

**ВЫБОР МЕТОДА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОГНОЗИРУЕМОЙ СТЕПЕНИ РИСКА
ТРОМБОТИЧЕСКОЙ РЕОККЛЮЗИИ**

А. А. Полянцев, П. В. Мозговой**, Д. В. Фролов*, А. М. Спельчук*.*

**Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра общей
хирургии.*

***Клиника № 1 Волгоградского государственного медицинского университета,
отделение сердечно-сосудистой хирургии*

*Адрес: 400066, г. Волгоград, пл. Павших борцов 1, Волгоградский государственный
медицинский университет, кафедра общей хирургии с курсом урологии, Полянцеву А. А.*

Телефон: 8-8442-362914, 8-917-3303458 Фролов Денис Владимирович

Факс: 8-8442-371590, для отделения сосудистой хирургии

Эл. почта: folden@aport.ru

Резюме: В контрольную группу вошли 35 пациентов, постоянно получавших аспирин по 125 – 150 мг/сут и симвастатин 10 мг/сут. В основной группе из 31 человека, оперированных в 2005 году, при назначении терапии была использована прогностическая модель на основании данных морфометрии. Т.е. пациентам с низким прогнозируемым уровнем тромботической реокклюзии в отдаленном послеоперационном периоде назначалась базисная терапия - аспирин 125 – 150 мг/сут и симвастатин 20 мг/сут (преследовалось значение общего холестерина 2,6 ммоль/л). А пациентам с высоким риском тромбоза (17 человек – 54,8%) – начальная дозировка симвастола была 40 мг/сут, при последующем наблюдении за пациентом, если уровень печеночных ферментов повышался в 2 раза или превышал нормальные показатели, дозировка симвастатина

уменьшалась до 20 мг/сут, и в лечение добавлялся неонацин в дозировке 1,5 – 3 г/сут (преследовалось значение общего холестерина 1,8 ммоль/л). Перед выпиской, то есть перед началом исследования, и ежегодно, то есть в течение позднего послеоперационного периода, у пациентов оценивались изменения во всех системах гемостаза, показателей реологии крови, сдвиги в липидном составе крови, а также изменения региональной гемодинамики. Таким образом, отмечено достоверное отличие групп по показателям липидного спектра, в остальном агрессивное лечение атеросклероза оказывает положительное влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, реологию крови, однако достоверной разницы в показателях не отмечено. Не выявлена достоверная разница в группах по параметрам регионарной гемодинамики, однако количество тромботических реокклюзий в отдаленном послеоперационном периоде достоверно меньше. **Вывод:** Обобщая полученные данные можно сделать заключение, что, назначая послеоперационным больным совместно с антиагрегантными дозами аспирина антигиперлипидемический препарат симвастатин и неонацин в дозировке по патогенетическим показаниям, можно пролонгировать положительный результат операции, воздействуя на активность атеросклеротического процесса в зоне реконструкции и дистальном русле.

Ключевые слова: атеросклероз артерий нижних конечностей; морфометрия; отдаленные результаты; симвастол; профилактика поздних тромботических реокклюзий.

CHOICE OF POSTOPERATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF ARTERIES OF LOWER EXTREMITIES, DEPENDING ON THE PREDICTED RISK OF THROMBOTIC OCCLUSION.

Authors: A.A. Poliantsev, P.V. Mozgovoy**, D.V. Frolov*, A.M. Spelchuk**

Volgograd State Medical University, Department of General Surgery.

** Clinic № 1 Volgograd State Medical University, Department of Cardiovascular Surgery

Abstract: The control group included 35 patients, who received Aspirin 125-150 mg per day and Simvastatin 10 mg per day. The main group of 31 people undergoing surgery in 2005, the appointment of therapy has been used predictive model based on morphometric data. I.e. patients with low predicted level of thrombotic reocclusion in the late postoperative period

prescribed basic therapy – aspirin 125 - 150 mg per day and Simvastatin 20 mg per day (the value of total cholesterol was pursued at 2.6 mmol/l). For patients at high risk of thrombosis (17 - 54,8%) – initial dosage of Simvastatin was 40 mg per day. At follow-up of the patient, if the level of liver enzymes increased 2-fold or higher than normal levels, the dosage of Simvastatin was reduced to 20 mg per day and Neonatsin was added to treatment at a dosage of 1,5 - 3 g per day (the value of total cholesterol was pursued at 1.8 mmol/l). Before discharge, that is, before the start of the study and yearly, that is, during the late postoperative period, patients were evaluated change in all systems of hemostasis, blood rheology indicators, changes in lipid composition of blood, as well as changes in regional hemodynamics. Thus, there were significant difference between groups on indices of lipid profile, the rest of the aggressive treatment of atherosclerosis has a positive effect on vascular-platelet hemostasis, blood rheology, however, no significant differences in performance were noted. There was no significant difference in the groups with respect to parameters of regional hemodynamics, but the number of thrombotic reocclusions in the late postoperative period was significantly lower.

Conclusion: In summary, we can conclude that by appointing postoperative patients with antiplatelet doses of Aspirin, antihyperlipidemic drug Simvastatin and Neonatsin at a dosage of pathogenic testimony, we can prolong the positive result of the operation, affecting the activity of the atherosclerotic process in the area of reconstruction and the distal channel.

Key words: Atherosclerosis of arteries of lower extremities; morphometry; long-term results; Simvastatin, prevention of late thrombotic reocclusions.

Введение: На сегодняшний день операции на аорте и артериях нижних конечностей рутинно выполняются многими сосудистыми хирургами. Количество ранних осложнений после реконструктивных операций при облитерирующих заболеваниях артерий нижних

конечностей снижается. Однако поздние тромботические реокклюзии, развивающиеся после восстановительных операций на аорте и артериях нижних конечностей, представляют довольно частое осложнение позднего послеоперационного периода [3,4]. Своевременная диагностика начальных проявлений рестеноза чрезвычайно трудна и выяснение причины в каждом конкретном случае представляет сложную задачу, решение которой часто бывает затруднено даже в процессе повторной операции, не говоря о не оперированных больных [2]. Трудность представляет и долговременный послеоперационный контроль пациентов [5]. Не учитывается так же и прогрессирующий характер течения атеросклероза, на фоне которого осуществляется имплантация протеза [6]. Представляет интерес амбулаторная профилактика поздних тромботических реокклюзий у оперированных больных.

Материалы и методы: Используя метод двойной слепой рандомизации взяли в качестве контрольной группы 35 пациентов, постоянно получавших аспирин по 125 – 150 мг/сут и симвастатин 10 мг/сут. В основной группе из 31 человека, оперированных в 2005 году, при назначении терапии была использована прогностическая модель на основании данных морфометрии. Проводились морфологические исследования части стенок аорты в зоне проксимального анастомоза и стенок общих бедренных артерий в зоне дистальных анастомозов. Морфометрия проводилась по методике, предложенной Г.Г. Автандиловым [1]. Определялись следующие морфометрические показатели:

Макрофагальное присутствие. По этому признаку все пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу вошли больные, в препаратах которых макрофаги не были обнаружены или встречались единично, у пациентов второй группы макрофаги встречались в большем количестве и образовывали ассоциации из 2-3 клеток, и в третью группу включены наблюдения, в которых выявлялись скопления макрофагов из пяти и более клеток;

Состояние интимы. Выделяли три типа дефекта интимы: первый тип характеризовался наличием участков поверхностной десквамации эндотелия, при втором типе наблюдалась изолированная гиперплазия интимы, при третьем типе имела гиперплазия интимы с элементами дегенерации;

Характеристика включений. В первую группу вошли пациенты с сомнительным содержанием включений, во вторую - с единичными включениями кальция и элементов соединительной ткани, и в третью – больные, в препаратах которых

соединительнотканые и кальциевые включения занимали большую часть или были близки к замещению;

Состояние мышечных элементов. В зависимости от состояния мышечных элементов больные были разделены на три группы. В первую группу включены пациенты, в препаратах сосудов которых явления субатрофии и слоистости мышечных элементов не выявлялись или были сомнительны. У больных второй группы имелись очаговая субатрофия и слоистость мышечных элементов сосудистой стенки. В третьей группе наблюдений явления субатрофии и слоистости мышечных элементов в препаратах имели тотальный или близкий к тотальному характер.

На основании морфометрических параметров нами построена прогностическая модель (приоритет на изобретение №2010123539 от 11.06.10)

$W = A \times B \times C \times D \times 100$, где

W – вероятность появления поздних тромботических реокклюзий;

A – вероятность появления тромботических реокклюзий у больных с различной степенью макрофагального присутствия;

B – вероятность появления тромботических реокклюзий у больных с различной степенью дефекта интимы;

C – вероятность появления тромботических реокклюзий у больных с различными включениями сосудистой стенки;

D – вероятность появления тромботических реокклюзий у больных с различным состоянием мышечных элементов сосудистой стенки;

100 - %. (таблица 1)

Таблица 1

Вероятность появления поздних тромботических реокклюзий у различных групп больных

Морфометрические показатели	Вероятность появления поздних тромбозов по морфометрическим группам		
	1 группа	2 группа	3 группа

Степень макрофагального присутствия (А)	0,12	0,53	0,33
Степень дефекта интимы (В)	0	0,4	0,43
Включения сосудистой стенки (С)	0,1	0,25	0,44
Состояние мышечных элементов сосудистой стенки (D)	0,26	0,33	0,5

W от 1,1 до 5% – высокий риск развития поздних тромботических реокклюзий;

W от 0 до 1% – низкий риск развития поздних тромботических реокклюзий.

Т.е. пациентам с низким прогнозируемым уровнем тромботической реокклюзии в отдаленном послеоперационном периоде назначалась базисная терапия - аспирин 125 – 150 мг/сут и симвастатин 20 мг/сут (преследовалось значение общего холестерина 2,6 ммоль/л). У пациентов с высоким риском тромбоза (17 человек – 54,8%) – начальная дозировка симвастола была 40 мг/сут, при последующем наблюдении за ними, если уровень печеночных ферментов повышался в 2 раза от исходного или превышал нормальные показатели, дозировка симвастатина уменьшалась до 20 мг/сут, и в лечение добавлялся неонацин в дозировке 1,5 – 3 г/сут (преследовалось значение общего холестерина 1,8 ммоль/л).

К пятому году наблюдения продолжили принимать симвастатин в дозировке 40 мг 14 человек (72,3%), остальные 3 принимали в дозировке 20 мг/сут и неонацин двое 1,5 г/сут и один 3 г/сут. Снижение дозировки симвастола и присоединение неонацина производилось, как правило, в течение первого года приема препарата.

Из пациентов, продолживших наблюдение в клинике, все были мужского пола – 66 (100%). Средний возраст больных на момент операции $55,6 \pm 6,8$ лет (контрольная группа - $55,2 \pm 7$ лет, основная - $56,1 \pm 6,34$ лет). Больные, которым впервые была выполнена реконструкция на аорто-подвздошном сегменте, имели следующие нозологические формы (таблица 2): облитерирующий атеросклероз - у 50 (75,6%) больных, атеросклеротическая аневризма брюшного отдела аорты на фоне облитерирующей болезни артерий нижних конечностей - у 10 (15,2%). Повторные поздние реконструктивные операции были выполнены у 6 пациентов (7,2%) (таблица 2). Поводом для повторных операций в отдаленном послеоперационном периоде послужили: реокклюзия зоны реконструкции и аневризма дистального анастомоза.

Таблица 2

Распределение по нозологическим формам больных, оперированных на аорто-бедренной зоне.

Нозология	Группа	Контрольная		Основная	
		Абс.	%	Абс.	%
Впервые оперированные на аорто-бедренной зоне					
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей		27	77,2	23	74,2
Атеросклеротическая аневризма брюшного отдела аорты на фоне облитерирующей болезни артерий нижних конечностей		6	17,1	4	12,9
Повторно оперированные на аорто-бедренной зоне по поводу поздних осложнений					
Реокклюзия зоны реконструкции		2	5,7	3	9,7
Аневризма дистального анастомоза		-		1	3,2
Всего:		35	100,0	31	100

Распределение больных по стадиям заболевания (по классификации Фонтейна-Покровского, 1979 г.): IIБ стадия – 72,2%, III ст. – 23,6%, IV ст. – 2,8% (таблица 3).

Таблица 3.

Распределение больных по стадиям заболевания по группам на момент операции.

Стадия	Группа	Контрольная		Основная	
		Абс.	%	Абс.	%
IIБ		18	51,4	12	38,7
III		15	42,8	16	51,6
IV		1	2,8	3	9,7
Всего		35	100,0	31	100,0

Все 66 пациентов имели атеросклеротическое поражение аорто-подвздошно-бедренной зоны. В дополнение к этому у 43 человек (57,8%) был поражен бедренно-подколенный сегмент и артерии голени (20 (57,1%) в контрольной группе и 23 (74,2%) в основной).

Всем больным выполнялись различные виды реконструктивных хирургических вмешательств на аорто-подвздошной системе. В контрольной группе 32 (91,4%) пациентам и 27 (87,1%) в основной была выполнена первичная реконструкция (таблица 85), а 3 (8,6%) и 4 (12,9%) больным – повторная операция в отдалённом послеоперационном периоде по поводу поздних осложнений (таблица 4). В качестве пластического материала в аорто-бедренной позиции в 27 (77,1%) наблюдениях в контрольной группе и 22 (71%) основной использовались отечественные тканые фторлонлавсановые протезы НПО «Север». В 2 случаях (5,7%) в контрольной группе и в 4 (12,9%) в основной группе применили политетрафторэтиленовые фирмы «Gore Tex», у 6 пациентов (17,1%) контрольной группы и 5 (16,1%) в основной группе ПТФЭ протезы

фирмы «Экофлон». Характер реконструктивных вмешательств представлен в таблицах 4-5.

Таблица 4

Виды реконструктивных сосудистых операций, выполненных впервые.

№	Группа Виды операций	Контрольная		Основная	
		Абс.	%	Абс.	%
1	Аорто-бедренное бифуркационное протезирование (шунтирование)	28	84,8	25	92,6
2	Аорто-бедренное унилатеральное протезирование (шунтирование)	1	3,1	-	-
3	Подвздошно-бедренное унилатеральное протезирование (шунтирование)	4	12,1	2	7,4
	Всего выполненных операций	33	100,0	27	100,0

Таблица 5

Виды повторных операций на аорто-подвздошной зоне, выполненных по поводу поздних осложнений

№	Группа Виды операций	Контрольная		Основная	
		Абс.	%	Абс.	%
1	Аорто-бедренное бифуркационное протезирование (шунтирование)	1	50	1	25
2	Резекция аневризмы + реконструкция дистального анастомоза	-	-	1	25
3	Тромбэктомия + реконструкция дистального анастомоза	1	50	2	50
	Всего выполненных операций	2	100,0	4	100,0

Перед выпиской, то есть перед началом исследования, и ежегодно, то есть в течение позднего послеоперационного периода, у пациентов оценивались изменения во всех системах гемостаза, показателей реологии крови, сдвиги в липидном составе крови, а также изменения региональной гемодинамики.

Результаты собственных исследований: При использовании агрессивной терапии атеросклероза у пациентов после аорто-бедренных реконструкций отмечается более отчетливое умеренное гипоагрегационное действие и улучшение реологических свойств крови.

При исследовании липидного состава плазмы в основной группе и группе контроля были получены достоверные различия в показателях. Сравнение концентрации общего холестерина (ХС) и более подробного липидного состава плазмы у пациентов обеих групп

представлены в таблице 6.

Таблица 6.

Сравнительная характеристика показателей липидного спектра у пациентов в основной группе и контрольной группе ($M \pm m$).

Группа Липидный состав плазмы	П/о		1 год		2 год		3 год		4 год		5 год	
	Осн.	Конт р.	Осн.	Конт р.	Осн.	Конт р.	Осн.	Конт р.	Осн.	Конт р.	Осн.	Конт р.
ХС общ; Ммоль/л	5,2 ± 0,51	5,1 ± 0,43	2,5 ± 0,36	3,8 ± 0,28*	2,3 ± 0,25	3,6 ± 0,28*	2,3 ± 0,24	3,5 ± 0,26*	2,2 ± 0,21	3,6 ± 0,27*	2,3 ± 0,21	3,7 ± 0,25*
ХС лпнп; Ммоль/л	3,6 ± 0,46	3,7 ± 0,51	1,8 ± 0,32	2,5 ± 0,34	1,9 ± 0,31	2,3 ± 0,28	1,9 ± 0,26	2,5 ± 0,27	1,9 ± 0,22	2,4 ± 0,25	1,8 ± 0,22	2,5 ± 0,24
ХС лпвп; Ммоль/л	0,8 ± 0,14	0,8 ± 0,15	0,9 ± 0,12	0,9 ± 0,16	1,0 ± 0,11	0,9 ± 0,14	1,0 ± 0,09	0,9 ± 0,12	1,0 ± 0,11	0,9 ± 0,13	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,15
ТГ; Ммоль/л	1,6 ± 0,28	1,5 ± 0,34	1,0 ± 0,19	1,2 ± 0,24	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,25	1,0 ± 0,18	1,3 ± 0,24	1,0 ± 0,16	1,2 ± 0,21	0,9 ± 0,19	1,1 ± 0,18
Ка; ед.	5,4 ± 0,42	5,2 ± 0,31	2,0 ± 0,26	3,2 ± 0,24*	2,1 ± 0,21	3,1 ± 0,25*	1,9 ± 0,23	2,9 ± 0,31*	2,1 ± 0,24	3,0 ± 0,28*	2,0 ± 0,21	2,8 ± 0,26*

Примечание: * - уровень значимости $p < 0,05$

Мы видим, что концентрация общего ХС после применения агрессивного лечения атеросклероза снижается еще дополнительно в среднем на 1,2 – 1,4 Ммоль/л, а при более детальном анализе липидных фракций: ХС-лпнп – на 0,4 – 0,7 Ммоль/л, коэффициент атерогенности – на 1,2 – 1,6 ед. ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов, которым было назначено агрессивное лечение атеросклероза по прогнозируемому риску тромботических реокклюзий, мы наблюдали гиполипидемический эффект препарата в виде снижения общего ХС, в частности атерогенных липопротеидов (ХС лпнп), и снижение показателей индекса атерогенности.

В дальнейшем мы попытались выявить разницу между группами и непосредственными результатами после реконструкций. Критерием клинической эффективности в данном случае послужили лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) и плече-подколенный индекс (ППИ), а также данные дуплексного сканирования просвета зоны анастомоза и диаметра ГБА на 1,0 см ниже нового соустья. Динамика изменений ЛПИ и ППИ у пациентов обеих групп представлена на рисунке 1.

ЛПИ

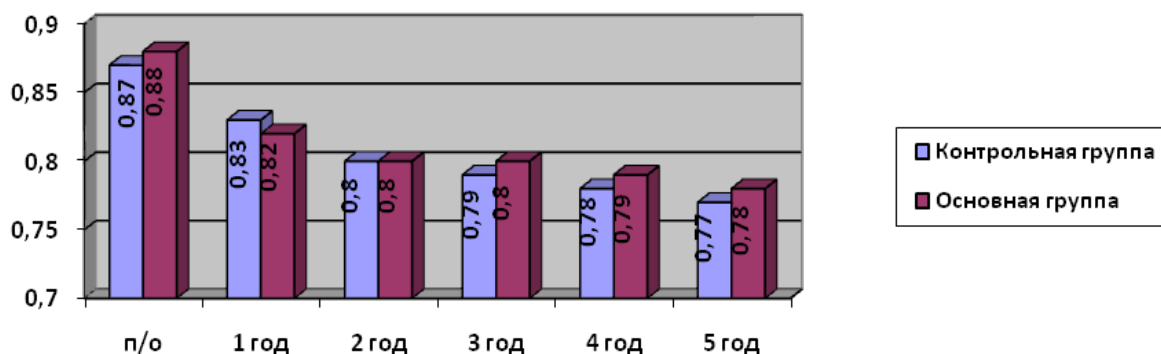


Рис. 1а

ППИ

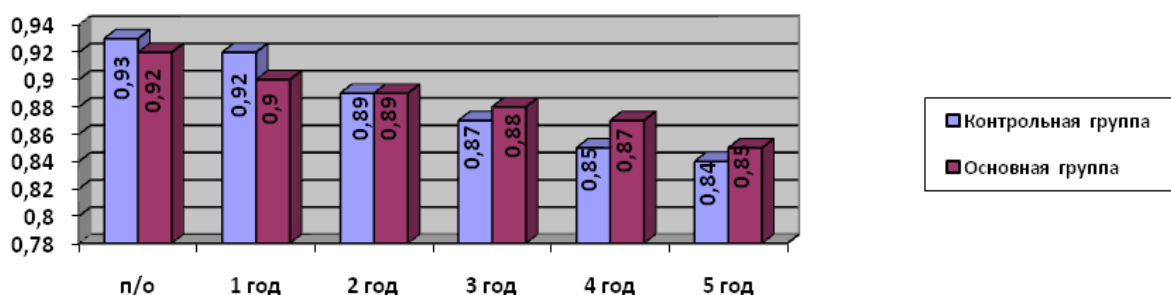


Рис. 1б

Рисунок 1 а-б: Изменение показателей плече-лодыжечного и плече-подколенного индексов в начальную и конечные точки исследования у пациентов обеих групп (М).

Из рисунка видно, что группы достоверно друг от друга по показателям ЛПИ и ППИ не отличаются. Подобные результаты получены и при исследовании диаметра просвета ГБА и диаметра просвета дистального анастомоза (рисунок 2).

Диаметр анастомоза

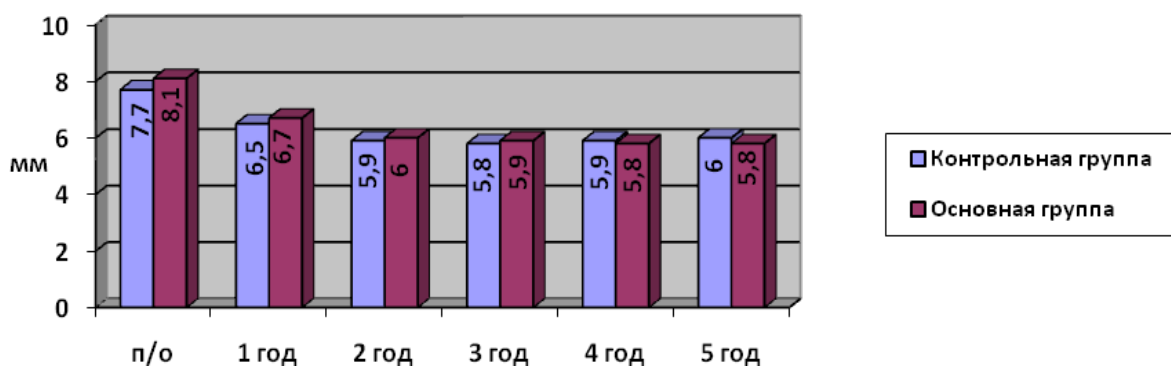


Рис. 2а

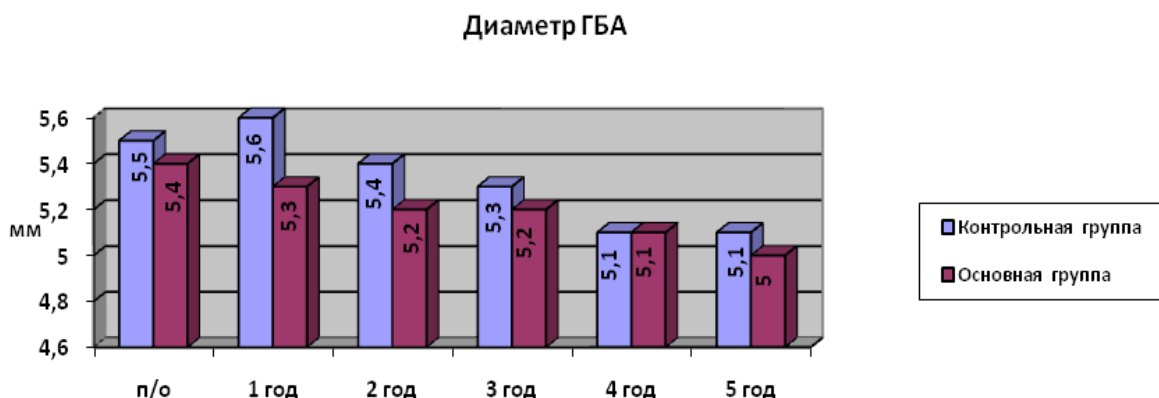


Рис. 2б

Рисунок 2 а-б: Сравнительная характеристика данных дуплексного сканирования перед выпиской и после операции до 5 лет у пациентов обеих групп (М).

Поздние тромботические реокклюзии в контрольной группе на протяжении 5 лет зарегистрированы в у 4 больных (11,4%) в период в среднем $1,4 \pm 0,4$ года. В основной группе тромбозы в отдаленном послеоперационном периоде отмечены у 1 пациента (3,2%), через 2,3 года. Группы достоверно отличались по количеству тромботических реокклюзий в отдаленном послеоперационном периоде ($p < 0,05$, критерий Колмогорова-Смирнова).

Таким образом, имеется достоверное отличие групп по показателям липидного спектра, в остальном агрессивное лечение атеросклероза оказывает положительное влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, реологию крови, ПОЛ, однако достоверной разницы в показателях не отмечено. Не выявлена достоверная разница в группах по параметрам регионарной гемодинамики, однако количество тромботических реокклюзий в отдаленном послеоперационном периоде достоверно меньше.

Вывод: Обобщая полученные данные, можно сделать заключение, что, назначая послеоперационным больным совместно с антиагрегантными дозами аспирина антигиперлипидемический препарат симвастатин и неонацин в дозировке по патогенетическим показаниям, можно пролонгировать положительный результат операции, воздействуя на активность атеросклеротического процесса в зоне реконструкции и дистальном русле.

Список литературы:

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии // М.: Медицина – 2002 – 240.
2. Айриян П. Э., Бахтиозин Р. Ф., Джорджикия Р. К. Цветовое дуплексное сканирование в морфологической и функциональной диагностике окклюзирующих заболеваний артерий нижних конечностей. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – Том 10, № 2. – с. 45 – 50.
3. Кошкин В. М., Муравьев С. В., Дадова Л. В., Калашов П. Б. Антиоксидантная и метаболическая терапия хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2006. - Том 12. - № 3. - с. 29 – 32.
4. Кузнецов М. Р., Туркин П. Ю. Современное состояние проблемы реокклюзий после реконструктивных вмешательств на артериях нижних конечностей. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2003. - № 3. – с. 71 - 76.
5. Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В., Харазов А.Ф. Можно ли предсказать исход реконструктивной операции у больных с ишемией нижних конечностей на основании дооперационных исследований // Ангиология и сосудистая хирургия – 2002 – Т. 8 – № 3 – С. 102-109.
6. Федорченко Н. П., Федорченко Н. Н. Теоретические и морфологические закономерности патогенеза атеросклероза и основных его осложнений. Новые подходы к их профилактике и лечению // Морфология – 2009 – Т.3 - № 1 – С. 14 – 21