

ПОЛЯНЦЕВ А. А., МОЗГОВОЙ П. В.,
ФРОЛОВ Д. В., ПЕРИНА В. А.,
ЛУКОВСКОВА А. А.

Эффективность патогенетического лечения атеросклероза с коррекцией тромбофилических состояний у пациентов с гибридными операциями на артериях нижних конечностей

*Волгоградский государственный медицинский университет;
Волгоградская областная клиническая больница № 1, отделение сосудистой хирургии
e-mail: froliden@aport.ru*

Реферат

В отделении сосудистой хирургии клиники общей хирургии им. А. А. Полянцева в 2006–2007 г. было сделано 64 хирургических вмешательства на аорто-подвздошном артериальном сегменте. Данные операции выполнены по принципу «гибридных технологий», т.е. пациентам выполнялись операции в два этапа. Первый этап — стеноз подвздошных артерий ликвидировался с помощью эндоваскулярных технологий — баллонная ангиопластика со стентированием. Второй этап — окклюзионные поражения подвздошных артерий оперировались открыто — выполнялось одностороннее подвздошно-бедренное протезирование, кроме того, при необходимости ликвидировался второй блок на уровне бедренно-подколенного артериального сегмента, выполнялись различные бедренно-подколенные артериальные реконструкции. Наблюдение за больными производилось в течение трех лет. Мы условно разделили этих больных на 2 группы, по принципу применяемого после операции консервативного лечения. Первая группа (контрольная) состояла из 29 больных. Все пациенты данной группы после операции получали стандартную терапию — аспирин 125–150 мг/сут и симvastатин 10 мг/сут. Во вторую (основную) было включено 35 человек, в данной группе, помимо вышеуказанной терапии, проводилась коррекция гемостаза в зависимости от выявленного тромбофилического состояния.

Большинству пациентов можно выполнять менее травматичные и щадящие операции на аорте, подвздошных артериях и артериях нижних конечностей, со значительно меньшим риском тяжелых осложнений. При использовании патогенетического лечения атеросклероза с коррекцией тромбофилических состояний отдаленные результаты данных вмешательств становятся сравнимы с результатами открытых операций.

Ключевые слова: атеросклероз артерий нижних конечностей, морфология атеросклероза, тромбофилические состояния, «гибридные» операции, профилактика поздних тромботических реокклюзий.

Polyantcev A. A., Mozgovoï P. V., Frolov D. V.,
Perina V. A., Lukovskova A. A.

Effectivity of correction of thrombophilic disorders in patients with lower extremity atherosclerosis after «hybrid» operations

*Volgograd State Medical University;
Volgograd Regional Clinical Hospital №1
e-mail: froliden@aport.ru*

Abstract

64 surgical aorto-ileac interventions on arterial segment were performed within 2006–2007 at the Department of Vascular Surgery of the Clinic of General Surgery named after A.A. Polyantsev. These operations were performed in correspondence with «hybrid technology», i.e. two-phased operations. The first phase was dedicated to elimination of aorto-ileac stenosis by means of endovascular technologies — balloon angioplasty with stent placement. The second phase, open operations for occlusal involvement of iliac artery, was devoted to unilateral iliac-femoral prosthetics, moreover, the second blockage was to eliminate at the level of femoral-popliteal arterial segment as appropriate. Various femoral-popliteal arterial reconstructions were accomplished as well. Three-year-patient observation was undertaken. We divided these patients into two basic groups in accordance with treatment implemented. The first group (controlled) counted 29 patients. All the patients had standardized post-operative treatment procedures — aspirin 125–150mg per day, simvastatin 10 mg per day. The second (basic) group consisted of 35 patients. Besides the procedures mentioned, hemostasis correction regarding thrombophilic disorders were provided.

Most of the patients are allowed to undergo less traumatic and delicate operations on their aorta, ileac arteries and lower limb arteries. Implementing pathogenetic treatment of atherosclerosis to correct thrombophilic disorder, the remote results are to have good signs with those of open operations.

Keywords: lower limb arterial atheroscleroses, morphology of atherosclerosis, thrombophilic disorders, «hybrid» operations, prevention of late thrombotic re-occlusions.

Введение

Реконструктивные операции по поводу атеросклероза аорты и магистральных артерий вошли в повседневную практику отделений сосудистой хирургии и составляют 1,8 % от числа всех хирургических вмешательств в России [2]. С развитием сосудистой хирургии и анестезиологии-реаниматологии неуклонно снижается количество ранних осложнений после реконструктивных операций при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей и острее звучит вопрос снижения поздних осложнений после подобных операций.

Наиболее частыми причинами тромботических осложнений после реконструктивных операций являются: неадекватная оценка состояния проксимального и дистального сосудистого русла, гемокоагуляционные нарушения, технические ошибки, вид шунтирующего материала [3, 6].

Кроме того, фактически не учитывается прогрессирующий характер течения атеросклероза, на фоне которого осуществляется имплантация протеза [7, 8]. В ходе изучения свойств крови у данной категории больных определяется высокая распространенность различных тромбофилических состояний, однако влияние данных изменений на результаты реконструктивных операций на аорте и магистральных артериях нижних конечностей практически не изучено [4, 5]. У больных атеросклерозом протезы артерий нередко проходимы лишь в течение 1–3 лет после операции. В структуре поздних осложнений тромбозы составляют, по данным разных авторов, от 60 до 90 % [3, 6]. Фармакотерапия, направленная на предотвращение рестенозов после ангиопластики или возникновения стенозов при шунтирующих операциях, сегодня пока не дает обнадеживающих результатов. Более того, гибридные (эндоваскулярные и шунтирующие) операции у одного пациента имеют еще больший риск поздних тромботических реокклюзий, чем стандартные открытые операции. Профилактика данного осложнения не должна сводиться к монофармакотерапии, а должна носить многофакторный характер и подбираться индивидуально.

Материал и методы исследования

В отделении сосудистой хирургии клиники общей хирургии им. А. А. Полянцева в 2006–2007 г. было выполнено 64 операции на аорто-подвздошном артериальном сегменте. Хирургические вмешательства были сделаны по принципу «гибридных технологий», т. е. пациентам операции выполнялись в два этапа. Сначала с помощью баллонной ангиопластики и стентирования ликвидировался стеноз подвздошных артерий. Вторым этапом окклюзионные поражения подвздошных артерий оперировались открыто – выполнялось одностороннее подвздошно-бедренное протезирование. При необходимости ликвидировался и второй блок на уровне бедренно-подколенного артериального сегмента и выполнялись различные бедренно-подколенные артериальные реконструкции. Больные наблюдались в течение трех лет. Мы условно разделили всех пациентов на 2 группы, по

принципу применяемого после операции консервативного лечения.

Первая группа больных (контрольная) состояла из 29 человек. Все пациенты данной группы после операции получали стандартную терапию — аспирин 125–150 мг/сут и симвастатин 10 мг/сут.

Вторая группа больных (основная) — 35 человек. Данная группа пациентов получала постоянную патогенетическую терапию атеросклероза, в зависимости от активности атеросклеротического процесса, определяемую на основании данных морфометрии стенки артерии из зоны проксимального анастомоза и лечение тромбофилического состояния, в случае его выявления.

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 имелась 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;

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

А — вероятность появления тромботических реокклюзий у больных с различной степенью макрофагального присутствия;

В — вероятность появления тромботических реокклюзий у больных с различной степенью дефекта интимы;

С — вероятность появления тромботических реокклюзий у больных с различными включениями сосудистой стенки;

Д — вероятность появления тромботических реокклюзий у больных с различным состоянием мышечных элементов сосудистой стенки;

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

W от 0 до 1 % — низкий риск развития поздних тромботических реокклюзий (табл. 1).

Пациентам с низким прогнозируемым уровнем тромботической реокклюзии в отдаленном послеоперационном периоде назначалась базисная терапия — аспирин 125–150 мг/сут и симвастатин 20 мг/сут, пациентам с высоким риском тромбоза (17 человек — 48,6 %) начальная дозировка симвастатина была 40 мг/сут, при последующем наблюдении за пациентом, если уровень печеночных ферментов превышал в 2 и более раза нормальные показатели, дозировка симвастатина уменьшалась до 20 мг/сут. К третьему году наблюдения продолжили принимать симвастатин в дозировке 40 мг 15 человек, остальные 2 принимали его в дозировке 20 мг/сут. Снижение дозировки производилось, как правило, в течение первого года приема препарата.

Исследовалась кровь пациентов на антифосфолипидный синдром (АФС): волчаночный антикоагулянт, антифосфолипидные иммуноглобулины G (АФС IgG) и M (АФС IgM); определялся уровень гомоцистеина в крови и наличие полиморфизма Ala222Val в гене метилентетрагидро-фолатредуктазы (МТФР); поиск полиморфизма Arg506Gln (мутация Лейдена) в гене V фактора свертывания; поиск полиморфизмов G20210A в гене протромбина; поиск полиморфизма G10976A в гене VII фактора свертывания; поиск полиморфизма L33P в гене тромбоцитарного рецептора фибриногена.

Нами был разработан алгоритм лечения больных со скрытыми тромбофилическими состояниями (рис. 1).

При выявлении лабораторных признаков АФС у больных облитерирующим атеросклерозом для профилактики тромботических реокклюзий была

использована комбинированная терапия — программный плазмоферрез и непрямые антикоагулянты (варфарин) в лечебных дозировках (МНО от 2 до 3-х) пожизненно.

В лечении гипергомоцистеинемии, в том числе и при обнаружении полиморфизма Ala222Val в гене МТФР, мы использовали фолиевую кислоту в дозировке 400–600 мкг/сут, обязательно с витаминами группы В (наличие вит. В6 и В12 обязательно).

При выявлении полиморфизма L33P в гене тромбоцитарного рецептора фибриногена пациентам в комплексе стандартной терапии увеличивалась дозировка аспирина до 300 мг/сут, в случае выявления аспиринарезистентности добавлялся клопидогрел 75 мг/сут.

В остальных наблюдениях (полиморфизм Arg506Gln (мутация Лейдена) в гене V фактора свертывания, полиморфизм G20210A в гене протромбина, полиморфизм G10976A в гене VII фактора свертывания) назначался варфарин (МНО удерживалось от 2 до 3).

Из пациентов, продолживших наблюдение в клинике, все были мужского пола — 64 (100 %). Средний возраст больных на момент операции $56,3 \pm 7,2$ года (первая группа — $56,9 \pm 7,4$, вторая — $55,6 \pm 6,8$). Распределение больных по стадиям заболевания (по классификации Фонтейна-Покровского, 1979 г.): II стадия — 27,5 %, III ст. — 58 %, IV ст. — 12,5 %.

Все 64 пациента имели атеросклеротическое поражение аорто-подвздошно-бедренной зоны. В дополнение к этому у 51 человека (78,5 %) был поражен бедренно-подколенный сегмент и артерии голени (21 (72,4 %) в первой группе и 30 (85,7 %) во второй).

Всего тромбофилические состояния в обеих группах выявлены у 49 (76,6 %) пациентов, в первой группе 20 человек (68,9 %), во второй — 29 (82,9 %), у многих пациентов тромбофилии встречались двух типов, а у одного больного отмечено три их разновидности (таблицы 2 и 3).

Результаты исследования

Мы выявили различия между стандартной терапией и патогенетическим лечением атеросклероза с коррекцией тромбофилических состояний. Критерием клинической эффективности в данном случае послужил плечелодыжечный индекс (ЛПИ), а также данные дуплексного сканирования просвета зоны анастомоза и (или только) диаметра ГБА на 1,0 см ниже бифуркации. Динамика изменений ЛПИ у пациентов обеих групп представлена на рис. 2.

Вероятность появления поздних тромботических реокклюзий у различных групп больных

Таблица 1

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

Из рисунка видно, что ЛПИ в отдаленном п/о периоде имеет тенденцию к снижению, однако после использования патогенетического лечения статинами и коррекции тромбофилий у пациентов основной группы ЛПИ достоверно ($p < 0,05$) отличается к третьему году наблюдения: ЛПИ — $0,68 \pm 0,09$ и $0,79 \pm 0,08$.

Клиническая эффективность использования разработанной методики лечения прослеживается и при проведении дуплексного сканирования в области дистального анастомоза у больных после операции, только в функционирующих протезах (рисунок 3). Однако данная разница при исследовании диаметра просвета ГБА, которая составила $0,43 \pm 0,23$ мм на протяжении всего исследования, была недостоверной.

Таким образом, предложенные принципы лечения больных снижают прогрессирование атеросклероза у больных ХОЗАНК в зоне реконструкции и в особенности периферическом артериальном русле.

В обеих группах смертельных и тяжелых осложнений после операции мы не наблюдали. Поздние тромботические реокклюзии в послеоперационном периоде наблюдались в первой группе в аорто-подвздошном сегменте у 3 пациентов (10,3 %). Всем троим удалось выполнить повторную реконструкцию (в одном случае у пациента с тромбозом подвздошно-бедренного шунта была выполнена тромбэктомия с реконструкцией дистального анастомоза и бедренно-подколенным шунтированием Кем-ангиопротезом, у двух других пациентов с тромбозом стентированной подвздошной артерии было выполнено подвздошно-бедренное протезирование). Также в первой группе из 16 бедренно-подколенных реконструкций поздняя тромботическая реокклюзия зарегистрирована у 5 пациентов (31,3 %), у трех больных были выполнены повторные операции в указанном сегменте, у остальных кровообращение конечности оставалось компенсированным и повторное оперативное лечение не выполнялось.

Во второй группе отмечен один случай тромбоза (2,9 %) зоны стентирования подвздошной артерии и у этого же пациента окклюзия бедренно-подколенного шунта с развитием критической ишемии конечности, что потребовало выполнить подвздошно-бедренное протезирование с повторным бедренно-подколенным шунтированием Кем-ангиопротезом. Стоит отметить, что у этого пациента выявлено три тромбофилических состояния (антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия и мутация Лейдена), коррекция которых одновременно достаточно сложна.

Группы по количеству поздних тромботических реокклюзий достоверно отличались ($p < 0,05$, критерий Колмогорова-Смирнова). Всем пациентам удалось сохранить конечности.

Заключение

Таким образом, у большинства пациентов можно выполнять менее травматичные и щадящие операции на аорте, подвздошных артериях и артериях нижних конечностей. Это значительно снижает риск тяжелых осложнений и расширяет показания к операции. При



Рис. 1. Алгоритм лечения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей со скрытыми тромбофилическими состояниями

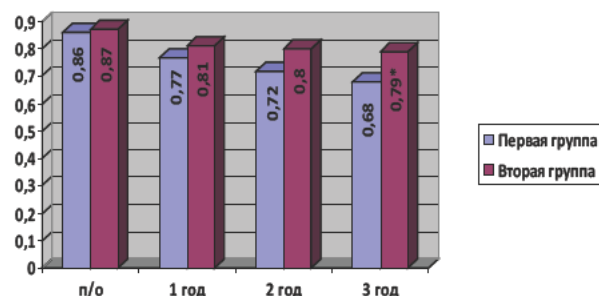


Рис. 2. Изменение показателей плече-лодыжечного индекса в начальную и конечные точки исследования у пациентов обеих групп (М, где * — уровень значимости $p < 0,05$)

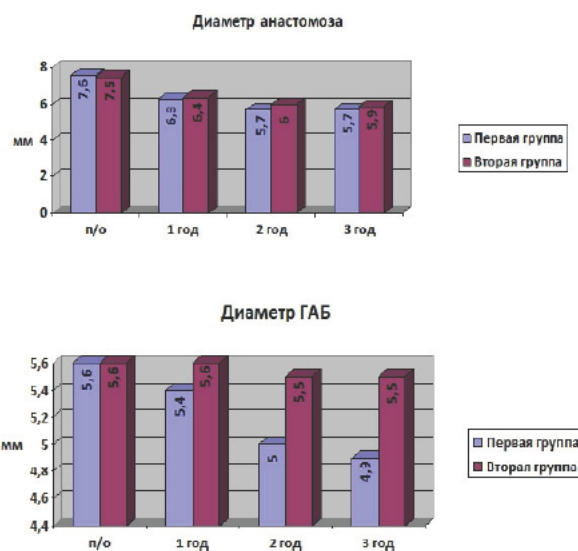


Рис. 3. Сравнительная характеристика данных дуплексного сканирования перед выпиской и через 3 года после операции у пациентов обеих групп

использовании патогенетического лечения атеросклероза с коррекцией тромбофилических состояний отдаленные результаты данных вмешательств становятся сравнимы с результатами открытых операций на аорто-подвздошном артериальном сегменте.

Таблица 2

Тромбофилическое состояние	Первая группа	Вторая группа
Антифосфолипидный синдром	7 (20,6 %)	10 (34,5 %)
АФС IgG	40,38±23,85 (6 (17,6 %))	30,19±18,51 (7 (23,3 %))
АФС IgM	35,18±13,95 (4 (11,8 %))	23,61±10,77 (5 (16,7 %))
Волчаночный антикоагулянт	6 (17,6 %)	5 (16,7 %)
Нарушение обмена гомоцистенина	16 (80 %)	22 (75,9 %)
Гипергомоцистениемия	23,1±6,85 (9 (45 %))	21,9±5,98 (14 (48,3 %))
Полиморфизм в гене МТФР	15 (75 %)	19 (65,5 %)
Полиморфизма в гене протромбина	0 (0 %)	1 (3,4 %)
Полиморфизм в гене тромбоцитарного рецептора фибриногена	2 (10 %)	3 (10,3 %)
Полиморфизм в гене VII фактора свертывания	3 (15 %)	2 (6,9 %)
Полиморфизм в гене V фактора свертывания	1 (5 %)	2 (6,9 %)
Аспиринорезистентность тромбоцитов	0 (0,0 %)	1 (3,4 %)
Всего	20 (100 %)	29 (100 %)

Распределение больных по группам, в зависимости от встречаемости одного, двух, трех тромбофилических состояний у одного пациента в основной и контрольной группах

Таблица 3

Количество тромбофилий	Первая группа	Вторая группа
Одно тромбофилическое состояние у одного пациента	13 (65 %)	18 (62,1 %)
Два тромбофилических состояния у одного пациента	7 (35 %)	10 (34,5 %)
Три тромбофилических состояния у одного пациента	0 (0,0 %)	1 (3,4 %)
Всего	20 (100 %)	29 (100 %)

Литература

1. Автандилов, Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. — М.: Медицина, 2002. — 240 с.
2. Бокерия, Л. А. Сердечно-сосудистая хирургия в РФ / Л. А. Бокерия, Р. Г. Гудкова // Сб. тезисов докл. и сообщ. III Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов. — М., 1996. — С. 331.
3. Давыдович, Л. Аорто-бифеморальное протезирование: факторы, определяющие отдаленные результаты / Л. Давыдович [и др.] // Ангиол. и сосудистая хирургия. — 1999. — Т. 5. — № 2. — С. 85–95.
4. Дортланд, Ван Ридт Р. В. Х. Некоторые аспекты окклюзирующего атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей / Р. В. Х. Дортланд ван Ридт, Б. К. Экельбоум // Ангиол. и сосудистая хирургия. — 1997. — № 3. — С. 32–42.
5. Капустин, С. И. Наследственная тромбофилия — актуальная проблема современной медицины / С. И. Капустин [и др.] // Мед. академ. журн. — 2006. — Т. 6. — № 1. — С. 183–191.
6. Капустин, С. И. Наследственная тромбофилия как полигенная патология / С. И. Капустин [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2006. — № 2. — С. 24–34.
7. Покровский, А. В. Можно ли предсказать исход реконструктивной операции у больных с ишемией нижних конечностей на основании дооперационных исследований? / А. В. Покровский [и др.] // Ангиол. и сосудистая хирургия. — 2002. — Т. 8. — № 3. — С. 102–109.
8. Munro, J. M. Biology of disease. The pathogenesis of atherosclerosis; atherogenesis and inflammation / J. M. Munro, R. S. Cotran // Lab. Invest. — 1988. — Vol. 58. — P. 249–261.