На правах рукописи

Попов Вадим Вячеславович

ПРИМЕНЕНИЕ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

14.01.17 – хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2010

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН» (г. Новосибирск)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Егоров Вадим Анатольевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук Анищенко Владимир Владимирович

кандидат медицинских наук Ким Игорь Николаевич

Ведущее учреждение: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (г. Барнаул*)*

Защита состоится "_____"_____2010 г. в_____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел/факс (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан "_____"_____2010

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Проблема атеросклероза общеизвестна и обусловлена большой распространенностью заболевания (Учкин И. Г., Александрова Е. С., 2007), высоким уровнем смертности от его осложнений (Кузьмин В. В. и соавт., 2006), трудностями в лечении, а также большими материальными издержками общества (Chow I. et al., 2008). Прогрессирование ОАСНК служит причиной ранней инвалидизации не менее трети больных, а 10 % из них подвергаются ампутации конечностей (Свешников А. А. и соавт., 2000).

Задачей хирургического вмешательства у больных с критической ишемией является не только попытка восстановления магистрального артериального кровотока и сохранение жизнеспособности конечности, но и улучшение кровообращения в ней с целью снижения уровня ампутации, что позволяет повысить качество жизни пациентов в последующем (Stevens L. M. et al., 2006).

Справедливо утверждение, что квалифицировать результаты хирургического лечения как отличные при критической ишемии атеросклеротического генеза у больных не представляется возможным, так как при неуклонном прогрессировании атеросклеротического процесса улучшение носит относительно временный характер и предполагает постоянную и адекватную пожизненную медикаментозную терапию (Буров Ю. А. и соавт., 2000; Akishita M., Ouchi Y., 2006).

В большинстве случаев именно артериальные реконструкции позволяют сохранить конечность. Однако в целом статистику результатов хирургического лечения при критической ишемии нижних конечностей сегодня нельзя признать удовлетворительной, поскольку периоперационная летальность достигает 12 %, частота больших ампутаций 10 – 21,5 % (Moreno P. R. et al., 2006).

Основной причиной неудовлетворительных результатов хирургического лечения критической ишемии нижних конечностей при атеросклерозе является развитие реокклюзий в реконструированных сосудистых бассейнах

(Буров Ю. А. и соавт., 2000). Наиболее важной в генезе ранних реокклюзий у больных с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей общепризнанна роль высокого периферического сосудистого сопротивления, в частности, низких функциональных возможностей сосудов микроциркуляторного русла (Blacher J. et al., 2006). Ведущей причиной поздних реокклюзий является прогрессирование атеросклеротического процесса. После выполнения хирургического вмешательства 5-летняя выживаемость больных не превышает 57-78 %, 10-летняя – 30-65 % (Stevens L. M. et al., 2006; Blacher J. et al., 2006).

Поиск путей улучшения отдаленных результатов реваскуляризирующих операций является актуальной задачей современной сердечно-сосудистой хирургии. Помимо совершенствования схем медикаментозной терапии у больных, оперированных по поводу критической ишемии нижних конечностей, постоянно идет поиск новых методов коррекции прогрессирования атеросклеротического процесса (Хамитов Ф. Ф. и соавт., 2008).

Выявлено, что использование стволовых клеток приводит к восстановлению кровотока в ишемизированных органах и тканях, выраженному антиатеросклеротическому эффекту, образованию новой сосудистой ткани, восстановлению поврежденных органов (Teiji O., 2004). Недавние исследования показали, что при различных ишемических состояниях отмечается миграция аутологичных стволовых клеток из костного мозга в ответ на выброс в ишемизированных тканях некоторых цитокинов, в том числе, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) (Ohtsuka M. et al., 2004). Данные факторы, в особенности Г-КСФ, являются активаторами гемопоэза и способствуют мобилизации стволовых клеток из костного мозга. Воздействие Г-КСФ на костный мозг реципиента приводит к увеличению выброса в периферическую кровь CD34+-клеток, гемопоэтических стволовых клеток и CD133+-клеток – предшественников эндотелия (Orlic D. et al., 2001).

К настоящему моменту накоплен некоторый опыт применения факторов мобилизации стволовых клеток при таком частном варианте ишемического состояния, как инфаркт миокарда (Minatoguchi S. et al., 2004; Ince H. et al., 2005).

Результаты, полученные в клинике, свидетельствовали об улучшении васкуляризации зоны ишемизированного миокарда (Louzada R. A. et al., 2010). Наиболее изученным и часто применяемым в клинике гранулоцитарным колониестимулирующим фактором является рекомбинантный препарат Нейпоген (действующее вещество – филграстим). Использование его в клинической практике позволяет значительно улучшить результаты лечения, в том числе и при системных заболеваниях, протекающих с нарушениями в артериальном русле, в настоящее время показания к его применению достаточно широки (Sinitsyn Y. et al., 2009; Lubenau H. et al., 2009; Forjaz de Lacerda J. et al., Vanz A. L. et al., 2009). Высказываются мнения о его перспективном использовании при лечении ишемических состояний (Aliev G. et al., 2008). Отсутствие в доступных литературных источниках сведений о применении колониестимулирующих факторов при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей обусловили выбранное нами направление поиска.

Цель работы. Улучшить результаты лечения больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей путем использования гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в послеоперационном периоде после прямых реваскуляризирующих операций.

Задачи исследования:

1. Разработать протокол клинического применения гранулоцитарного колониестимулирущего фактора в раннем послеоперационном периоде у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей.
2. Выявить особенности динамики показателей артериального кровотока после прямых реваскулизирующих операций под влиянием гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.
3. Оценить течение ближайшего и отдаленного послеоперационного периода у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, оперированных по поводу реокклюзий, на фоне использования гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.
4. Провести сравнительный анализ ближайших и отдаленных результа-

тов лечения больных облитерирующим атеросклерозом при различных способах ведения ближайшего послеоперационного периода.

Научная новизна. Впервые выявлено снижение частоты ранних тромбозов шунта у пациентов с облитерирующим атеросклерозом после повторных реконструктивных операций при применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Доказано положительное влияние применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на состояние артериального кровотока нижних конечностей у пациентов в отдаленном периоде после повторных реконструктивных операций, что подтверждается отсутствием достоверного снижения объемных и скоростных характеристик кровотока в артериях нижних конечностей и отсутствием нарастания степени артериальной ишемии в течение 6 месяцев послеоперационного периода.

Практическая значимость. Впервые разработана и внедрена в клиническую практику методика применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора после повторных реконструктивных операций на артериях нижних конечностей у пациентов с облитерирующим атеросклерозом.

Определены показания и противопоказания к применению гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей.

Проведен сравнительный анализ клинической эффективности различных способов ведения раннего послеоперационного периода после повторных реконструктивных операций на артериях нижних конечностей при облитерирующем атеросклерозе и построена доказательная база целесообразности применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в раннем послеоперационном периоде после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей способствует увеличению сроков эффективного функционирования сосудистого протеза. Предложенная методика легко воспроизводима и может найти применение в ангиохирургии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей при облитерирующем атеросклерозе положительно влияет на состояние артериального кровотока в отдаленном периоде за счет стабилизации его объемных и скоростных характеристик.

2. Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора после повторных реконструктивных операций на артериях нижних конечностей способствует снижению степени хронической артериальной недостаточности в отдаленном послеоперационном периоде.

3. По сравнению со стандартными протоколами ведения послеоперационного периода после повторных реваскуляризирующих операций при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора является предпочтительным за счет снижения частоты ранних тромбозов шунта и увеличения сроков его эффективного функционирования в отдаленном послеоперационном периоде.

Апробация. Основные положения диссертации доложены на заседании хирургического общества (Новосибирск, 2009), на расширенном заседании Ученого совета НИИ клинической иммунологии Сибирского отделения РАМН (Новосибирск, 2009).

Внедрение результатов работы. Методика лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора внедрена в повседневную практику в отделении хирургии сосудов Муниципального учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 12» (г. Новосибирск) и в хирургическом отделении клинического отдела НИИ клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН (г. Новосибирск).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 5 печатных работ, из них 1 – в ведущем рецензируемом научном журнале, рекомендуемом ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 129 страни-

цах машинописного текста и состоит из оглавления, списка терминологических сокращений, введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 15 рисунками и содержит 12 таблиц. Список используемой литературы содержит 248 источников (122 отечественных и 126 иностранных авторов).

Личный вклад автора. Все больные с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей курировались лично автором. Материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Городской клинической больницы № 12 (г. Новосибирск).

Работа основана на анализе результатов лечения 58 пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Средний возраст составил 53,3 ± 2,1 года. Все наблюдаемые пациенты были мужского пола. Длительность заболевания облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей составляла в среднем 49,9 ± 6,3 месяцев. Ранее всем пациентам были выполнены реваскуляризирующие операции на артериях нижних конечностей по поводу хронической артериальной недостаточности в объеме бедренно-подколенного шунтирования. В 51,7 % наблюдений (у 30 пациентов) ранее было выполнено аутовенозное протезирование бедренно-подколенного сегмента, у 18 пациентов (что составило 31,0 % случаев) была выполнена ангиопластика с использованием ксенопротезов «Кемангио». 17,2 % пациентов ранее перенесли бедренно-подколенное шунтирование синтетическим протезом.

В последующем в различные сроки после первичного протезирования пораженного сегмента артериального русла нижних конечностей у всех пациентов развились клинические признаки реокклюзии, что и послужило основанием для настоящей госпитализации и выполнения повторного реваскуляризирующего вмешательства. Сроки развития реокклюзии составляли в среднем

21,8 ± 2,1 месяцев.

Распределение пациентов в зависимости от использованного при репротезировании материала выглядело следующим образом: у 46,6 % пациентов (27 наблюдений) была выполнена аутовенозная ангиопластика, 21 пациенту был установлен ксенопротез «Кемангио» (36,2 % от общего количества наблюдаемых), в 17,2 % случаев при повторном бедренно-подколенном шунтировании мы использовали синтетические сосудистые протезы «Гортекс» или «Экофлон» (у 10 пациентов).

При поступлении пациентов с облитерирующим атеросклерозом в стационар мы оценивали степень хронической ишемии нижних конечностей (ХИНК), используя классификацию R. Fontain в модификации А. В. Покровского (1979) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов по стадии хронической артериальной недостаточности нижних конечностей

Количество пациентов	Степень хронической артериальной недостаточности		
	IIб	III	IV
Абсолютное, чел	34	18	6
Относительное, %	58,6	31,0	10,3

По данным тредмил-теста, дистанция безболевой ходьбы составляла у пациентов с облитерирующим атеросклерозом при их поступлении в стационар в среднем 47,9 ± 2,6 м.

Всем пациентам были выполнены повторные реваскуляризирующие операции на артериях нижних конечностей.

Предоперационная подготовка включала в себя курс терапии, направленной на улучшение реологических свойств крови (пентоксифиллин 10,0 мл + NaCl 0,9 % – 200 мл внутривенно капельно № 7-10, никотиновая кислота 2,0 мл внутримышечно 2 р/сут № 7-10, реополиглюкин 200 мл внутривенно капельно № 5), курс физиолечения (диадинамотерапия на поясничные ганглии № 10 и магнитотерапия на нижние конечности № 10), по показаниям проводили кор-

рекцию сопутствующей патологии.

В зависимости от метода ведения послеоперационного периода пациенты были разделены на две группы.

Первую контрольную группу составили 34 пациента с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, которым после операции по поводу реокклюзии артериального шунта проводили лечение по стандартной схеме, включавшей в себя: нормализацию обменных процессов и коррекцию системных расстройств (по показаниям – инфузионная, гипотензивная, антиангинальная терапия, коррекция углеводного обмена), улучшение региональной гемодинамики и микроциркуляции (гепарин 5 тыс. ЕД подкожно 4 р/сут в течение 7 суток, пентоксифиллин 10,0 мл + NaCl 0,9 % – 200 мл внутривенно капельно № 5, никотиновая кислота 2,0 мл внутримышечно 2 р/сут № 7-10, реополиглюкин 200 мл внутривенно капельно № 3-5), антибактериальную терапию (цефтриаксон 50 мг/кг/сут внутривенно в течение 5-7 суток). Аббревиатура данной группы далее по тексту – «1К».

В состав второй основной группы были включены 24 пациента с облитерирующим атеросклерозом, которым в ближайшем послеоперационном периоде после выполнения реваскуляризирующих операций был назначено введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Был применен препарат Нейпоген. Препарат назначали в дозировке 10 мкг/кг/сут в виде подкожных инъекций. Суточную дозу вводили одномоментно. Продолжительность курса составляла 5 суток. Для предупреждения побочных эффектов (костные боли, гриппоподобные симптомы) назначали парацетамол 1г внутрь за 1 – 1,5 часа до инъекции Нейпогена.

Пациентам основной группы в ближайшем послеоперационном периоде также проводили стандартное лечение по схеме, представленной выше.

У большинства пациентов имелись одно или несколько сопутствующих заболеваний, основные нозологические единицы которых представлены в таблице 2.

Таблица 2

Структура сопутствующей патологии у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей

Нозологические единицы	Количество пациентов в группах, чел	
	«1К» (n = 34)	«2О» (n = 24)
Ишемическая болезнь сердца	10 (29,4 %)	8 (33,3 %)
Гипертоническая болезнь	13 (38,2 %)	13 (54,2 %)
Сахарный диабет 2 типа	3 (8,8 %)	4 (16,7 %)
Варикозная болезнь нижних конечностей	3 (8,8 %)	2 (8,3 %)
Хронические неспецифические болезни легких	5 (14,7 %)	2 (8,3 %)
Язвенная болезнь	3 (8,8 %)	5 (20,8 %)

Контрольная и основная группы формировались по принципу парного контроля и были сопоставимы по основным учетным признакам.

Методы обследования. Клинически оценивались отдаленные результаты повторных реконструктивных операций:

– оценивали летальность в отдаленном послеоперационном периоде,

– исследовали количество и уровень ампутаций нижних конечностей у пациентов с облитерирующим атеросклерозом;

– определяли степень корреляции изучаемых признаков.

Инструментальные методы объективизации данных включали в себя: артериографию нижних конечностей (в условиях рентгеноперационной на ангиографическом комплексе «Tridoros Optimatic-1000», Siemens), допплерографию артерий нижних конечностей (с использованием аппарата «SIEMENS SONOLINE Sienna» (США), компьютерную томографию с контрастированием сосудистого русла (исследование проводили на томографе «Aquillion 64»), транскутанную оксиметрию (при помощи модуля для транскутанной оксиметрии монитора SOLAR 8000i (GE Healthcare), также оценивали дистанцию безболевой ходьбы при помощи тредмил-теста (Trackmascer, «Heilige», Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ течения раннего послеоперационного периода у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, в лечении которых был применен Г-КСФ, не выявил достоверных отличий клинических и эхо-

скопических показателей, а также данных транскутанной оксиметрии от результатов, полученных при стандартном ведении послеоперационного периода.

Допплерография, выполненная пациентам на 5-е – 7-е сутки после репротезирования, выявила во всех стандартных точках локации (за исключением уровня наружной подвздошной артерии) достоверный прирост линейной скорости кровотока, величины регионального АД на уровне артерий голени и ЛПИ. Также был зафиксирован значительный прирост показателей транскутанной оксиметрии, что подтверждало эффективное восстановление артериального кровотока после выполненной реконструктивной операции.

Единственными особенностями течения раннего послеоперационного периода у пациентов, которым в раннем послеоперационном периоде была проведена медикаментозная мобилизация аутологичных стволовых клеток, стали достоверно более низкая частота развития ранних тромбозов сосудистого шунта и достоверно более высокая частота образования гематомы в области послеоперационной раны (4,2 % vs 0 %; $\chi^2 = 4{,}082$, $p = 0{,}043$).

Лабораторные исследования также не выявили достоверных отличий показателей периферической крови в группах сравнения. Общее количество лейкоцитов в периферической крови у большинства пациентов второй основной группы (66,7 % наблюдений в группе) не превышало верхней границы нормальных значений, умеренный лейкоцитоз отмечался у 8 пациентов (33,3 % наблюдений) с максимальным повышением до 18,6 тыс.

Из побочных эффектов, характерных для введения Нейпогена в использованной нами дозировке, в 37,5 % наблюдений отмечалась головная боль, в 29,2 % случаев – умеренные мышечные боли.

Ранние послеоперационные осложнения у пациентов, оперированных по поводу рестенозов бедренно-подколенного сегмента на фоне облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей (тромбоз шунта, лимфорея, формирование гематомы, осложнения неспецифического характера, такие как острая сердечно-сосудистая недостаточность и острое нарушение мозгового кровообращения), мы наблюдали в 38,2 % случаев при стандартном ведении послеопе-

рационного периода и в 33,3 % наблюдений на фоне применения Г-КСФ (отличия не достоверны – величина критерия χ^2 составила 0,546; p = 0,460).

Оценка отдаленных результатов бедренно-подколенного решунтирования у пациентов с облитерирующим атеросклерозом при стандартном ведении раннего послеоперационного периода выявила отчетливую тенденцию к ухудшению артериального кровотока в дистальных отделах оперированной конечности. Вышеописанные изменения проявились уже через 3 месяца после операции и приобрели статистически достоверный характер через 6 месяцев наблюдения.

В частности, уже через 3 месяца после операции ЛСК на уровне подколенной артерии (что соответствовало ЛСК по шунту) снизилась на 10,6 % по сравнению с данными, полученными в раннем послеоперационном периоде, на уровне передней тибиальной артерии – на 4,5 %, на уровне задней тибиальной артерии – на 26,8 % (рис.1.).

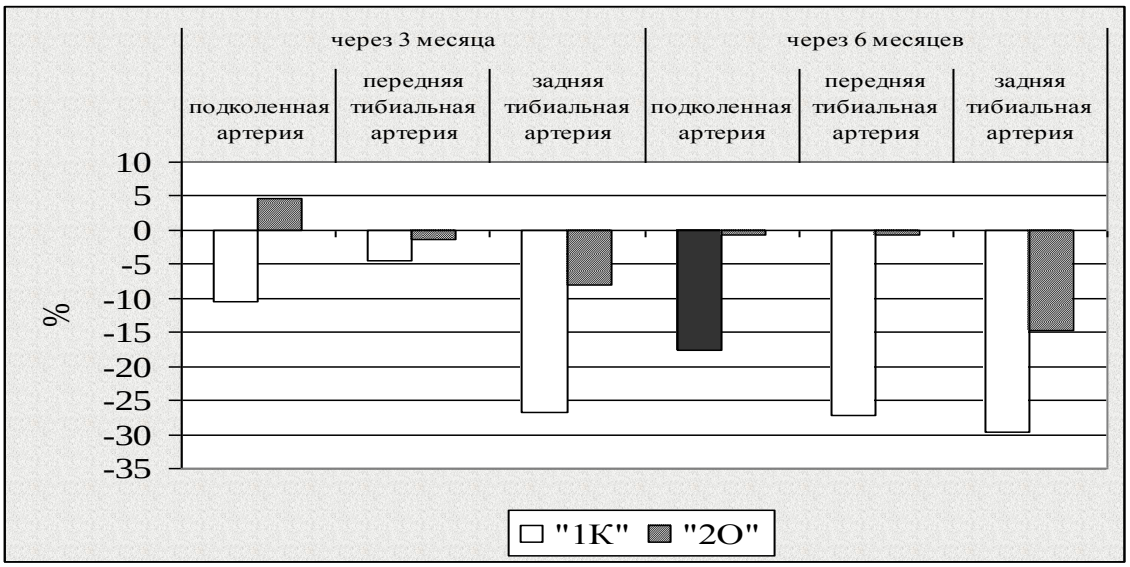

Рис. 1. Изменения ЛСК в отдаленном периоде после бедренно-подколенного решунтирования у пациентов с облитерирующим атеросклерозом

Величина регионального АД на уровне передней тибиальной артерии снизилась у пациентов первой контрольной группы в эти сроки на 26,0 % по сравнению с результатами обследования на 5-е – 7-е сутки послеоперационного периода, на уровне задней тибиальной артерии – на 7,6 % соответственно (рис. 2.).

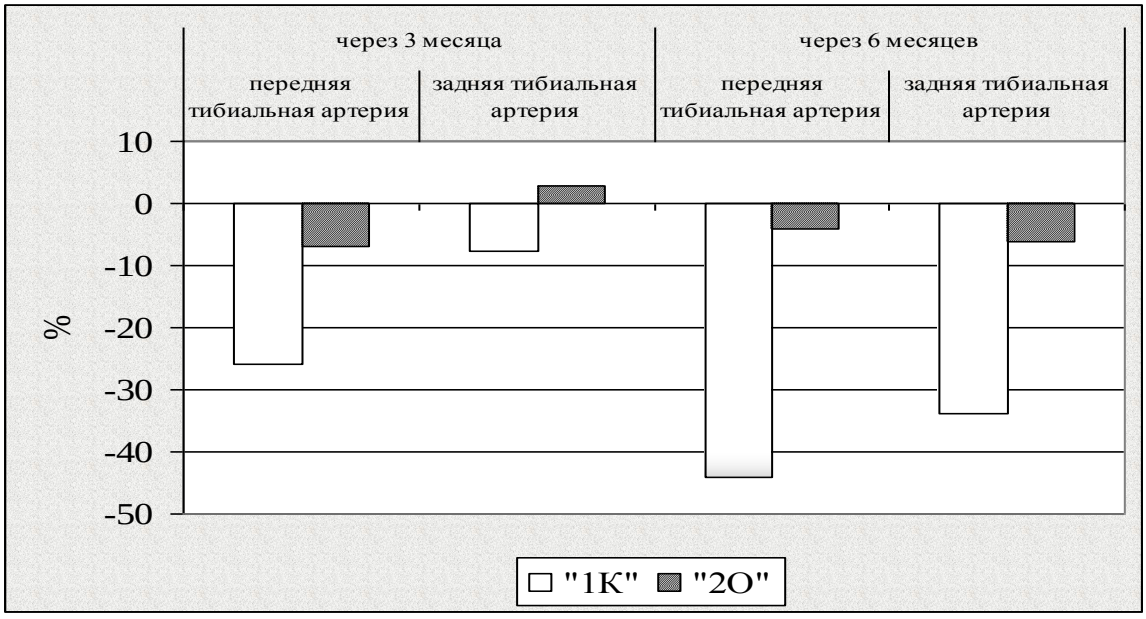

Рис. 2. Изменения регионального артериального давления в отдаленном периоде после бедренно-подколенного решунтирования у пациентов с облитерирующим атеросклерозом

Средние значения ЛПИ через 3 месяца у пациентов, получавших лечение по стандартной схеме, были ниже данных, полученных в раннем послеоперационном периоде, на 26,0 % на уровне передней тибиальной артерии, на 7,1 % на уровне задней тибиальной артерии. Объемная скорость кровотока по шунту была в эти сроки наблюдения ниже исходной на 17,5 %, а величина TcpO2 снизилась на 14,9 % (рис. 3.).

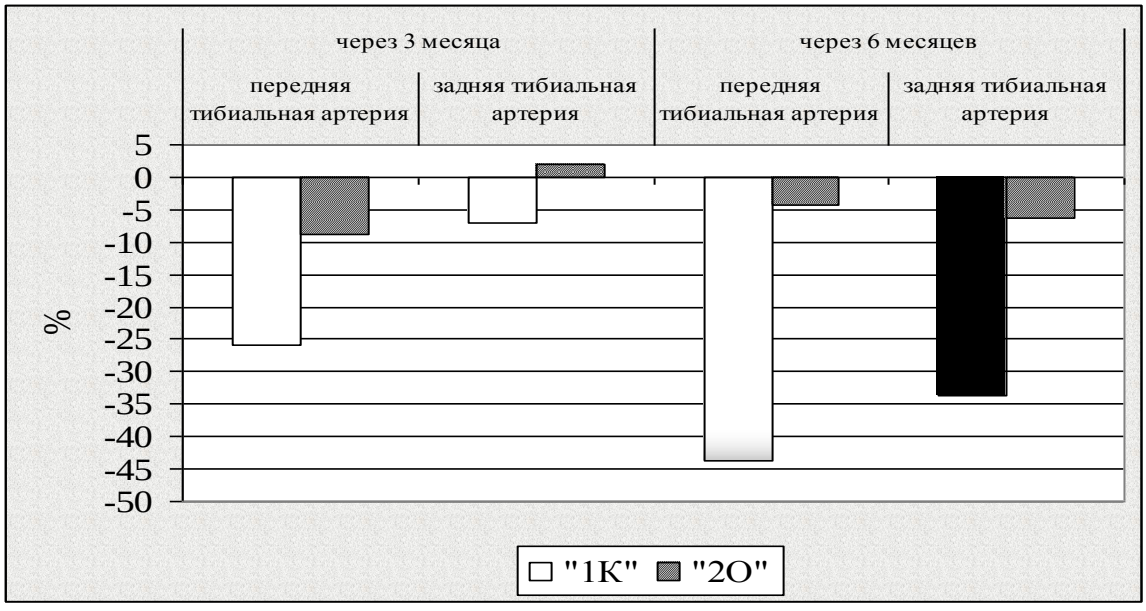

Рис. 3. Изменения ЛПИ в отдаленном периоде

Через 6 месяцев после повторной реконструктивной операции у пациентов первой контрольной группы была отмечена дальнейшая отрицательная динамика ЛСК (величина этого показателя на уровне подколенной артерии была ниже данных, зафиксированных в раннем послеоперационном периоде, на 17,7 %, на уровне передней тибиальной артерии – на 27,3 %, на уровне задней тибиальной артерии – на 29,6 %) (рис. 1.).

Средние значения регионального АД на уровне передней тибиальной артерии были ниже исходных на 44,0 %, на уровне задней тибиальной артерии – на 33,8 % (за исходный уровень были приняты данные, полученные после репротезирования на 5-е – 7-е сутки) соответственно (рис. 2.).

Средние значения ЛПИ через 6 месяца у пациентов, получавших лечение по стандартной схеме, были ниже данных, полученных в раннем послеоперационном периоде, на 43,8 % на уровне передней тибиальной артерии, на 33,7 % на уровне задней тибиальной артерии. Объемная скорость кровотока по шунту была в эти сроки наблюдения ниже исходной на 25,6 %, величина TcpO2 снизилась на 25,2 % (рис. 3.).

Отрицательная динамика параметров, характеризующих состояние артериального кровотока в оперированной конечности, логично отразилась на степени хронической артериальной недостаточности. Так, через 6 месяцев после операции только у 28,6 % пациентов, получавших в раннем послеоперационном периоде лечение по стандартной схеме, степень артериальной ишемии можно было оценить как IIа стадию согласно классификации Фонтейна-Покровского, а у 21,4 % пациентов в эти сроки уже проявился ишемический отек стопы и голени. Кроме того, в течение первого года после повторной реконструктивной операции на бедренно-подколенном сегменте 10 пациентам, получавшим лечение по стандартной схеме, были выполнены ампутации оперированной конечности на различных уровнях.

В то же время у пациентов, которым в раннем послеоперационном периоде был назначен Нейпоген, достоверной отрицательной динамики показателей, характеризующих состояние артериального кровотока, в течение 6 месяцев по-

сле операции мы не наблюдали. Снижение ЛСК было наиболее выражено на уровне задней тибиальной артерии – через 3 месяца на 8,1 %, через 6 месяцев – на 14,8 % по сравнению с данными, зафиксированными в раннем послеоперационном периоде. Колебания ЛСК, регионального АД на уровне голени, ЛПИ, величины TcpO2 были еще менее выражены и не достигали статистической значимости. Величина объемного кровотока по шунту через 3 месяца после реконструктивной операции составила по сравнению с исходной 92,8 %, через 6 месяцев – снизилась на 10,3 %.

Значительное прогрессирование трофических расстройств оперированной конечности мы наблюдали только у 1 пациента второй основной группы (через 5 месяцев после операции ему была выполнена ампутация пораженной конечности на уровне стопы). Более чем у ½ пациентов, в лечении которых мы применили Г-КСФ, через 6 месяцев после операции дистанция безболевой ходьбы превышала 200 метров, что свидетельствовало о наличии у них IIа стадии хронической артериальной недостаточности согласно классификации Фонтейна-Покровского.

Уменьшение степени хронической ишемии нижних конечностей у пациентов, которым в послеоперационном периоде был назначен Г-КСФ, по сравнению с применением стандартной схемы ведения раннего послеоперационного периода подтверждено результатами статистического анализа полученных данных. Так, через 3 месяца после повторной реконструктивной операции при стандартном ведении послеоперационного периода оценка степени артериальной ишемии показала следующие результаты: у 58,8 % пациентов выявлена IIа стадия ХАН согласно классификации Фонтейна-Покровского, у 29,4 % – IIб стадия, у 11,8 % пациентов сохранялись боли в пораженной конечности в состоянии покоя, что соответствовало III стадии ХАН согласно использованной нами классификации.

У пациентов второй основной группы, которым в раннем послеоперационном периоде был назначен Нейпоген, степени ХАН при повторной оценке через 3 месяца в 62,5 % наблюдений соответствовала IIа стадии, у 33,3 % паци-

ентов – IIб стадии, в 4,2 % наблюдений – III стадии.

Статистический анализ полученных результатов показал, что распределение пациентов в группах сравнения по степени ХАН через 3 месяца послеоперационного периода не имело достоверных отличий, так как величина критерия χ^2 составила 4,389 (p = 0,111).

При оценке степени хронической артериальной недостаточности, проведенной нами у пациентов с облитерирующим атеросклерозом через 6 месяцев после бедренно-подколенного решунтирования, получены следующие результаты: у пациентов, которым ведение раннего послеоперационного периода осуществляли по стандартной схеме, степень ХАН соответствовала IIа стадии в 28,6 % наблюдений, IIб стадии – у 35,7 % пациентов, III стадии – в 14,3 % случаев, IV стадии – у 21,4 % пациентов. Следует отметить, что 6 пациентам первой контрольной группы на этой временной отметке уже была выполнена ампутация пораженной конечности на различных уровнях.

Из пациентов второй основной группы, которым в раннем послеоперационном периоде был назначен Нейпоген, 1 больной не был включен в повторное исследование степени ХАН через 6 месяцев после операции, так как на этот момент ему по причине прогрессирования трофических расстройств была выполнена ампутация оперированной конечности на уровне стопы. Степень ХАН в большинстве наблюдений (52,2 %) соответствовала IIа стадии, в 30,4 % случаев – IIб стадии, у 8,7 % пациентов – III стадии. Появление ишемического отека стопы через 6 месяцев после операции свидетельствовало о наличии IV стадии ХАН у 2 пациентов, в лечении которых мы применили Нейпоген (это составило 8,7 % наблюдений во второй основной группе).

Статистический анализ полученных результатов показал, что распределение пациентов в группах сравнения по степени ХАН через 6 месяцев после бедренно-подколенного решунтирования в группах исследования имело достоверные отличия – величина критерия χ^2 составила 12,963 (p = 0,005).

Анализ отдаленных результатов повторных реконструктивных операций на бедренно-подколенном сегменте у пациентов с облитерирующим атероскле-

розом, представленный в таблице 3, выявил, что в течение 1 года после операции клинические и эхоскопические признаки реокклюзии шунта развились у 38,2 % пациентов, которым проводили лечение по стандартной схеме, и у 29,2 %пациентов, которым была проведена медикаментозная мобилизация аутологичных стволовых клеток. Статистический анализ полученных результатов не выявил достоверных отличий частоты развития поздних реокклюзий сосудистого шунта в группах сравнения (величина критерия χ^2 составила 1,818; p = 0,178).

Таблица 3

Поздние послеоперационные осложнения у пациентов с облитерирующим атеросклерозом осудов нижних конечностей после повторных реконструктивных операций на бедренно-подколенном сегменте при различных способах ведения послеоперационного периода

Поздние послеоперационные осложнения	Количество наблюдений в группах, чел	
	«1К» (n = 34)	«2О» (n = 24)
Реокклюзии	13 (38,2 %)	7 (29,2 %)
Ампутация на уровне стопы	2 (5,9 %)	1 (4,2 %)
Ампутация на уровне голени	5 (14,7 %)	0 (0,0 %) [1]
Ампутация на уровне бедра	3 (8,8 %)	(0,0 %) [1]
Общее количество ампутаций	10 (29,4 %)	1 (4,2 %) [1]

[1]отличия от данных группы «1К» статистически достоверны (p < 0,05).

Прогрессирование трофических расстройств вследствие неадекватного восстановления артериального кровотока после реконструктивной операции послужило причиной для выполнения по жизненным показаниям в течение первого года после операции ампутации нижней конечности у 29,4 % пациентов, которым ведение послеоперационного периода осуществляли по стандартной схеме, и у 4,2 % пациентов второй основной группы. Статический анализ полученных данных показал достоверность отличий частоты выполнения ампутации нижней конечности в группах сравнения (величина критерия χ^2 соста-

вила 22,682; $p < 0,001$).

Полученные нами результаты наблюдения пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей в течение 1 года после повторной реконструктивной операции убедительно доказывают эффективность непрямой реваскуляризации ишемизированного сегмента конечности в отдаленном периоде после применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора.

Улучшение основных гемодинамических критериев оценки ишемических нарушений у пациентов с облитерирующим атеросклерозом за счет стимуляции развития коллатеральных кровеносных сосудов при применении данного метода проявилось, прежде всего, с одной стороны, в уменьшении дефицита перфузии пораженной конечности (что клинически отразилось в снижении степени артериальной ишемии, уменьшении количества поздних послеоперационных осложнений, сокращении числа выполненных ампутаций пораженной конечности). С другой стороны, достигнутая в результате применения колониестимулирующего фактора непрямая васкуляризация ишемизированной конечности именно за счет улучшения основных гемодинамических показателей способствовала увеличению сроков эффективного функционирования сосудистого протеза.

Предложенная методика ввиду своей безопасности для пациентов и достаточно простой реализации может найти широкое применение в ангиохирургии и даже, возможно, изменит в лучшую сторону эпидемиологию осложнений облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный протокол использования гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в ближайшем послеоперационном периоде после повторных реваскуляризирующих операций является безопасным для пациента и приводит к улучшению результатов хирургического лечения.

2. В результате применения после прямых реваскуляризирующих операций гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в ближайшем после-

операционном периоде достигается стабильное улучшение показателей артериального кровотока на оперированной конечности, при этом через 6 месяцев после операции отсутствует снижение объемных и скоростных характеристик кровотока в артериях нижних конечностей.

3. Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора приводит к снижению частоты тромбозов в ближайшем послеоперационном периоде после повторных реваскуляризирующих операций на 11,8 %, снижению частоты развития критической ишемии конечности в отдаленные сроки наблюдения на 12,7 %.

4. По сравнению с традиционными способами ведения ближайшего послеоперационного периода после бедренно-подколенного решунтирования у больных облитерирующим атеросклерозом предлагаемая методика является предпочтительной вследствие уменьшения количества поздних реокклюзий на 9 %, сокращения числа выполненных ампутаций на 25,2 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для улучшения результатов лечения пациентов с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей после повторных реконструктивных операций по поводу реокклюзий в бедренно-подколенном сегменте следует назначать с первых суток Нейпоген в дозировке 10 мкг/кг/сут подкожно. Продолжительность курса – 5 суток.

Для предупреждения побочных эффектов следует назначать парацетамол 1г внутрь за 1 – 1,5 часа до инъекции Нейпогена.

Оценка эффективности применения колониестимулирующего фактора может осуществляться клинически.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Попов В. В., Егоров В. А. Возможности применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т 25. – № 1. – С.110-113, автора – 0,3 п.л.

2. Попов В. В., Егоров В. А., Махновец Ю. А. Перспективный метод лечения больных, оперированных по поводу хронической артериальной ишемии нижних конечностей // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 4. – С.87-88, автора – 0,08 п.л.

3. Попов В. В., Егоров В. А., Шевела А. И. Комбинированное лечение больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 6. – С.78-79, автора – 0,04 п.л.

4. Егоров В. В., Попов В. В., Аглиулин Р. И. Опыт применения препарата Нейпоген в послеоперационном периоде у больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 4. – С.78-79, автора – 0,04 п.л.

5. Попов В. В., Егоров В. А., Аглиулин Р. И. Влияние препарата Нейпоген на результаты лечения больных, оперированных по поводу хронической артериальной ишемии нижних конечностей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 5. – С.114-115, автора – 0,08 п.л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛСК – линейная скорость кровотока

ОАСНК – облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей

ТсрО2 – транскутанная оксиметрия

ХАН – хроническая артериальная недостаточность

ХИНК – хроническая ишемия нижних конечностей