

КОРРЕКЦИЯ ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ БЕДРЕННО-ПОДКОЛЕННО-БЕРЦОВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Казанцев А.В.*, кандидат медицинских наук,

Корымасов Е.А., доктор медицинских наук

Кафедра хирургии института последипломного образования ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

РЕЗЮМЕ Проведено исследование системы гемостаза у 49 больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей бедренно-подколенно-берцовой локализации на III–IV стадии. Выявлена активация системы гемостаза с развитием гиперкоагуляции (повышение агрегационной активности тромбоцитов, увеличение содержания фибриногена, продуктов деградации фибрина, растворимых фибринмономерных комплексов, D-димеров, тромбоцитарных факторов $ТФ_3$ и $ТФ_4$) в до- и послеоперационном периоде. Применение сулодексида положительно влияет на оба звена системы гемостаза, поскольку оказывает одновременно антитромботическое, профибринолитическое, антикоагулянтное и вазопротективное действие.

Ключевые слова: атеросклероз артерий нижних конечностей, система гемостаза, агрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция, сулодексид.

* Ответственный за переписку (corresponding author): dockazantsev@mail.ru

Высокая распространенность (от 3 до 10% всего населения планеты) заболеваний периферических артерий нижних конечностей в 20–70% случаев сопровождается нарушением кровообращения и развитием хронической критической ишемии нижних конечностей (ХКИНК) [9]. Выбор хирургической тактики при ХКИНК является наиболее трудной задачей современной ангиохирургии. Это связано с быстро прогрессирующим характером артериальной недостаточности при отсутствии возможности выполнения реконструктивно-восстановительной операции [8].

Единственным выходом из этой ситуации является лечение, направленное на стимуляцию коллатерального кровообращения [3, 5]. Для этой цели применяется поясничная симпатэктомия и реваскуляризирующая остеотомия [4]. Эффективность данной операции колеблется от 35–37 до 70–85% [10]. Такая разница объясняется как незначительным количеством наблюдений, так

и отсутствием четких критериев, определяющих целесообразность этого оперативного вмешательства [2].

Еще одной причиной неудовлетворительных результатов существующих методов стимуляции периферического кровотока является то, что атеросклеротическое поражение сосудов создает угрозу тромбообразования из-за активации системы гемостаза. Данный процесс связан с тем, что процессы перекисного окисления липидов, вызванные местным дефицитом кислорода, сопровождаются ускорением генерации тромбина [1].

Именно поэтому пути улучшения результатов лечения данной категории больных заключаются в коррекции гемокоагуляционных сдвигов на всех этапах комплексного лечения, включая и оперативное вмешательство.

Традиционное медикаментозное лечение периферических сосудистых расстройств базируется

Kazantsev A. V., Korymasov E. A.

CORRECTION OF HEMOCOAGULATIVE ALTERATIONS IN OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF FEMORAL-POPLITEAL-TIBIAL LOCALIZATION

ABSTRACT Hemostasis system examination was made in 49 patients with obliterating atherosclerosis of lower limbs arteries of femoral-popliteal-tibial localization at III–IV stages. Hemostasis system activation with hypercoagulation development (growth of thrombocytes aggregation activity, increase of fibrinogen content, fibrin degradation products, soluble fibrinmonomeric complexes, D-dimers, thrombocytic factors) was revealed in pre- and postoperative periods. Sulodexide administration had positive influence on both links of hemostasis system since it exerted antithrombotic, profibrinolytic, anticoagulant and vasoprotective actions simultaneously.

Key words: atherosclerosis of low limbs arteries, hemostasis system, thrombocytes aggregation, hypercoagulation, sulodexide.

на использовании антикоагулянтов, дезагрегантов. Между тем, указанный лечебный комплекс не всегда оказывается эффективным в качестве универсального метода купирования регионарного ишемического синдрома. В последнее время перспективы лечения связываются с новым препаратом сулодексидом, являющимся естественным гликозаминогликаном, получаемым из кишечника свиньи [6].

Целью настоящего исследования явилось изучение изменений системы гемостаза у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей бедренно-подколенно-берцовой локализации, а также возможность коррекции ее сулодексидом во время комплексного лечения, включающего хирургическое вмешательство.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работу были включены 49 пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей бедренно-подколенно-берцовой локализации. У всех больных была III–IV стадия заболевания (по классификации Фонтейна (1954)). Пациенты предъявляли жалобы на боль в покое и во время сна, не купирующуюся лекарственными препаратами. Отмечался цианоз стоп, атрофия мышц, некротические изменения (язвы) на пальцах стоп.

Диагноз устанавливали на основании ультразвуковой доплерографии и рентгеноконтрастной ангиографии. У всех пациентов имела место окклюзия на бедренно-подколенном и подколенно-берцовом уровне. Реконструктивно-восстановительная операция была невозможна.

Пациенты получали стандартную кратковременную предоперационную терапию: обезболивающие препараты (2 мл трамала 2 раза в сутки, 1 мл 2%-ного промедола 1 раз в сутки), реополиглюкин (400 мл в сутки), никотиновую кислоту (10 мл 1%-ного раствора, предварительно растворенного в 400 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия). Антикоагулянты до операции не вводили.

Оперативное вмешательство заключалось в выполнении поясничной симпатэктомии, реваскуляризирующей остеотрепанации большеберцовой кости и ампутации пальцев стопы при наличии выраженных некротических изменений.

После выполнения операции все пациенты были разделены на две группы методом простой рандомизации. Основную группу составили 25 человек, которым сразу же после операции был назначен сулодексид (по 600 ЛЕ 2 раза в сутки, предварительно растворенный в 200 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия, в течение 5 дней,

затем перорально по 250 ЛЕ 2 раза в день в течение 25 дней).

В группу сравнения были включены 24 пациента, которые не получали сулодексид. Сразу же после операции им назначали: гепарин по 5 000 ЕД 3 раза в сутки подкожно в течение 5 дней; пентоксифиллин по 5 мл 2 раза в сутки, предварительно растворенный в 200 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида, в течение 5 дней, затем перорально по 400 мг 3 раза в сутки.

Контрольную группу составили 29 пациентов мужского пола в возрасте 40–60 лет без признаков атеросклеротического поражения магистральных артерий (доноры крови).

Пробы крови брали за сутки до операции, на 2-й день после вмешательства и на 7-е сутки после операции. Наряду с общеклиническими анализами крови проводили исследование тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, определяли содержание фибриногена, растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК), тромбоцитарных факторов $ТФ_3$ и $ТФ_4$, продуктов деградации фибрина (ПДФ), активированное частичное тромбопластиновое время, количество тромбоцитов, их спонтанную и АДФ-агрегацию [7].

Агрегацию тромбоцитов выполняли на аппарате АЛАТ2 «Биола» модель ЛА230-2 (Россия). Определяли уровень D-димеров (методом иммунотурбидиметрии) на автоматическом коагулометре «STA Compact» фирмы «Roche» (Франция) с использованием реагентов фирмы «Stago».

Для обработки результатов применяли параметрические и непараметрические статистические методы (t-критерий Стьюдента, χ^2). Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза $p = 95\%$ и более ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего, следует отметить отсутствие достоверных различий между показателями гемостаза у больных основной группы и группы сравнения (табл.).

Анализ полученных данных показал, что при поступлении в стационар у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей бедренно-подколенно-берцовой локализации имелись признаки активации системы гемостаза. Это проявлялось в повышении спонтанной и АДФ-агрегации тромбоцитов. Данные показатели достоверно отличались от таковых у здоровых людей. Характерным изменением было увеличение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания

Таблица. Показатели системы гемостаза у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

Показатель	Контроль	Группы	До операции	После операции	
				На 2-е сутки	На 7-е сутки
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$257,1 \pm 23,24$	Сравнения	$284,9 \pm 10,80$	$280,2 \pm 19,70$	$256,4 \pm 21,43$
		Основная		$298,9 \pm 15,42$	$321,0 \pm 19,40$
Спонтанная агрегация тромбоцитов, %	$4,0 \pm 0,15$	Сравнения	$4,4 \pm 0,08^*$	$5,9 \pm 0,15^{**}$	$4,8 \pm 0,09^{** \#}$
		Основная		$4,5 \pm 0,12^{***}$	$3,6 \pm 0,05^{*** \#}$
АДФ-агрегация тромбоцитов, %	$55,7 \pm 1,11$	Сравнения	$59,8 \pm 1,60^*$	$72,9 \pm 0,61^{**}$	$66,1 \pm 0,30^{** \#}$
		Основная		$57,3 \pm 0,71^{***}$	$49,5 \pm 0,85^{*** \#}$
Тромбоцитарный фактор ТФ_3 , %	$83,2 \pm 1,70$	Сравнения	$89,8 \pm 2,10^*$	$98,0 \pm 1,35^{**}$	$92,7 \pm 1,40^{\#}$
		Основная		$78,8 \pm 0,92^{***}$	$75,3 \pm 1,21^{*** \#}$
Тромбоцитарный фактор ТФ_4 , %	$3,6 \pm 0,08$	Сравнения	$3,9 \pm 0,08^*$	$4,8 \pm 0,03^{**}$	$4,3 \pm 0,03^{** \#}$
		Основная		$3,5 \pm 0,04^{***}$	$3,0 \pm 0,05^{*** \#}$
Фибриноген, г/л	$2,1 \pm 0,05$	Сравнения	$2,3 \pm 0,05^*$	$2,8 \pm 0,10^{**}$	$2,6 \pm 0,03^{** \#}$
		Основная		$2,2 \pm 0,04^{***}$	$2,1 \pm 0,04^{*** \#}$
ПДФ, мг%	$14,8 \pm 0,45$	Сравнения	$19,8 \pm 0,40^*$	$23,7 \pm 1,12^{**}$	$19,8 \pm 1,30^{\#}$
		Основная		$14,6 \pm 0,40^{***}$	$11,8 \pm 0,83^{*** \#}$
РФМК, мкг/мл	$24,3 \pm 0,48$	Сравнения	$27,3 \pm 0,12^*$	$34,8 \pm 0,75^{**}$	$26,9 \pm 0,75^{*** \#}$
		Основная		$22,4 \pm 0,86^{***}$	$17,7 \pm 1,00^{*** \#}$
D-димеры, нг/мл	$0,23 \pm 0,025$	Сравнения	$0,27 \pm 0,017$	$0,45 \pm 0,020^{**}$	$0,36 \pm 0,017^{** \#}$
		Основная		$0,26 \pm 0,021^{***}$	$0,23 \pm 0,014^{*** \#}$

Примечание: * – достоверные различия по сравнению с контрольной группой; ** – достоверные различия по сравнению с дооперационными данными; *** – достоверные отличия основной группы от группы сравнения; # – достоверные отличия по сравнению с показателями на 2-е сутки.

крови – ПДФ, РФМК, D-димеров, тромбоцитарных факторов ТФ_3 и ТФ_4 .

Оперативное вмешательство, будучи экстремальным воздействием, приводило к дальнейшему усугублению гиперкоагуляции у больных группы сравнения. На 2-е сутки после операции все компоненты тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза оказались повышены в гораздо большей степени, чем до операции, несмотря на назначенную антикоагулянтную и дезагрегантную терапию.

В основной группе на 2-е сутки отмечена противоположная тенденция. Спонтанная и АДФ-агрегация тромбоцитов снизились по сравнению с дооперационным уровнем и даже достоверно не отличались от аналогичных показателей контрольной группы. Аналогичные изменения отмечены и в динамике маркеров внутрисосудистого свертывания крови.

На 7-е сутки в группе сравнения выраженность признаков активации тромбоцитов стала меньше под влиянием антикоагулянтной и дезагрегантной терапии, но спонтанная и АДФ-агрегация тромбоцитов все еще достоверно отличались

от аналогичных значений контрольной группы. Содержание маркеров внутрисосудистого свертывания крови снизилось, но оставалось выше контрольного.

У больных основной группы на 7-е сутки уменьшились по сравнению с контролем активность тромбоцитов и уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови, исключая уровень D-димеров, который сравнялся с контролем.

Содержание фибриногена в группе сравнения было повышено на всех этапах наблюдения. В основной группе оно совпадало с контролем, будучи достоверно ниже, чем в группе сравнения на соответствующих этапах забора крови.

Проведенное исследование показало, что облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей бедренно-подколенно-берцовой локализации сопровождается гиперкоагуляционными сдвигами. Активное участие тромбоцитов в этом процессе связано с их ролью в перекисном окислении липидов: тромбоциты являются важнейшим источником продуктов липопероксидации в крови. Ишемия и гипоксия мышц нижних конечностей, вызывая усиление перекисного окисле-

ния липидов, приводят к повышению активности тромбоцитов. Поэтому речь может идти о развитии у таких больных скрытой, или хронической, формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Появление гиперкоагуляционного потенциала является защитной реакцией организма на операционную травму, впрочем, как и на любую другую. В условиях уже существующей при облитерирующем атеросклерозе гиперкоагуляции возможно развитие развернутой картины ДВС-синдрома с последующими клиническими проявлениями в виде тромбоза дистального русла, нарушения путей оттока и усугубления ишемии.

Применение сулодексида оказывает положительное влияние на оба звена системы гемостаза. Данный эффект возникает быстрее и носит более выраженный характер, чем при применении традиционных антикоагулянтов и дезагрегантов. Аналогичный эффект при назначении гепарина был достигнут лишь к концу первой недели после операции. Кроме того, в отличие от гепарина, лечение сулодексидом было возможно более длительное время без каких-либо побочных явлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бышевский А. Ш., Галян С. Л., Горбатилов К. В. Гемостатические сдвиги при аортобедренном и бедренно-подколенном шунтировании у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Хирургия. – 2004. – № 10. – С. 38–41.
2. Гавриленко А. В., Кохан Е. П., Абрамян А. В. Применение поясничной симпатэктоми в лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей – современный взгляд на проблему // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – № 3. – С. 90–95.
3. Давыденко В. В., Мачс В. М. Стимулированный ангиогенез – новое направление в лечении при ишемических состояниях // Вестн. хирургии. – 2000. – № 1. – С. 117–120.
4. Зусманович Ф. Н. Реваскуляризирующая остеотрепанация в лечении хронической критической ишемии конечностей // Хирургия. – 1999. – № 4. – С. 10–12.
5. Каримов З. З., Бахритдинов Ф. Ш., Соатов Р. Р. Симпатэктоми и внутриартериальная перфузионная терапия при критической ишемии нижних конечностей // Вестн. хирургии. – 1999. – № 5. – С. 19–21.
6. Коваленко В. И., Калитко И. М., Кочубей В. П. Вессел дуэ ф (сулодексид) в комплексном лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей : метод. пособие для врачей. – М., 2002.
7. Момот А. П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинко-лабораторной диагностики. – СПб., 2006.
8. Покровский А. В., Дан В. Н., Чупин А. В. Можно ли предсказать исход реконструктивной операции у больных с ишемией нижних конечностей на основании дооперационных исследований // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – № 3. – С. 102–109.
9. Савельев В. С., Кошкин В. М., Каралкин А. В. Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. – М., 2010.
10. Шевцов В. И., Бунов В. С., Гордиевских Н. И. Влияние туннелизации на давление в полости большеберцовой кости при артериальной недостаточности в конечности // Вестн. хирургии. – 1999. – № 6. – С. 43–46.

ВЫВОДЫ

Лечение больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей бедренно-подколенно-берцовой локализации требует обязательной коррекции существующих гемостазиологических сдвигов. Пути улучшения результатов при этом заключаются в применении сулодексида. Особенность данного препарата состоит в том, что он быстро оказывает одновременно антитромботическое, профибринолитическое, антикоагулянтное и вазопротективное действие на уровне микрососудов.

Поступила 27.10.2010 г.