

**Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан**  
**Научный Центр хирургии им. акад. В. Вахидова**

*На правах рукописи*

*УДК:616.145.4-005.4-069*

**УМАРОВ ДИЛЬШОД МАХМУДОВИЧ**

**СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ  
АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ  
ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И ИХ  
МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ НА ЭТАПАХ  
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

**14.00.44. - Сердечно-сосудистая хирургия**

**14.00.06 - Кардиология**

**Автореферат**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Ташкент-2000**

Работа выполнена во Втором Ташкентском Государственном медицинском институте

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ**

Доктор медицинских наук,  
профессор:

**ТУРСУНОВ Б.З.****НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ**

Кандидат медицинских наук:

**АБДУЛЛАХОДЖАЕВА Д.Г.****ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ**

Доктор медицинских наук

Бахритдинов Ф.Ш.

Доктор медицинских наук

Курмуков А.Г.

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ**

Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН

Защита состоится " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2000 года в 14<sup>00</sup> часов на заседании Специализированного Совета Д.087.51.01 при Научном центре хирургии им. акад. В. Вахидова МЗ РУз (700115, г. Ташкент, ул. Фархадская, 10).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НЦХ им. акад. В.Вахидова МЗ РУз.

Автореферат разослан " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2000 г.

Ученый секретарь Специализированного  
Совета, доктор медицинских наук

Исмаилов Д.А.

### **Актуальность темы.**

Прогрессивное развитие в хирургии всегда способствует возникновению каких либо проблем, связанных с возникновением послеоперационных осложнений, свойственных именно для операций определенной направленности. Впервые успешно выполненные операции на желудке способствовали появления “болезней оперированного желудка”, после первых выполненных холецистэктомий появился “постхолецистэктомический синдром” и т.д.

После внедрения первых синтетических протезов прошло более 40 лет. Именно с этого времени начинается эра “болезней оперированных сосудов”. Во многих клиниках мира накоплен огромный опыт реконструктивных вмешательств по поводу облитерирующих поражений аорто-подвздошно-бедренной зоны (Мартынов А.А., 1985; Марцинкявичус А.М., 1986; Матей В.М., 1986; Nevelsteen A., 1991; Salonen R., 1992).

В подавляющем большинстве случаев поражение аортобедренного сегмента обусловлено атеросклеротическим процессом, значительно реже окклюзионный процесс вызван неспецифическим аорто-артериитом (Покровский А.В., 1978; Вахидов В.В., 1985; Затевахин И.И., 1987; Шраер Т.И., 1987; Ташенов Д.К., 1989).

Реконструктивные вмешательства в аортобедренной зоне стали стандартным оперативным вмешательством для сосудистых хирургов. Несмотря на это, частота осложнений колеблется от 6 до 42%. Среди осложнений наиболее часто встречаются тромбозы, которые могут быть обусловлены как прогрессированием основного заболевания, так и развитием рестенозов анастомозов (Говорунов Г.В., 1987; Тхор С.Н., 1978; Чернявский В.Б., 1987).

Другим грозным поздним осложнением является развитие ложных аневризм. Их частота в этой зоне достигает в среднем 3.2-13.3% после реконструктивных операций. (Покровский А.В., 1987; Salonen R., 1992).

Поздние осложнения нередко приводят к нарушению гемодинамики в артериях нижних конечностей и требуют проведения повторных вмешательств. Помимо этого, прогрессирование основного заболевания нередко приводит к возникновению тяжелых, а порой и “фатальных” осложнений, связанных с поражением других сосудистых бассейнов:

инфаркту миокарда, инсульту, появлению гипертензии вазоренального генеза (Serog P., 1989).

При всем многообразии теорий, объясняющих развитие атеросклероза, большинство авторов солидарны во мнении, что основной причиной заболевания является гиперхолестеринемия (Вахидов В.В., 1982; Доминяк А.Б., 1987; Затевахин И.И., 1985; Пасечник Н.С., 1987; Каримов Ш.И., 1995; Benchamou A.C., 1984; Bowen-Pope D.F., 1985; Chopra P., 1978; Edwards A.T., 1992).

Внедрение синтетических протезов, наряду с положительными факторами, поставили перед хирургами ряд вопросов, таких как способы предупреждения прогрессирования атеросклеротического процесса, профилактика послеоперационных осложнений и т.д. Многие попытки использования различных медикаментозных средств для профилактики атеросклероза до сегодняшнего дня не нашли своего полного решения. В этих условиях использование гиполипидемических препаратов открывает новые перспективы в профилактике послеоперационных осложнений и предупреждения прогрессирования атеросклеротического процесса. Однако, до сих пор, в фармакокинетике гиполипидемических препаратов, остаются не изученными агрегационная активность тромбоцитов, изменение липидного обмена у больных с облитерирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей и отдаленные результаты после реконструктивных операций на фоне использования гиполипидемических препаратов.

Все это диктует необходимость изучения патогенетических механизмов возникновения отдаленных осложнений, а также решения вопросов профилактики и лечения этих осложнений.

**Цель исследования:** улучшение результатов хирургического лечения больных окклюзионными поражениями магистральных артерий нижних конечностей путем коррекции липидного обмена и реологических свойств крови.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить влияние гиполипидемической терапии на липидный обмен у больных окклюзионными заболеваниями сосудов нижних конечностей.

2. Изучить функциональную активность тромбоцитов у больных облитерирующим атеросклерозом и его динамику в процессе хирургического и медикаментозного лечения.

3. Изучить регионарную гемодинамику нижних конечностей на фоне гиполипидемической терапии у больных облитерирующим атеросклерозом.

4. Разработать оптимальную схему ведения больных в ближайшем и отдаленном периоде после реконструктивных оперативных вмешательств.

#### **Научная новизна**

Впервые изучена эффективность нового, выделенного в Узбекистане из растительного сырья, гиполипидемического препарата глирофам у больных облитерирующим атеросклерозом.

Установлено, что глирофам является эффективным препаратом коррегирующим липидный обмен у больных с гиперлипидемией. У больных с нормолипидемией он нормализует повышенный уровень триглицеридов.

Доказана возможность обратного развития атеросклеротического процесса под влиянием глирофама при динамическом исследовании толщины стенки общей сонной артерии.

### **Практическая значимость**

Изучено воздействие гиполипидемических препаратов на липидный обмен и агрегационную способность тромбоцитов и выявлены особенности их действия у больных с облитерирующим атеросклерозом.

Для профилактики прогрессирования атеросклероза предложено использовать гиполипидемические препараты.

Разработана оптимальная схема применения гиполипидемических препаратов у больных с облитерирующим атеросклерозом после реконструктивных оперативных вмешательств.

### **Положения выносимые на защиту**

- Коррекция липидного обмена позволяет улучшить эффективность хирургического лечения больных облитерирующим атеросклерозом и указывает на необходимость их включения в комплексную терапию.

- Курс лечения гиполипидемическими препаратами целесообразно проводить не менее 1 месяца и периодичностью 1 раз в 3 месяца.

- Колестид и в большей степени глирофам, кроме гиполипидемического эффекта, позволяет улучшить периферическое кровообращение за счет улучшения реологических свойств крови.

- Улучшение функциональной активности тромбоцитов на фоне гиполипидемической терапии способствует уменьшению частоты послеоперационных осложнений реконструктивных вмешательств на сосудах нижних конечностей.

- Нормализация показателей липидного обмена на фоне гиполипидемической терапии предупреждает прогрессирование атеросклероза, а глирофам также способствует регрессу атеросклеротического процесса.

- Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий позволяет прогнозировать прогрессирование атеросклеротического процесса.

### **Внедрение результатов работы**

Реализация основных положений диссертационной работы в практику здравоохранения осуществлена путем внедрения их во 2-клинике Второго ТашГосМИ, в НИИ кардиологии МЗ РУз.

### **Апробации диссертационной работы**

Апробации проведены на межкафедральном семинаре в II-ТашГосМИ с участием кафедр госпитальной и факультетской хирургии, кафедры ВОП № 1 II-ТашГосМИ; на кафедре факультетской хирургии Первого ТашГосМИ и в НИЦХ им. акад. В. Вахидова. МЗ РУз.

### **Публикации**

По материалам диссертационной работы опубликовано 2 журнальные статьи, 1 тезис в сборнике.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Текст иллюстрирован 29 таблицами и 9 рисунками. Указатель литературы включает 70 отечественных и 101 иностранных источников.

## **Содержание работы**

### **Общая характеристика больных и методы исследования.**

Аналізу подвергнуты результаты лечения и обследования 138 больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, оперированных в отделении хирургии сосудов хирургической клиники Второго ТашГосМИ в 1992-96 годы.

Возраст больных был в пределах 35 до 74 лет, в среднем 46.3 года. Среди 138 первично оперированных пациентов мужчин было 134 (97,1%), женщин 4 (2,9%).

Средняя длительность наблюдения за первично оперированными пациентами составила  $48,1 \pm 1,8$  месяцев. Причем 109 больных наблюдались свыше 5 лет, а 12 пациентов свыше 7 лет.

По характеру первично выполненных операций все больные распределены следующим образом: аорто-бедренное шунтирование выполнено 80 больным, резекция брюшной аорты с аорто-бедренным протезированием 13 пациентам, подвздошно-бедренное протезирование произведено 20 больным, бедренно-подколенное шунтирование выполнено 25 больным.

У 87 больных имелась IIБ степень ишемии, у 23 больных имелась III, а у 28 больных имелась IV - степень ишемии нижних конечностей. Непосредственно после выполнения реконструктивных вмешательств у 113 больных к моменту выписки степень ишемии снизилась до I и II А степени и лишь у 25 больных оставалась IIБ-IV степень ишемии нижних конечностей.

Все больные, в зависимости от характера консервативного лечения в послеоперационном периоде, были разделены на 2 группы. Контрольную группу, которым в комплекс консервативной терапии в послеоперационном

периоде гиполипидемические препараты не были включены, составили 61 больных.

Основную группу составили 77 больных. Этим больным с целью коррекции липидного обмена в послеоперационном периоде были назначены гиполипидемические препараты - колестид и глирофам. I-основную группу составили 39 больных, которым медикаментозная коррекция гиперхолестеринемии осуществлялось колестидом (секвестрант желчных кислот) (суточная доза 15 гр. в сутки), во II-основную группу вошли 38 пациентов, принимавших отечественный препарат глирофам (ротеноидный гликозид аморфин - выделен из бобов аморфы полукустарниковой, суточная доза 150 мг.), разработанный учеными ИХРВ АН РУз и НИИ кардиологии МЗ РУз.

Дуплексное сканирование проводилось на аппарате Ultramark-9 с использованием датчиков 3,5 и 5 МГц - для проксимального анастомоза, 7,5 и 10 МГц - для дистальных анастомозов.

Ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) с измерением сегментарного артериального давления на нижних конечностях проводили на ультразвуковом аппарате "Sonicaid Vasoflo-4" (Великобритания) Для локации бедренной и подколенной артерии использовали датчик 4 МГц, для артерий голени - 8 МГц. с определением максимальной систолической и диастолической скорости кровотока, лодыжечно-плечевого индекса и индекса Parsalotta. Рентгеноконтрастная ангиография выполнена на аппарате «Multistar» Top Simens.

Агрегационная активность тромбоцитов изучалась по методу Born (1971) на оптическом двухканальном агрегометре (Chronolog 440, США), используя индуктор агрегации АДФ в концентрации от 0,5 до 10 мкм ("МЕДИКОР" Венгрия).

Определение липидов выполняли согласно методикам, описанным в инструкции лаборатории стандартизации биохимических исследований ИПК ВКНЦ. Содержание общего ХС определяли прямым методом, основанным на измерении оптической плотности раствора, образующего при взаимодействии ХС и его эфиров с реактивами Либермана - Бурхарда. При этом оптическую плотность оценивали на спектрофотометре "Sperol" - 210 (ГДР). Количественный результат определяли по калибровочной кривой, построенной по стандартным растворам ХС. Содержание ХС ЛПВП определяли по методу Burstein et al. (1970) в модификации В.Н.Титова и др. (1979). Анализ отдаленных результатов проводился методом жизненных таблиц, с построением актуарных кривых и кумулятивным анализом выживаемости и тромбозов (Stoels, 1969).

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере Pentium-II - 300 с помощью программного пакета Microsoft Excell 97 Pro, включая использованием встроенных функций статистической обработки. Достоверность отличий между группами и изучаемыми критериями проводилась с использованием критерия Стьюдента,

достоверными считались отличия при вероятности совпадения менее 5% ( $P < 0.05$ ).

## **Результаты собственных исследований**

### **Оценка клинической эффективности гипополидемической терапии.**

Сравнительный анализ частоты и тяжести осложнений в основной и контрольной группах показал высокую эффективность применения гипополидемических препаратов в комплексном лечении облитерирующих заболеваний сосудов нижних конечностей.

В основных группах у 3 (3.9%) больных (2 на фоне применения колестида, 1 больной, принимавший глирофам) наблюдали гемодинамически незначимый стеноз дистального анастомозов; у 1 (1,3%) - на 16 сутки после приема глирофарма отмечался острый тромбоз левой бранши протеза - произведена успешная тромбэктомия. У 3 (3.9%) пациентов (у 2 больных на фоне применения колестида, 1 пациент, принимавший глирофам) отмечено развитие раневых осложнений. Из них в 1 (1.3%) случае после приема колестида из-за развития инфекции протеза и невозможности проведения реконструктивной операции выполнена ампутация нижней конечности. Летальный исход был в 2 (2.6%) случаях. Причиной смерти в обоих случаях был острый инфаркт миокарда, который развился в послеоперационном периоде.

В контрольной группе у 1 (1.6%) больного отмечено развитие гемодинамически незначимых стенозов дистального анастомоза, у 4 (6.5%) пациентов после аорто-бедренного аллошунтирования развился выраженный стеноз дистального анастомоза, что потребовало проведение повторной операции - резекции дистального анастомоза с реконструктивной операцией. В 5 (8.1%) наблюдениях развился тромбоз протезов - из них в 4 (6.5%) случаях выполнена тромбэктомия, у 1 (1.6%) больного выполнена тромбэктомия с реконструктивной операцией. Из них, в последующем, в результате развития повторного тромбоза, неэффективности тромбэктомии и невозможности выполнения реконструктивной операции у 4 (6.5%) больных выполнена ампутация нижней конечности. У 3 (4.9%) больных развилась ложная аневризма дистального протеза. В 3 случаях (4.9%) отмечено развитие раневых осложнений. Из них в 1 (1.6%) случае из-за развития инфекции протеза и невозможности проведения реконструктивной операции выполнена ампутация нижней конечности. В 1 (1.6%) в области проксимального конца протеза развилась забрюшинная гематома, в 1 (1.6%) случае отмечено развитие гематомы и кровотечения в области дистального анастомоза.

Во всех случаях осложнения ликвидированы повторным оперативным вмешательством. За период наблюдения умерло 8 (13.0%) больных. Причиной смерти в 6 (8.9%) случаях явился острый инфаркт миокарда, в 1 (1.6%) наблюдении летальный исход наступил в результате острого

нарушения мозгового кровообращения и в 1 (1.6%) случае причиной смерти явился острый мезентериальный тромбоз.

**Кумулятивный анализ выживаемости.** О высокой эффективности гиполипидемических препаратов в лечении облитерирующего атеросклероза говорят показатели кумулятивного анализа выживаемости. Так, к концу 1-го года после оперативного вмешательства достоверного отличия в показателях выживаемости больных не отмечалось в основной и контрольной группах летальных исходов не было. К концу 2-го года как в контрольной, так и в основной группах достоверного отличия результатов выживаемости не отмечалось - выживаемость в контрольной группе составила 98.4%, а основной 98.7%. Начиная с 3-го года разница этого показателя в основной группе начало достоверно отличаться от контрольной. В контрольной группе было 2 летальных исхода, выживаемость составила 95.2%, а в основной летальных случаев не отмечено. К концу 4-го года выживаемость в контрольной группе снизилась до 90.4%, количество летальных случаев составило 3 и в основной группе отмечен 1 летальный исход - выживаемость составила 97.4%. В последующие годы наблюдения происходит дальнейшее достоверное снижение выживаемости в контрольной группе в отличии от основной. К концу 5-х и 6-х годов в контрольной группе отмечено по 1 летальному случаю, средняя выживаемость больных составило соответственно 88.7% и 87.0%, тогда как в основной группе летальности не отмечено (рис. 1).

**Кумулятивный анализ тромбозов.** Кумулятивный анализ частоты развития тромбозов также показал высокую эффективность гиполипидемических препаратов.

Так, аналогично анализу выживаемости больных, начиная с 3-го года наблюдения больных отмечается достоверное отличие результатов основной и контрольной групп. К концу 1-го года наблюдения в основной группе проходимость шунтов составила 98.7%, тогда как в контрольной группе 97%. Единственный тромбоз протеза в основной группе, развившийся в раннем послеоперационном периоде, на наш взгляд, обусловлен техническими погрешностями оперативного вмешательства, так как в последующие годы наблюдения тромбозов шунтов в основной группе не отмечено. К концу 2-го года проходимость шунтов в контрольной группе составила 98.4%. Результат не был достоверно отличен от результата основной группы. Начиная с 3-го года разница показателей тромбозов шунтов начал достоверно отличаться друг от друга в контрольной и основной группах. К концу 3-го года проходимость шунтов в контрольной группе составило 95.2%, к концу 4-го года - 88.6%, к концу 5-го года 85.3% и к концу 6-го года наблюдения проходимость шунтов составила 82%.

**Изучение липидного обмена.** Изучение показателей липидного обмена произведено у всех 138 больных как в дооперационном периоде, так и в процессе лечения и динамического наблюдения в послеоперационном периоде.

Анализ показателей липидного обмена показал, что у 117 больных в дооперационном периоде отмечалась гиперлипидемия. Показатель общего ХС колебался от 215.57 до 310.45 мг/дл, ТГ от 213.43 до 254.17 мг/дл, ХС ЛПНП был в диапазоне от 172.45 до 242.63 мг/дл, ХС ЛПВП колебался от 20.18 до 28.37 мг/дл.

У 10 (15.1%) больных в контрольной и у 11 (15.4%) больных в основных группах отмечалась нормолипидемия. У этих больных показатели общего ХС колебался от 184.12 до 201.15 мг/дл, ТГ колебался от 178.19 до 200.15 мг/дл, ХС ЛПНП колебался в пределах от 145.41 до 162.18 мг/дл, а показатели ХС ЛПВП был в диапазоне от 31.53 до 36.71 мг/дл.

Для оценки эффективности гиполипидемических препаратов и разработки оптимальной схемы лечения больных в послеоперационном периоде, нам необходимо было определить длительность и периодичность курса лечения.

Среди пациентов, перенесших реконструктивные вмешательства на аорто-подвздошно-бедренном сегменте гиполипидемические препараты были назначены после выполнения реконструктивных вмешательств и назначения курса консервативной терапии в момент выписки больного из стационара непрерывно в течении 3-х месяцев.

Учитывая то, что на фоне применения ГЛП, показатели липидного обмена, в зависимости от вида использованного лекарственного вещества (колестид, глирофам) изменялись неодинаково, степень изменения показателей липидов в зависимости от использованного препарата проводился в отдельности. Изучались средние показатели липидного обмена на фоне проводимой консервативной терапии в послеоперационном периоде.

За время наблюдения в контрольной группе средние показатели уровня липидов особенно не изменялись, несмотря на клиническое улучшение состояния больных, гиперхолестеринемия сохранялась. Так, если до операции уровень общего ХС составлял в среднем  $284.12 \pm 6.42$  мг/дл, то после операции этот показатель особенно не изменялся, составляя в среднем  $280.21 \pm 6.51$  мг/дл, через 2 недели этот показатель был  $280.09 \pm 8.39$  мг/дл, а через 3 месяца он составил  $283.53 \pm 9.87$  мг/дл.

Изучение динамики изменения показателей липидного обмена на фоне применения глирофама в I-основной группе выявил, что нормализация показателей происходит в течении первого месяца их использования. Так, если до операции уровень общего холестерина составлял в среднем  $284.95 \pm 5.77$  мг/дл, то после операции этот показатель почти не изменялся. На фоне применения глирофама снижение уровня общего ХС начинается уже на 2-3 сутки применения и к концу 2 недели снижается в среднем до  $200.45 \pm 7.11$

мг/дл ( $P < 0.01$ ). В последующие месяцы использования глирофама уровень общего ХС оставался на этом уровне.

На фоне применения колестида во II - основной группе выявил, что нормализация показателей происходит тоже в течении первого месяца их использования, однако динамика изменения показателей общего холестерина более медленная, чем в I-основной группе. Так, если до операции уровень общего холестерина составлял в среднем  $284.95 \pm 5.77$  мг/дл, то после операции этот показатель почти не изменялся. На фоне применения колестида снижение уровня общего ХС начинается к концу 6-7 суток применения и к концу 2 недели снижается в среднем до  $225.54 \pm 7.43$  мг/дл ( $P < 0.01$ ) и лишь к концу 1 месяца снижается до нормы. В последующие месяцы использования колестида уровень общего ХС практически не изменяется.

В контрольной группе аналогичную динамику изменений показателей сохраняли и триглицериды. Если в дооперационном периоде уровень ТГ в среднем был равен  $224.12 \pm 6.13$  мг/дл, то в послеоперационном периоде он особенно не изменялся, имея тенденцию к незначительному увеличению и к концу 3 месяца составил в среднем  $226.32 \pm 9.21$  мг/дл.

В I-основной группе динамика изменения содержания триглицеридов на фоне применения глирофама была следующей: если в до- и послеоперационном периоде уровень ТГ особо не отличается, и составляет в среднем  $223.72 \pm 5.62$  мг/дл, то на фоне использования глирофама уровень ТГ начинает снижаться на 2-3 сутки и концу 2 недели снижается в среднем до  $200.14 \pm 6.12$  мг/дл ( $P < 0.05$ ). Этот уровень статистически достоверно не изменялся через 1, 2, 3 месяца после начала лечения.

Аналогично изменению показателей общего холестерина происходит изменение уровня триглицеридов во II-основной группе на фоне применения колестида: если в до- и послеоперационном периоде уровень ТГ остается на высоких цифрах, то на фоне применения колестида уровень ТГ начинает снижаться на 5-6 сутки и концу 2 недели снижается в среднем до  $210.17 \pm 5.31$  мг/дл и лишь к концу 1 месяца снижается до нормы ( $P < 0.05$ ) и через 1, 2 и 3 месяца после начала лечения статистически достоверно не изменялась.

Анализ данных ХС ЛПНП в контрольной группе также выявил высокие показатели уровня их содержания в крови в течении послеоперационного периода. Так, если средний показатель после операции составил  $215.31 \pm 6.41$  мг/дл, то спустя 3 месяца он достоверно не отличался и был равен  $219.17 \pm 9.65$  мг/дл.

Характер изменения ХС ЛПНП в I-основной группе отличается от динамики показателей общего ХС и ТГ. Уровень ХС ЛПНП на фоне использования глирофама снижался более медленно и концу 2 недели лечения снизился с  $215.10 \pm 5.05$  мг/дл до  $180.15 \pm 6.17$  мг/дл ( $P < 0.05$ ). Лишь к концу 1 месяца уровень ХС ЛПНП нормализовался, составляя в среднем  $160.24 \pm 6.85$  мг/дл ( $P < 0.01$ ). В последующие месяцы на фоне применения глирофама уровень ХС ЛПНП статистически не изменялась.

Аналогичная картина изменений показателей ХС ЛПНП во II-основной группе. К концу 2 недели использования колестида отмечается снижение уровня ХС ЛПНП приблизительно на 15% и к концу 1 месяца снижается до нормы.

За счет высоких показателей ХС ЛПНП, в контрольной группе показатель ХС ЛПВП оставался на низких цифрах и как в до-, так и в раннем и ближайшем послеоперационном периоде особенно не изменялся, оставаясь на низких цифрах. Если после операции ХС ЛПВП в среднем был  $25.1 \pm 1.22$  мг/дл, то через 3 месяца после реконструктивной операции он составлял  $24.4 \pm 1.63$  мг/дл.

В I-основной группе на фоне снижения показателей общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП происходит увеличение ХС ЛПВП. Так, после операции уровень ХС ЛПВП составил в среднем  $24.9 \pm 1.12$  мг/дл, через 2 недели применения глирофама уровень повышается приблизительно на 20%, составляя в среднем  $30.5 \pm 1.25$  мг/дл ( $P < 0.05$ ), а через 1 месяц уровень ХС ЛПВП повышается до нормы -  $35.2 \pm 1.48$  мг/дл ( $P < 0.01$ ). В последующие месяцы применение глирофама уровень ХС ЛПВП остается на нормальных значениях.

Во II-основной группе происходят аналогичные изменения: на фоне снижения показателей общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП происходит увеличение ХС ЛПВП. Так, если до- и послеоперационном периоде низкий уровень ХС ЛПВП сохранялся, то через 2 недели применения колестида уровень повышается до  $30.2 \pm 1.32$  мг/дл ( $P < 0.05$ ), а через 1 месяц уровень ХС ЛПВП повышается до нормы -  $36.1 \pm 1.34$  мг/дл ( $P < 0.01$ ) и в последующие месяцы применение колестида уровень ХС ЛПВП остается на нормальных показателях.

Анализ показателей липидного обмена показал высокую эффективность глирофама и колестида и целесообразность их применения в течении 1 месяца.

Для определения периодичности курса лечения изучалось степень изменения показателей липидов у 10 больных после месячного курса лечения ГЛП с последующим прекращением приема препаратов. Критерием для определения периодичности курса лечения явилось статистически достоверное изменение показателей липидного обмена относительно предыдущего показателя. Сравнительный анализ показателей липидного обмена в динамике показал, что уровень общего холестерина и триглицеридов изменялся к концу 3 месяца, содержание ХС ЛПНП и ХС ЛПВП изменялись к началу 4 месяца после лечения гиполипидемическими препаратами. Именно к этому моменту результаты показателей начинают достоверно ( $P < 0.05$ ) отличаться от исходного уровня.

Таким образом, для коррекции показателей липидного обмена и профилактики прогрессирования атеросклеротического процесса целесообразно применение гиполипидемических препаратов в течении 1 месяца с периодичностью курса лечения однократно в 3 месяцев.

**Изучение агрегационной активности тромбоцитов.** Оценка показателей агрегационной способности тромбоцитов осуществлялось одновременно с изучением липидного обмена.

Агрегационная способность тромбоцитов изучена у 48 больных контрольной группы и всех 77 больных основных групп, как в до-, так и в послеоперационном периоде.

У 5 больных из контрольной, по 4 больных из основных групп показатели агрегационной способности тромбоцитов были в пределах нормы. Так, скорость агрегации тромбоцитов колебалась от 0.32 до 0.43 см/мин, амплитуда агрегации была в диапазоне от 0.52 до 0.65 см, агрегационная активность тромбоцитов составляло от 4.39 до 4.98 мкмоль АДФ.

У 112 больных в дооперационном периоде показатели агрегационной способности тромбоцитов превышали нормальные величины. Показатель скорости агрегации тромбоцитов колебалась от 1.78 до 2.15 см/мин, амплитуда агрегации была в диапазоне от 1.97 до 2.65 см, агрегационная активность тромбоцитов составляло от 1.83 до 2.21 мкмоль АДФ.

В контрольной группе до операции скорость агрегации тромбоцитов составляла в среднем  $1.95 \pm 0.35$  см/мин. После операции этот показатель на фоне проводимой терапии реопрепаратами, дезагрегантами и т.д. снизился до  $1.13 \pm 0.32$  см/мин, через 2 недели после выписки и прекращения массивной консервативной терапии курса этот показатель вновь незначительно повышается в среднем до  $1.24 \pm 0.34$  см/мин и концу 1 месяца приближается к исходным цифрам ( $1.78 \pm 0.34$  см/мин), уровень которого сохраняется в последующем.

Изучение динамики изменения показателей АСТ на фоне применения глирофама выявил, что нормализация показателей происходит в течении первого месяца их использования. Если до операции показатель агрегационной скорости тромбоцитов составлял в среднем  $1.96 \pm 0.28$  см/мин, то на фоне применения глирофама снижение уровня общего ХС начинается уже на 2-3 сутки применения и к концу 2 недели снижается в среднем до  $0.91 \pm 0.10$  см/мин ( $P < 0.05$ ), а к концу 1 месяца снижается до нормы, составляя в среднем  $0.34 \pm 0.07$  см/мин ( $P < 0.01$ ). В последующие месяцы использования глирофама скорость агрегации тромбоцитов особо не изменяется.

Изучение динамики изменения показателей АСТ на фоне применения колестида показал, что нормализация показателей происходит в течении первого месяца, аналогично группе больных, принимавших глирофам. Если до операции показатель агрегационной скорости тромбоцитов составлял в среднем  $1.95 \pm 0.32$  см/мин, то на фоне применения колестида к концу 2 недели снижается в среднем до  $1.01 \pm 0.11$  см/мин ( $P < 0.05$ ), а к концу 1 месяца снижается до нормы, составляя в среднем  $0.38 \pm 0.08$  см/мин ( $P < 0.01$ ). В последующие месяцы использования колестида скорость агрегации тромбоцитов достоверно не изменялась.

Аналогично скорости агрегации изменялись показатели амплитуда

агрегации тромбоцитов. Если в дооперационном периоде он в среднем был равен  $2.74 \pm 0.67$  см., то в послеоперационном периоде он на фоне консервативной терапии незначительно снизился и составил  $2.13 \pm 0.71$  см., к концу 1 месяца отмечается вновь повышение амплитуды агрегации до  $2.69 \pm 0.79$  см, и к концу 3 месяца составил в среднем  $2.80 \pm 0.78$  см.

На фоне применения ГЛП динамика изменения амплитуды агрегации отличалась от контрольной группы. Так, если в до- и послеоперационном периоде показатели амплитуды агрегации особенно не отличались от показателей в контрольной группе, то на фоне использования глирофама данный показатель начинает снижаться на 2-3 сутки и к концу 2 недели снижается в среднем до  $1.72 \pm 0.38$  см. ( $P < 0.05$ ), и к концу 1 месяца достигает нормального значения, составляя в среднем  $0.65 \pm 0.13$  см ( $P < 0.05$ ). Последний оставаясь на достигнутом уровне статистически достоверно не изменялся через 2, 3 месяца после начала лечения. Аналогичным образом происходит изменение показателей амплитуды агрегации на фоне использования колестида.

При облитерирующих заболеваниях на фоне повышенных показателей скорости и амплитуды агрегации отмечается низкое потребление АДФ. Анализ данных агрегационной активности тромбоцитов в контрольной группе показал, что в течение первой недели после операции на фоне консервативного лечения происходит увеличение потребления АДФ с  $1.99 \pm 0.82$  мкмоль АДФ до  $2.46 \pm 0.93$  мкмоль АДФ. Однако, после курса традиционной терапии к концу 1 месяца отмечается снижение потребления АДФ до исходного уровня, составляя в среднем  $2.00 \pm 0.84$  мкмоль АДФ, который сохраняется в этих пределах в последующие месяцы наблюдения.

В группе больных, принимавших гиполипидемические препараты доза потребления АДФ в до- и послеоперационном периоде была аналогична контрольной группе. Однако, к концу 2 недели применения глирофама отмечаются повышение агрегационной активности тромбоцитов до  $3.14 \pm 0.45$  мкмоль АДФ, и через 1 месяц после лечения глирофамом потребление АДФ повышается до нормальных показателей, составляя в среднем  $4.76 \pm 0.21$  мкмоль АДФ. В последующие месяцы применения глирофама статистически достоверного изменения показателя агрегационной активности тромбоцитов не отмечалось. Аналогичная динамика изменений агрегационной активности тромбоцитов отмечалось на фоне лечения колестидом.

Сравнительный анализ показателей агрегационной способности тромбоцитов в контрольной и основных группах показал, что уже начиная со второй недели происходит достоверное отличие их показателей, и, в основной группе, уже к концу первого месяца показатели агрегационной способности тромбоцитов нормализуются.

Таким образом, анализ показателей агрегационной способности тромбоцитов показал высокую эффективность ГЛП и целесообразность ее применения в течении 1 месяца.

Для определения периодичности курса лечения, параллельно с

изучением липидного обмена, изучалось степень изменения показателей агрегационной способности тромбоцитов у 10 больных после месячного курса лечения ГЛП с последующим прекращением приема препаратов. Сравнительный анализ показателей агрегационной способности тромбоцитов в динамике показал, что скорость агрегации тромбоцитов начинает возрастать к началу 3 месяца, показатель амплитуды агрегации тромбоцитов начинает увеличиваться к концу 4 месяца послеоперационного периода и агрегационная активность тромбоцитов снижается к концу 3 месяца. Именно к этому моменту результаты показателей начинают достоверно отличаться от исходного уровня.

Таким образом, для коррекции показателей агрегационной активности тромбоцитов, аналогично показателям липидного обмена, и профилактики развития послеоперационных осложнений целесообразно применение гиполипидемических препаратов в течении 1 месяца с периодичностью курса лечения однократно в 3 месяца.

**Изучение регионарной гемодинамики нижних конечностей.** Анализу подвергаются результаты обследования 138 больных, подвергнутых реконструктивной операции. По уровню поражения все больные были распределены на три группы: в первую группу вошли 48 больных, у которых имелось поражение аорто-подвздошного сегмента, во вторую группу вошли 65 больных с поражением подвздошно-бедренного сегмента и третью группу составили 25 больных у которых имелись нарушения кровообращения в области бедренно-подколенного сегмента.

При локализации поражения в аорто-подвздошной зоне доплеровская картина характеризовалась низкими показателями максимальной систолической и диастолической скорости кровотока ( $40.2 \pm 2.6$  и  $2.65 \pm 0.2$  соответственно); из-за выраженности процесса были высокие показатели индекса Parsalotta ( $1.05 \pm 0.03$ ), что говорило о высоком периферическом сопротивлении; показатель индекса регионарного давления (ИРД) - ЛПИ (лодыжечно-плечевой индекс) в зоне поражения колебался в пределах  $0.62 \pm 0.06$ . В целом, при анализе средних показателей доплерографии у больных первой группы до операции сохранялась явная картина ишемии нижних конечностей.

У больных второй группы средние показатели доплерографии были следующие: максимальная систолическая скорость была  $37.9 \pm 2.6$ , максимальная диастолическая скорость  $3.4 \pm 0.3$ , индекс Parsalotta был равен  $1.01 \pm 0.03$  и ЛПИ  $0.61 \pm 0.05$ .

У больных третьей группы показатели доплерографии при локации на уровне бедренной артерии приближались к нормальным значениям, сохранялась умеренная ишемия в области подколенной артерии, при выраженной ишемии на более низких уровнях, о чем говорили показатели доплерографии: максимальная скорость кровотока равнялась  $41.4 \pm 2.4$ ,

максимальная диастолическая скорость была  $3.1 \pm 0.2$ , индекс Parsalotta составила  $0.91 \pm 0.03$  и ЛПИ был  $0.62 \pm 0.02$ .

После проведения реконструктивных операций отмечается достоверное отличие показателей доплерографии как во всех трех группах больных, так и на всех уровнях поражения.

В первой группе благодаря ликвидации препятствия на пути крови к периферическому руслу, отмечается увеличение максимальной систолической и диастолической скорости кровотока на 30%, снижение индекса Парсалотта на 18% и увеличение индекса регионального давления на 20%.

Во второй группе показатели доплерографии также были достоверно отличны от результатов в дооперационном периоде. Отмечалось увеличение максимальной систолической и диастолической скорости кровотока на 28%, снижение индекса Парсалотта на 17% и увеличение индекса регионального давления на 20%.

В третьей группе показатели доплерографии в отличии от дооперационного периода также изменились в лучшую сторону, но менее выражены чем в предыдущих двух группах, хотя отличительный результат был достоверен. Так, увеличилась максимальная систолическая и диастолическая скорость кровотока на 25%, индекса Парсалотта снизился на 14% и индекс регионального давления увеличился на 19%.

Если на липидный обмен и агрегационную способность тромбоцитов гиполипидемические препараты оказали неодинаковое влияние, и их показатели достоверно отличались в различные сроки приема препаратов, то на показатели доплеровских исследований достоверного отличительного влияния в зависимости от принимаемого ГЛП - глирофама или колестида - не оказали. В связи с этим отдельный анализ доплеровских показателей в зависимости от вида использованного ГЛП не проводили, а был проведен анализ усредненных показателей в обеих основных группах.

Оценка показателей доплерографии на фоне применения гиполипидемической терапии проводили после однократного месячного курса лечения.

В первой группе, по сравнению с исходным уровнем, отмечается увеличение максимальной систолической и диастолической скорости кровотока на 30%, снижение индекса Парсалотта на 15% и увеличение индекса регионального давления 22%.

Во второй группе отмечается увеличение максимальной систолической и диастолической скорости кровотока на 27%, снижение индекса Парсалотта на 17% и увеличение индекса регионального давления на 20%. В третьей группе отмечается увеличение максимальной систолической и диастолической скорости кровотока на 18%, снижение индекса Парсалотта на 14% и увеличение индекса регионального давления на 19%.

Изучение доплеровских показателей через 3 месяцев после приема ГЛП показало, что результаты во всех трех группах достоверно не

отличаются от показателей доплерографии, полученных через 1 месяц после операции на фоне приеме ГЛП.

### **Выводы**

1. Использование в комплексном лечении больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей гиперлипидемических препаратов способствуют предупреждению прогрессирования атеросклеротического процесса и снижает частоту и тяжесть послеоперационных осложнений.

2. Применение гиполипидемических препаратов у больных с облитерирующим атеросклерозом способствует достоверному снижению показателей агрегационной способности тромбоцитов и липидного обмена начиная со 2 недели, с последующей нормализацией показателей к концу 1 месяца лечения гиполипидемическими препаратами.

3. Ультразвуковая доплерография выявила положительную динамику показателей, свидетельствующих об улучшении периферического кровообращения на фоне применения гиполипидемических препаратов. Качественная интерпретация спектрограммы показала увеличение интенсивности кровотока по сравнению с исходной. Количественная оценка доплеровских сигналов подтвердила качественную характеристику пульсовой волны.

4. Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения гиполипидемическими препаратами больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей показал, что происходит снижение уровня атерогенной фракции липидов, улучшаются реологические свойства крови и кровообращения в сосудах нижних конечностей, и уменьшается агрегационная активность тромбоцитов, и тем самым, улучшаются результаты хирургического и медикаментозного лечения больных с окклюзионными поражениями магистральных артерий нижних конечностей.

### **Практические рекомендации**

1. У всех больных с облитерирующим атеросклерозом необходимо учитывать функциональную активность тромбоцитов и липидный обмен в процессе хирургического и медикаментозного лечения.

2. Всем больным в предоперационном периоде целесообразно за 2 недели до реконструктивной операции рекомендовать применение гиполипидемических препаратов в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза.

3. Наиболее оптимальной и эффективной схемой лечения гиполипидемическими препаратами является применение одного курса лечения каждые 3 месяца с продолжительностью в 1 месяц.

4. Ультразвуковая доплерография и дуплексное сканирование сонных артерий является методом динамического наблюдения за эффективностью медикаментозного лечения больных в послеоперационном периоде.

### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. Абдуллаходжаева Д.Г., Умаров Д.М. Колестид - в лечении больных с облитерирующим атеросклерозом. //Патология. - Ташкент, 1997. - №1. -С. 47-48.

2. Турсунов Б.З., Умаров Д.М., Абдуллаходжаева Д.Г., Имамов А.А. Оценка эффективности гиполипидемических препаратов у больных облитерирующим атеросклерозом.// Патология. - Ташкент, 1999. - №1. - С.82-85.

3. U.K. Kamilova, B.Z. Tursunov, D.M. Umarov, M.N. Aruztamova. Observation of thickness of the carotid artery wall in patients with ischemic heart disease with hypercholesterolemia in treatment by glyrofam// Heart friends around the world. Cardiology update 1998. Under the auspices of the World Heart Federation. Abstracts. Venice. Italy. October 7th-10th, 1998. P. 59.

### **РЕЗЮМЕ**

на диссертационную работу “Состояние липидного обмена и функциональная активность тромбоцитов у больных облитерирующим атеросклерозом и их медикаментозная коррекция на этапах хирургического лечения”.

### **Умаров Дильшод Махмудович**

Облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей остается актуальной проблемой современной ангиохирургии. Высокая частота послеоперационных осложнений, большая летальность, прогрессирование атеросклеротических процессов после выполнения реконструктивных вмешательств на сосудах нижних конечностей обуславливает поиск патогенетически обоснованных способ и средств профилактики осложнений реконструктивных операций.

Автором с целью разработки патогенетически обоснованного консервативного комплекса профилактики послеоперационных осложнений облитерирующего атеросклероза использованы гиполипидемические препараты - глирофам и колестид. На основании изучения показателей агрегационной активности тромбоцитов и состояния липидного обмена автором разработана схема использования гиполипидемических препаратов в послеоперационном периоде, который заключается в приеме препаратов 1-месячными курсами с периодичностью курса один раз в 3 месяца.

Клинический материал включает в себя обследование и лечение 138 больных. В контрольную группу вошли 61 больной. В основной группе было

77 больных, из них 39 принимали колестид, 38 больных использовали глирофам.

Изучение отдаленных результатов показало, что на фоне применения гиполипидемической терапии происходит снижение частоты послеоперационных тромбозов с 8.1% до 1.3%, снижение летальности с 13% до 2.6%.

Таким образом, гиполипидемические препараты воздействуя на липидный обмен предупреждают прогрессирование атеросклеротического процесса и воздействуя на реологические свойства крови снижают частоту послеоперационных тромбозов.