом.

Суммарное количество метаболитов NO определяли фотоколориметрическим методом [7]. Измерение ЛПИ и теста с «реактивной гиперемией» проводили стандартными методами. Тредмил-тест выполнялся на ровной поверхности, со скоростью движения 1 км/ч, до появления болевого синдрома. Все пациенты, вошедшие в исследование, в данную госпитализацию

получали стандартную консервативную терапию согласно национальным рекомендациям по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией [8]. Применялись декстраны (рефортан ГЭК 6%), различные формы пентоксифиллина и других эритроцитарных дезагрегантов, препараты метаболической коррекции (актовегин). Указанные препараты не обладают эндотелиотропной активностью.

Для статистической обработки использован пакет офисных программ Microsoft Office Excel. Расчеты проводились с использованием параметрических и непараметрических методов статистической обработки. Проводили определение средних значений (M), средней арифметической ошибки (m). При оценке существенности различий между средними величинами вычисляли коэффициент достоверности (p) по критериям (t) Стьюдента. За уровень достоверности была принята вероятность различия 95% ($p < 0,05$). Коэффициент корреляции определяли при помощи метода наименьших квадратов.

Результаты

Исходный уровень изучаемых показателей в исследуемых группах не имел достоверных различий. Концентрация метаболитов NO у всех пациентов в двух группах составила: 6,9 мкМ в 1-ой группе, 6,54-во второй. Однако отмечено, что у всех пациентов со II а стадией заболевания среднее количество метаболитов оксида азота превышало 7,0 мкМ: 7,25 мкМ (1-я группа), 7,05 мкМ (2-я группа). Так же исходный уровень теста с реактивной гиперемией у пациентов со II а стадией заболевания во всех группах был исходно выше, чем у пациентов со II б стадией. Среднее значение «РГ» было 15,3% у пациентов со II а стадией, 12% - со II б. Показатели тредмил теста в 1-ой и 2-ой группах составили 160,5 м (375,1 м - у пациентов со II а стадией заболевания, 105,4 м - II б стадией) и 140,1 м (345,9 м - II а, 96,5 м - II б).

После курса пневмокомпрессии у пациентов опытной группы отмечался достоверный прирост безболезненно проходимого расстояния, показателей теста с реактивной гиперемией, лодыжечно-плечевого индекса по сравнению с контрольной группой. Прослеживалось увеличение активных метаболитов оксида азота в крови. Следует отметить хорошую переносимость пневмотерапевтического воздействия и отсутствие неприятных ощущений у всех пациентов.

Результаты измерения исследуемых клинических параметров до, после перемежающейся пневмокомпрессии и через 1 месяц в опытной группе

	До ППК, М±m	После ППК, М±m	Через 1 мес., М±m
Метаболиты NO, мкМ	6,90±1,17	13,19±1,51	10,98±1,31
Тредмил, м	160,5±31,9	277,5±39,35	216,5±29,65
ЛПИ	0,55±0,06/0,53±0,05	0,68±0,05/0,64±0,056	0,58±0,053/0,51±0,051
«РГ», %	13±0,76	19±1,38	15±1,11
Уровень надежности	p<0,05		

Примечание. мкМ - микромоль; м - метр; ЛПИ - лодыжечно-плечевой индекс; РГ - реактивная гиперемия; ППК - перемежающаяся пневмокомпрессия; NO - оксид азота.

В 1-ой группе после курса ППК прирост метаболитов NO составил 90%, что сопровождалось увеличением тредмил-теста на 73% , ЛПИ на 23%, теста с эндотелий зависимой вазодилатацией на 46% ($p<0,05$) по сравнению с исходными уровнями (таблица 1, рисунок).

Наибольший прирост метаболитов NO после курса ППК зарегистрирован у пациентов со II а стадией заболевания - 130%, что нашло свое отражение в динамике изменений других параметров: наибольший прирост показателей тредмил теста: более 200 метров, «РГ» составила 22% (норма от 10%), ЛПИ вырос до 0,93/0,89. У пациентов со II б стадией заболевания после курса ППК прослеживается положительная тенденция в лечении, менее выраженная чем у пациентов со II а стадией. Однако, уже к первому месяцу наблюдения динамика изменений изучаемых параметров имеет обратное развитие, приближаясь к исходному уровню (таблица 2).

В контрольной группе у пациентов со II а и II б стадиями заболевания изучаемые параметры не имели выраженных тенденций к росту и уже к первому месяцу наблюдения достоверно были ниже исходного уровня (таблица 2).

Полученные результаты показывают, что пациенты, прошедшие курс ППК имеют лучшие

результаты лечения по сравнению с контрольной группой, проявившиеся в увеличении тредмил-теста на 73% , ЛПИ на 23%, теста с эндотелий зависимой вазодилатацией на 46%.

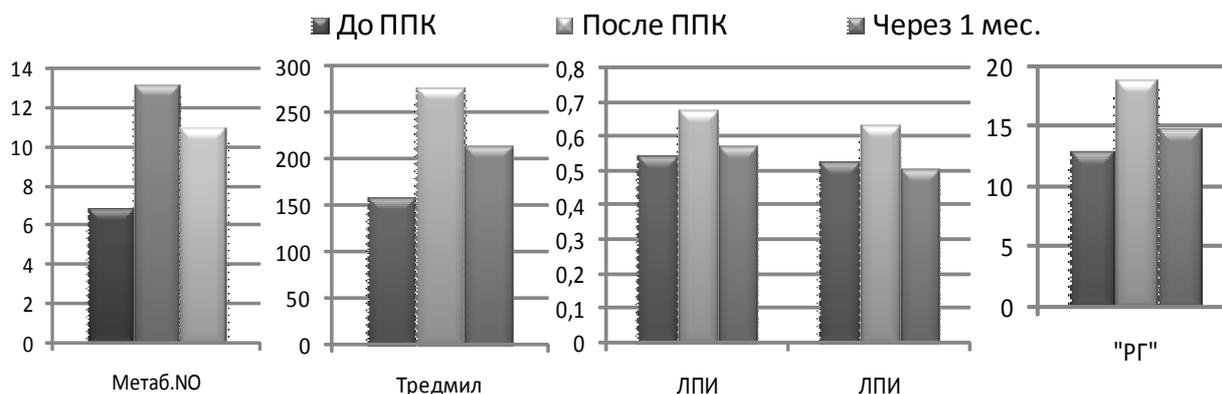
Повышение активных метаболитов оксида азота в крови после курса ППК находится в сильной корреляционной связи с приростом изучаемых показателей: тредмил-тестом, ЛПИ, «РГ» и составляет $r=0,654; 0,52; 0,57$ соответственно ($p<0,05$).

Обсуждение

ППК оказывает положительный клинический эффект у пациентов с заболеваниями периферических артерий. Клиническое улучшение в плане увеличения дистанции проходимой без боли, повышение ЛПИ сопровождалось увеличением концентрации метаболитов NO. Клинический эффект ППК очевидно связан с повышением уровня NO в крови и его физиологическими возможностями. Положительный эффект непродолжителен и уже к 30-ому дню наблюдения определяется обратная негативная тенденция, однако, не достигающая исходного уровня по исследуемым показателям. Механическая стимуляция эндотелия артерий, индуцированная

Рис. Основные тенденции изменения исследуемых клинических параметров в опытной группе

Примечание. NO - оксид азота; ЛПИ - лодыжечно-плечевой индекс; РГ - реактивная гиперемия; ППК - перемежающаяся пневмокомпрессия.



Динамика изменения изучаемых параметров

Группа, стадия заболевания, изучаемые параметры		До ППК	После ППК	Через 1 месяц
I	NO	7,25±1,25	16,7±1,56	14,2±1,39
	Па	375,1±45,9	607,14±47,4	408,21±43,9
	(n=14) ЛПИ	0,75±0,07/0,75±0,06	0,93±0,08/0,89±0,07	0,83±0,07/0,72±0,08
	РГ	16±1,12	22,5±1,98	18±1,64
	NO	6,8±1,07	12,4±1,35	10,05±1,3
	Пб	105,4±27,5	185,2±29,8	137,6±25,7
II	(n=50) ЛПИ	0,49±0,06/0,47±0,05	0,61±0,05/0,57±0,05	0,51±0,05/0,45±0,06
	РГ	12±1,08	18±1,15	14±1,23
	NO	7,05±1,19	7,15±1,31	7,09±1,25
	Па	345,9±50,1	353,9±47,9	342,7±50,7
	(n=11) ЛПИ	0,76±0,07/0,78±0,08	0,77±0,06/0,79±0,07	0,73±0,06/0,76±0,06
	РГ	14±1,28	14±1,25	12±1,27
II	NO	6,57±1,29	6,63±1,41	6,24±1,32
	Пб	96,5±23,3	105,4±26,9	90,7±25,7
	(n=49) ЛПИ	0,5±0,05/0,48±0,04	0,51±0,06/0,5±0,05	0,47±0,05/0,48±0,05
	РГ	12±1,12	14±1,14	11±1,21

Примечание. II а, II б стадии заболевания облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей по классификации Фонтена-Покровского, NO - оксид азота; ЛПИ - лодыжечно-плечевой индекс; РГ - реактивная гиперемия; ППК - перемежающаяся пневмокомпрессия

ППК, стимулирует секрецию оксида азота, который является составной частью кратковременного положительного клинического эффекта. При применении методики не зафиксировано каких-либо нежелательных эффектов, что весьма важно в комплексном лечении ОААНК. Безусловно, отсутствие необходимости применения дополнительных лекарственных средств снижает вероятность развития неблагоприятных лекарственных взаимодействий, эффектов полипрагмазии.

Тем не менее, медикаментозная терапия потенциально обладает стратегическим положительным эффектом с позиции коррекции функционального состояния эндотелия (ФСЭ), однако четких схем терапии дисфункции до настоящего времени не предложено, в том числе ввиду ограниченности показаний для применения препаратов с положительной эндотелиальной активностью у пациентов с ОААНК. К примеру, продолжается научная дискуссия о применении β-блокаторов у данной категории пациентов (небиволол), что делает перспективным изучение возможностей медикаментозной коррекции ФСЭ.

Пациенты на ранних стадиях заболевания облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей имеют более выраженный функциональный резерв эндотелия артерий, подтвержденный большей концентрацией метаболитов NO в крови (у пациентов со II а стадией сум-

марное количество метаболитов NO 7,15 мкМ, у пациентов со II б - 6,6 мкМ), косвенно подтвержденный тестом с реактивной гиперемией (II а - 15,3%, II б - 12%), что нашло отражение в клиническом ответе на ППК, а именно увеличением тредмил-теста на 200 м. У пациентов с ОААНК увеличение дистанции, пройденной без возникновения боли, является важным критерием лечения и способствует улучшению качества жизни.

Выводы

1. Кратковременная механическая стимуляция эндотелия путем ППК приводит к повышению стимулированной секреции оксида азота.
2. Повышение уровня оксида азота в крови явилось механизмом положительного клинического эффекта, проявившегося в увеличении дистанции, пройденной без боли, приросту ЛПИ, показателей теста с «РГ».
3. Короткий курс перемежающейся пневмокомпрессии является одним из способов эндотелиотропной терапии и перспективен в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Применение ритмической пневмокомпрессии для лечения больных хроническими облитерирующими

заболеваниями артерий нижних конечностей / Е. М. Липницкий [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 22-26.

2. Intermittent pneumatic compression in stable claudicants: effect on hemostasis and endothelial function / E. Sutkowska [et al.] // International Angiology. – 2009. – Vol. 28, N 5. – P. 373-379.

3. Intermittent compression pump for non-healing wounds in patients with limb ischemia. The Mayo Clinic experience (1998-2000) / V. M. Montori [et al.] // International Angiology. – 2002. – Vol. 21. – P. 360-369.

4. A prospective randomized controlled study with intermittent mechanical compression of the calf in patients with claudication / J. De Haro [et al.] // Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2010. – Vol. 51, N 4. – P. 857-862.

5. Randomized study on the effects of different strategies of intermittent pneumatic compression for lower limb claudication / A. Berni [et al.] // Giornale di Chirurgia. – 2009. – Vol. 30, N 6-7. – P. 269-273.

6. Киричук, В. Ф. Дисфункция эндотелия / В. Ф. Киричук, П. В. Глыбочко, А. И. Пономарева. – Саратов: Изд-во Саратов. мед.ун-та, 2008. – 129 с.

7. Пшенников, А. С. Одноэтапный метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / А. С. Пшенников // Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста: материалы науч.-практ. конф. – Рязань: РИО РязГМУ, 2010. – С. 183-185.

8. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией. Ч. 1: Периферические артерии. – М., 2010. – 78 с.

9. Клиническая ангиология: рук.: в 2 т. / под ред. А. В. Покровского. – М.: Медицина, 2006. – Т. 1. – 808 с.; Т. 2. – 888 с.

Адрес для корреспонденции

390026, Российская Федерация,

г.Рязань, ул. Стройкова, д. 96,

ГОУ ВПО Рязанский государственный

медицинский университет,

кафедра ангиологии, сосудистой и

оперативной хирургии,

тел.: +79 10 900-95-23,

e-mail: Pshennikov1610@rambler.ru,

Пшенников А.С.

Поступила 29.03.2011 г.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Министерство Здравоохранения и Социального Развития Российской Федерации, Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет, Общероссийская общественная организация лимфологов приглашают вас принять участие в работе IV Съезда лимфологов России с 15 по 17 сентября 2011года.

Тематика докладов:

- Вопросы фундаментальной лимфологии.
- Роль лимфологии в различных специальностях.
- Диагностика заболеваний лимфатической системы.
- Эндолимфатическая терапия.
- Лимфатическая система сердца и грудной лимфатический проток.
- Хирургия лимфатических отеков.
- Постмастэктомический синдром.
- Проблемы лимфооттока в флебологии.
- Комплексная терапия лимфатических отеков.
- Терапия и физиотерапия лимфатических отеков.
- Вопросы классификации и терминологии.
- Лимфатические послеоперационные осложнения (лимфорей, хилорей).
- Консервативное лечение и реабилитация больных с лимфедемой.

Вся информация по IV Съезду лимфологов России доступна на официальном сайте Общественной организации лимфологов: www.limphologists.ru .