

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ВТОРОЙ ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

*На правах рукописи*

УМАРОВ ДИЛЬШОД МАХМУДОВИЧ

УДК: 616.145.4-005.4-069.

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

Д и с с е р т а ц и я  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,  
профессор Б.З. ТУРСУНОВ

Научный консультант:

кандидат медицинских наук,  
с.н.с. Д.Г. Абдуллаходжаева.

*Ташкент-2000*

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Введение</b> .....	5
<b>Глава 1 Литературный обзор</b>	
1.1 Общая характеристика осложнений после аорто- бедренных реконструктивных операций.....	11
1.2 Рестенозы анастомозов и патогенез интимальной гиперплазии.....	18
1.3 Липидные нарушения и тромботический фактор как причина прогрессирования атеросклеротического процесса.....	23
1.4 Фармакологический контроль прогрессирования атеросклеротических поражений и рестенозов анастомозов.....	28
1.5 Хирургическое лечение поздних тромбозов и рестенозов.....	35
<b>Глава 2 Материалы и методы исследования</b>	
2.1 Общая характеристика больных.....	41
2.2 Методы обследования.....	45
2.2.1 Дуплексное сканирование .....	45
2.2.2 Рентгеноконтрастная ангиография.....	47
2.2.3 Исследование агрегации тромбоцитов.....	47
2.2.4 Определение липидов в сыворотке крови.....	49
2.3 Методы статистического анализа.....	50
<b>Глава 3 Изучение липидного обмена</b>	
3.1 Состояние липидного обмена у больных с облитерирующим атеросклерозом в дооперационном периоде.....	51
3.2 Состояние липидного обмена у больных с облитерирующим атеросклерозом после реконструктивных операций .....	52

## **Глава 4 Оценка влияния гиполипидемических препаратов на агрегационную способность тромбоцитов**

4.1	Оценка агрегационной способности тромбоцитов у больных с облитерирующим атеросклерозом в дооперационном периоде .....	65
4.2	Оценка агрегационной способности тромбоцитов у больных с облитерирующим атеросклерозом после реконструктивных операций.....	66

## **Глава 5 Изучение регионарной гемодинамики нижних конечностей у больных облитерирующим атеросклерозом, и их медикаментозная коррекция**

5.1	Состояние регионарной гемодинамики у больных облитерирующим атеросклерозом в дооперационном периоде.....	78
5.2	Состояние регионарной гемодинамики у больных облитерирующим атеросклерозом после реконструктивной операции.....	80
5.3	Дуплексное сканирование сонных артерий, как критерий контроля за течением атеросклеротического процесса.....	87

## **Глава 6 Отдаленные результаты**

6.1	Критерии оценки результатов лечения больных...	89
6.2	Общая характеристика осложнений при использовании различных методик введения больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей.....	89
6.3	Кумулятивный анализ выживаемости больных.....	93
6.4	Кумулятивный анализ тромбозов.....	95
	<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	99
	<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	100
	<b>ВЫВОДЫ</b> .....	101
	<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	102

**Список сокращений**

АДФ – аденозин дифосфат

ААТ – агрегационная активность тромбоцитов

АСТ – агрегационная способность тромбоцитов

БА – бедренная артерия

ГЛП– гиполипидемические препараты

ЗТА – задняя тиббиальная артерия

ИП – индекс Парсалотта

ИРД – индекс регионарного давления

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

МСС – максимальная систолическая скорость

МДС – максимальная диастолическая скорость

ОХС – общий холестерин

ПА – подколенная артерия

ПТА – передняя тиббиальная артерия

САТ – скорость агрегации тромбоцитов

ТГ – триглицериды

ХС – холестерин

ХС ЛПНП – холестерин липопротеиды низкой плотности

ХС ЛПВП – холестерин липопротеиды высокой плотности

## ВВЕДЕНИЕ

Прогрессивное развитие в хирургии всегда способствует возникновения 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 (39, 40, 41, 42, 155, 164, 170). В подавляющем большинстве случаев поражение аортобедренного сегмента обусловлено атеросклеротическим процессом, значительно реже окклюзионный процесс вызван неспецифическим аорто-артериитом (2, 4, 23, 24, 40, 57, 68).

Реконструктивные вмешательства в аортобедренной зоне стали стандартным оперативным вмешательством для сосудистых хирургов (155, 164, 167). Так, только в США ежегодно проводится более 30000 оперативных вмешательств на аортобедренном сегменте (119). Несмотря на это, частота поздних осложнений колеблется от 6 до 42% (14, 62, 66). Среди поздних осложнений наиболее часто встречаются тромбозы, которые могут быть обусловлены как прогрессированием основного заболевания, так и развитием рестенозов анастомозов. Причем если в первые 5 лет частота тромботических

осложнений составляет 5-15%, то в статистиках, прослеживающих судьбу больных до 10 и более лет, частота тромбозов достигает 15 - 42%. (7, 8, 62, 155, 164). По мнению ряда авторов (19, 21, 23, 24, 93), потребность в повторных реконструктивных вмешательствах возникает примерно у одной трети первично оперированных пациентов.

Другим грозным поздним осложнением является развитие ложных аневризм. Их частота в этой зоне достигает в среднем 3.2-13.3% после реконструктивных операций. (50, 52, 155, 164, 165).

Поздние осложнения нередко приводят к нарушению гемодинамики в артериях нижних конечностей и требуют проведения повторных вмешательств. (9, 11, 13, 18, 19, 155, 164). Помимо этого, прогрессирование основного заболевания нередко приводит к возникновению тяжелых, а порой и "фатальных" осложнений, связанных с ишемизацией органов: инфаркту миокарда, инсульту, появлению гипертензии вазоренального генеза (155, 164).

При всем многообразии теорий, объясняющих развитие атеросклероза, большинство авторов солидарны во мнении, что основной причиной заболевания является гиперхолестеринемия (2, 17, 23, 45, 78, 84, 98, 128, 155, 165).

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 завесы 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 воздействия на агрегационную способность тромбоцитов и реологические свойства крови гиполипидемическими препаратами.

Поставив перед собой подобную цель, мы определили следующие **задачи:**

1. Изучить функциональную активность тромбоцитов у больных облитерирующим атеросклерозом и его динамику в процессе хирургического и медикаментозного лечения.
2. Оценить влияние гиполипидемической терапии на липидный обмен у больных окклюзионными заболеваниями сосудов нижних конечностей.
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 функциональная активность тромбоцитов у больных облитерирующим атеросклерозом и его динамика в процессе хирургического и медикаментозного лечения.
- Оценено влияние гиполипидемической терапии на липидный обмен у больных окклюзионными заболеваниями сосудов нижних конечностей.
- Изучена регионарная гемодинамика нижних конечностей на фоне гиполипидемической терапии у больных облитерирующим атеросклерозом.
- Разработана оптимальная схема ведения больных в ближайшем и отдаленном периоде после реконструктивных оперативных вмешательств.

### **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.

### **Реализация результатов работы**

Разработанные принципы лечения больных с



окклюзионными поражениями сосудов нижних конечностей широко использованы в сосудистом отделении 2-клиники II-ТашГосМИ, НИИ кардиологии и отделении кардиологии 1-клиники II-ТашГосМИ. Результаты работы внедрены в практическое здравоохранение Республики Узбекистан в виде журнальных статей, тезисов и докладов на обществах молодых ученых II-ТашгосМИ.

### **Положения выносимые на защиту**

- Коррекция липидного обмена и функциональной активности тромбоцитов под влиянием гиполипидемических препаратов 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 курса лечения 1 раз в 3 месяца.
- Гиполипидемическая терапия позволяет улучшить картину периферического кровообращения за счет изменения реологических свойств крови.
- Снижение 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 атеросклеротического процесса.
- Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий позволяет прогнозировать прогрессирование атеросклеротического процесса.

**Объем и структура диссертации:** Диссертации состоит

из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендации и указателя литературы.

Диссертационная работа изложена на 124 страницах компьютерного шрифта Courier New, иллюстрирована 29 таблицами и 9 рисунками. Указатель литературы включает 171 источников, из них 70 отечественных и 101 зарубежных.

## Глава 1 (Обзор литературы)

### 1.1. Общая характеристика осложнений после аорто-бедренных реконструктивных операций

Отдаленные результаты проходимости аорто-бедренных трансплантантов колеблются в весьма широком диапазоне (68, 69). Первичная 5-летняя проходимость варьирует от 70% до 90% (155, 164). По данным **Nevelsteen et. al.**, (155), через 10 лет хороший результат отмечен у 58% больных с II степенью ишемии и у 46% с III и IV степенью ишемии, а кумулятивная проходимость трансплантатов составляет 74%. **Down** с соавт. обобщив опыт 1748 операций в аорто-бедренной зоне, выявил, что через 5 лет кумулятивная проходимость трансплантатов составила 80%, а через 10 лет более 70% (124). Очевидно, что различие в результатах, приводимое авторами, обусловлено как частотой вовлечения в процесс бедренно-подколенного сегмента (155), исходной степенью ишемии (164), так и длительностью наблюдения за оперированными больными (22,23,24). В то же время, использование различных синтетических протезов не оказывает статистически достоверного различия на отдаленные результаты аорто-бедренных реконструкций. (52).

Выбор типа оперативного вмешательства, по данным некоторых авторов, влияет на отдаленные результаты. Так, ряд исследователей полагает, что аорто-бедренное шунтирование сопровождается меньшим числом поздних, осложнений (136, 150, 155, 164). Другие исследователи, наоборот, отметили, что частота поздних реокклюзий ниже после резекции аорты с протезированием (4, 18, 23, 61, 63, 126, 153). Однако, большинство хирургов не отметили статистически достоверных различий в частоте "поздних"

реокклюзий после аорто-бедренного шунтирования и протезирования аорты (49, 89, 102, 111, 117). Большинство авторов считают, что даже при односторонних окклюзиях аорто-подвздошного сегмента целесообразно выполнять аортобифеморальное шунтирование (16). В то же время **Van der Akker** с соавт. считает, что 34% всех пациентов с аорто-бедренными поражениями нуждаются в односторонних реконструкциях. При этом отдаленные результаты не отличаются от аорто-бедренного шунтирования и лишь 6 % больных нуждаются в операции с контрлатеральной стороны. Отдаленные результаты оказались лучше у пациентов, оперированных в стадии II Б степени ишемии (167). Практически единодушное мнение высказывает большинство исследователей в отношении влияния проходимости дистального артериального русла на отдаленные результаты. По данным некоторых исследователей, при проходимом бедренно-подколенном сегменте первичная и вторичная проходимость оказывалась на 10-15% выше, чем у больных с комбинированными поражениями аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегмента, начиная с 4-5 года (23, 24, 155). По данным **И.И. Затевахина** с соавт. в случаях оттока только по глубокой бедренной артерии, последняя окклюдруется чаще, чем при сохранении кровотока по обеим бедренным артериям (23).

Большое значение в возникновении тромботических осложнений играет анатомо-функциональное состояние глубокой артерии бедра и степень развитие коллатералей в бассейне подколенной артерии (23, 28, 45, 72). При развитых коллатералях до 87% больных в отдаленные сроки после аорто-глубоко-бедренного шунтирования отмечают хорошие результаты, которые могут статистически

достоверно не различаться от результатов, полученных у больных с проходимыми бедренно-подколенными сегментами (128, 129).

По данным различных исследователей, от 5 до 20% пациентов, перенесших аортобедренные реконструкции, нуждаются в выполнении второго этапа бедренно-подколенного или бедренно-берцового шунтирования (19, 30, 34, 81, 164). Согласно наблюдениям **Harris** с соавт. из 106 пациентов с комбинированными поражениями аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегмента у 20% больных потребовалось выполнение второго этапа операции. Автор отмечает лучшие результаты при выполнении прямой реваскуляризации подколенной артерии. Кумулятивная проходимость в первой группе больных достигала 98%, а во второй группе лишь 69% (150). В то же время у больных, которым была выполнена одномоментная реконструкция бедренно-подколенного сегмента, летальность была почти в 2 раза выше, чем у больных с изолированным аорто-бедренным шунтированием (115).

Вторым важным прогностическим показателем отдаленной проходимости аорто-бедренных трансплантатов является возраст оперированных пациентов. Большинство авторов отмечает более высокую частоту тромботических осложнений у больных, оперированных в возрасте до 45 лет (144, 150, 157). По данным **Munro** с соавт. 3-летняя кумулятивная проходимость достигает 65%, 23% пациентов теряют конечности, а тромботические осложнения возникают у 51% больных. Особенно привлекают данные (153, 154), которые не выявили статистически достоверных различий в кумулятивной проходимости у больных с атеросклеротическими окклюзиями в возрасте до

50 и после 50 лет. По данным ряда авторов (137, 138, 148), 4-летняя проходимость у пациентов до 40 лет составила 89%, однако, в выборку авторы включили только 56 пациентов с локализованными поражениями аорто-бедренного сегмента, в то время как 39 больных с распространенным атеросклерозом не попали в анализ.

Отдаленные результаты реконструкций у мужчин и женщин, по мнению большинства исследователей, статистически достоверно не различаются (2, 23, 44, 132).

В течение последних 30 лет в литературе анализируются причины развития поздних тромботических осложнений. Большинство исследователей выделяет три основные причины развития тромбозов: прогрессирование основного заболевания, изменения самого протеза и ошибки как технического, так и тактического плана (7, 30, 31, 63, 113).

Наиболее частой причиной тромботических осложнений является прогрессирование атеросклероза, чаще в дистальном отделе (157), препятствующее оттоку крови, и реже в проксимальном направлении, что ведет к снижению объемного кровотока по аорте и браншам протеза (23, 24, 145).

Вторым по частоте фактором, вызывающим тромбоз, является стеноз анастомозов, получивший в литературе название "рестеноз анастомозов". Некоторые авторы развитие рестенозов относят к осложнениям, связанным с применением синтетических протезов (7, 8, 62, 63). Действительно, при использовании синтетических материалов частота развития рестенозов выше, чем при использовании аутовены, однако, известно что развитие рестенозов происходит и при использовании аутовены

(114, 123, 135, 148).

Третий фактор включает в себя ошибки тактического и технического плана, ведущие к возникновению тромботических осложнений: некоррегированный стеноз проксимального или дистального сегмента, наложение низкого проксимального анастомоза в зоне, наиболее подверженной атеросклерозу, оставление перегибов и избытков сосудистых протезов, выполнение операций при неадекватном состоянии дистального артериального русла (3, 6, 10, 91). По данным **И.И. Затевакина** с соавт., около одной трети осложнений в отдаленные сроки обусловлены ошибками как технического, так и тактического плана (22).

Другим, нередким осложнением после реконструктивных операций, является развитие ложных аневризм дистальных анастомозов, по данным литературы, частота которых колеблется от 3,2% до 13,3% (5, 25, 30). Ложные аневризмы проксимального анастомоза встречаются реже, частота их развития колеблется от 0,6% до 4,8% (9). Сроки возникновения ложных аневризм различны и колеблются от 6 месяцев до 20 лет после операции. Наиболее часто ложные аневризмы появляются в сроки от 4 до 6 лет после операции. Различие в частоте обнаружения ложных аневризм в значительной мере обусловлено методами их диагностики. Так, при прицельном ультразвуковом исследовании зон дистальных анастомозов частота развития ложных аневризм составила 13,3%, причем почти у 50% больных они были асимптомны и выявлялись при контрольном ультразвуковом сканировании (48).

Ложные аневризмы дистальных анастомозов являются причиной около 6% всех поздних тромботических

осложнений (11, 12, 13).

Другие причины, участвующие в развитии тромботических осложнений, такие как экстравазальная компрессия, сдавление бранши протеза сигмовидной кишкой или паховой связкой, фиброзным околопротезным кольцом, безусловно, имеют место, но у весьма ограниченной части больных и в клинической практике представляют скорее теоретический интерес (93).

Вместе с тем обезвоживание организма, возникающее при развитии дегидратации вследствие приема большого количества алкоголя, может вызывать развитие тромбоза и при отсутствии упомянутых трех основных причин (63).

Сосудистые тромбозы могут возникать также на фоне повышенного свертывания крови или дефицита антитромбина (119, 156). Эти нарушения могут наблюдаться при гематологических или онкологических заболеваниях, а также как проявление инфекционного процесса. Они в структуре тромбозов составляют около 4% (94).

Причины возникновения поздних реокклюзий выявить не всегда удается (64, 65, 85). Согласно имеющимся наблюдениям, определенное значение имеют сроки их развития (46, 47). По данным отдельных авторов, атеросклеротические рестенозы и реокклюзии возникают не менее чем через 3-5 лет после первичных оперативных вмешательств (15, 16, 17, 27, 28). Между тем ошибки тактического и технического плана проявляются значительно раньше и сопровождаются возникновением реокклюзий в ближайшие 1-2 года (44). Однако четкую зависимость между сроками и причиной реокклюзий удастся провести далеко не всегда (44).

По данным большинства авторов, реокклюзии в 50-80% случаев возникают в ближайшие два года после



оперативных вмешательств (20, 21, 32, 39). Так, **И.И. Затевахин** с соавт. (23) отмечают, что у 54,8% пациентов реокклюзии возникали в первые два года после первичных операций, в то время как в последующие три года частота их снижается, вновь возрастая после 5-летнего периода (118). По данным **Wilson** с соавт., 79% тромбозов возникает в первые 5 лет (168). В 50% причиной развития тромботических осложнений является прогрессирование атеросклероза в дистальном направлении (101). По данным **И.И.Затевахи**на с соавт., у больных после аорто-бедренного шунтирования нарушение проходимости в бедренно-подколенном сегменте встречается почти в 4 раза чаще, чем в аортальном сегменте (24).

В последние годы в диагностике поздних тромбозов и стенозов анастомозов стали широко применяться ультразвуковые методы исследования (22, 38, 39, 49, 51, 57).

При использовании ультразвуковой доплерографии удается диагностировать рецидив ишемии конечности еще до развития тромбоза сосудистых протезов и заподозрить наличие стеноза (22, 24, 49, 68). К недостаткам доплерографии следует отнести невозможность точной локализации и оценки степени стенотического процесса. По данным **И.И. Затевахи**на недостаточная информативность метода отмечена также при остром течении рецидива ишемии. Так, у 75% больных с тромбозами сосудистых трансплантатов, с клиникой острой ишемии конечности не лоцировались артерии голени. В то время как более чем у половины пациентов берцовые артерии на операции оказались проходимыми (24).

Более точную информацию дает дуплексное сканирование, позволяющее определять процент стеноза, а

также осуществлять динамическое наблюдение в отдаленные сроки за больными с функционирующими трансплантатами и оценивать степень прогрессирования атеросклеротического процесса (22, 23, 24). Установлено, что при стенозах дистальных анастомозов более 60% происходит увеличение пиковой частоты, расширение спектра частот (24, 57).

По данным некоторых исследователей, при рентгеноконтрастном исследовании у пациентов с тромботическими осложнениями не всегда удается получить дистальное артериальное русло при его проходимости (5, 10, 24, 57). Несмотря на это, ангиографическое исследование остается важным методом в диагностике тромботических осложнений, так как полученная информация позволяет судить о причинах возникновения реокклюзии (14, 55, 155).

## **1.2. Рестенозы анастомозов и патогенез интимальной гиперплазии**

Проблема возникновения рестенозов сосудистых анастомозов является весьма актуальной практически во всех разделах сосудистой хирургии (116, 120). Интимальная гиперплазия встречается после каротидной эндартерэктомии (100, 102, 124), бедренно-подколенных шунтов, дилатации подвздошно-бедренного сегмента и коронарных артерий (102, 103) и достигает в зависимости от локализации процесса 30-50% и более процентов (105).

Вопросам этиологии, гемодинамики и профилактики рестенозов посвящено обширное количество публикаций.

Значительную роль в этиологии отводят усиленной пролиферации интимы (97, 98, 99, 146, 147). Однако усиленная пролиферация не всегда может трактоваться как рестеноз анастомоза. Если говорить о микроскопическом уровне, то любое повреждение целостности сосуда

приводит к интимальной гиперплазии, степень которой может быть различна (74). В клинической практике под этим понятием подразумевается наличие гемодинамически значимого препятствия, т.е. говорить о рестенозах можно лишь при условии возможной их идентификации с помощью ангиографического метода или дуплексного сканирования (29, 72).

Экспериментальные модели развития стенозов позволили во многом пролить свет на генез и прогрессирование рестенозов анастомозов. Несмотря на различное трактование причин возникновения интимальной гиперплазии, экспериментальные исследования установили, что развитие интимальной гиперплазии в зоне анастомозов обусловлено ответом гладкомышечных клеток на растяжение сосудистой стенки (151, 152), вызванное гидродинамическим ударом (88), и зависит от угла наложения и ригидности трансплантата. На основании различного растяжения участков артерии в зонах анастомозов некоторые исследователи предприняли попытки прогнозировать развитие интимальной гиперплазии в соответствующих областях анастомоза (50, 71, 79, 108).

**Bassiouny** с соавт. выделяют два типа интимальной гиперплазии. Первый развивается непосредственно в зоне линии швов и обусловлен реакцией на механическое повреждение и инородный материал. Второй обусловлен гидродинамическим ударом, развивается в зоне, лежащей под протезом, и, как правило, возникает при анастомозах "конец в бок". Наиболее часто рестенозы возникают в дистальных анастомозах, которые в гемодинамическом плане находятся в наиболее неблагоприятных условиях (74). Интимальная гиперплазия наиболее выражена в дистальных анастомозах, наложенных по типу "конец в

бок" (97, 99, 159, 171). В опытах на собаках было установлено, что регресс интимальной гиперплазии может происходить при улучшении дистальных путей оттока (3, 75).

В последние годы появились работы, обосновывающие участие факторов роста в развитии гиперплазии путем реализации через пролиферацию гладкомышечных клеток (106, 141). Получены также экспериментальные данные о повышенном содержании факторов роста именно в дистальных анастомозах, что, по мнению авторов, способствует возникновению в этих зонах рестенозов. По данным **Conte et. al.** (109), нарушение монослоя эндотелиальных клеток ведет к их усиленной пролиферации с развитием интимальной гиперплазии.

Предполагается также участие иммунных механизмов в развитии интимальной гиперплазии путем регуляции пролиферативной активности гладкомышечных клеток Т-лимфоцитами (149). Известно, что в течении 6 недель после баллонной дилатации мононуклеарные клетки, являющиеся источниками лимфокинов, окружают деэндотелизированную поверхность (55, 58).

В настоящее время установлено, что интимальные клетки, обнаруживаемые в области рестенозов, по своим гистохимическим характеристикам представляют собой гладкомышечные клетки (105, 123).

Изучение интимных механизмов гиперплазии интимы в эксперименте показало, что гладкомышечные клетки мигрируют из меди в интиму после повреждения эндотелиальной целостности (98, 103). Этому процессу предшествует адгезия тромбоцитов на поврежденной поверхности сосуда (104). В процессе адгезии тромбоциты вырабатывают не только вазоактивные вещества:

серотонин, аденозинтрифосфат, фибриноген, фактор Виллебранта (143), но и факторы роста (149). Далее происходит миграция гладкомышечных клеток в интиму (66). Экспериментальные данные, полученные на крысах, свидетельствуют, что 30-40% клеток начинают пролиферативную активность через сутки после повреждения, а на 2-4 сутки начинается их миграция в интиму (76). По некоторым данным, максимальная пролиферация наблюдается на 2 сутки после операции, а на 7 наступает реэндотелизация (40, 134). К концу недели митотический индекс возвращается к исходному уровню (104). Другие исследователи сообщают, что регенерация и развитие интимальной гиперплазии начинается на 5 сутки после операции, к 15 дню гиперплазия охватывает зону анастомоза, к 28 суткам гладкомышечные клетки густо покрывают зону анастомоза и распространяются на глубину 2 мм. в трансплантат. К 140-дню происходит полная реэндотелизация поврежденной поверхности (122, 125). Факторы роста контролируют завершение процесса и останавливают пролиферативную активность (73).

В клинической практике рестеноз формируется в течение первых двух лет (43). В этот период морфологически он представляет собой гладкую поверхность с выраженным фиброзом и скоплением гладкомышечных клеток и экстрацеллюлярного матрикса (160).

Позднее в этих зонах появляется скопление липидов, элементы кальция, мелкие тромбы, располагающиеся на поверхности рестеноза (1). По мнению некоторых исследователей, эндотелий, появившийся в результате миграции гладкомышечных клеток, наиболее подвержен

аккумуляции липидов (139, 163). Пролиферативная активность субэндотелиальных клеток и повышенный синтез им компонентов экстрацеллюлярного матрикса объединяют интимальную гиперплазию различного генеза и процессы развития атеросклеротических поражений (107, 169). Гистологические и иммуногистологические исследования зон окклюзированных анастомозов показали, что в области дистального анастомоза возникает интенсивное развитие атеросклероза с последующим формированием тромбоза (158). Так, **Н.М. Орехова** с соавт. утверждают, что в клинических условиях проблема гиперплазии интимы тождественна проблеме развития атерогенеза и морфологическая структура рестенозов после реконструктивных вмешательств представляется идентичной первичной атеросклеротической бляшке. Это получило косвенное подтверждение в ряде экспериментов, проведенных на белых кроликах, которым была произведена дилатация или протезирование аорты. Полученные данные свидетельствуют о том, что гиперхолестериновая диета оказывает синергичное действие на развитие интимальной гиперплазии (43, 158). По мнению **И.И. Затевакина** с соавт., очаговые разрастания неоинтимы представляют собой атеросклеротические бляшки на ранней стадии их развития (23, 24).

В то же время другие исследователи считают, что экспериментальная гиперплазия интимы в ответ на повреждение не может полностью отождествляться с морфогенезом атеросклеротических бляшек (60, 82, 84).

Интимальная гиперплазия может возникать в ответ на любое специфическое повреждающее воздействие (112). Например, разработаны экспериментальные модели развития интимальной гиперплазии путем воздушной деэндотелизации

(18, 109), баллонной дилатации (89, 109), наложения анастомозов по типу "конец в бок" (76, 78). Таким образом, у пациентов, оперированных по поводу облитерирующего атеросклероза, процесс атерогенеза и интимальной гиперплазии может протекать одновременно (95, 96). Это согласуется с результатами, полученными **Г.В. Говоруновым** (14), который выявил в 80% наблюдений наряду с равномерной интимальной гиперплазией фиброзные утолщения и атеросклеротические бляшки.

Среди системных факторов, увеличивающих риск возникновения рестенозов, некоторые авторы выделяют артериальную гипертензию (14, 22), курение (24), повышение уровня холестерина (23). В то же время такие факторы как триглицериды, пол, использование аспирина и декстранов в послеоперационном периоде статистически достоверно не влияют на частоту возникновения рестенозов (86, 87, 90).

### **1.3. Липидные нарушения и тромботический фактор как причина прогрессирования атеросклеротического процесса**

Среди многообразия факторов риска, оказывающих то или иное действие на атерогенез, доказанными, пожалуй, можно назвать курение, сахарный диабет и артериальную гипертензию (14, 22, 23, 24).

Классические положения о том, что повышенное содержание липопротеидов низкой плотности вызывает прогрессивное развитие атеросклероза, в то время как уровень липопротеидов высокой плотности препятствует развитию атерогенеза, остаются актуальными и по сей день (92). Так, рандомизированные исследования, проведенные в США, показали, что снижение холестерина в

общей популяции на 1 % влечет за собой снижение заболеваемости коронарной болезнью на 2% (40).

В ряде работ было установлено, что прогрессирование атеросклероза каротидного бассейна связано с гиперхолестеринемией и уровнем ХС ЛПНП (23, 147, 159), курением (24), гипертензией (14, 22), причем выраженность интимальных утолщений в сонных артериях коррелирует с поражением коронарных артерий (144, 166). Прогрессирование атеросклеротического процесса в каротидном бассейне отмечено у 27% больных с церебральным атеросклерозом, которое коррелировало с высоким уровнем ХС ЛПНП, гиперфибриногенемией и снижением уровня ХС ЛПВП (164). При стенозах более 70% прогрессирование отмечено в 42% случаях, в то время как при стенозах менее 50% только в 12% случаев (75).

Работами последних лет было установлено, что у пациентов до 40 лет атеросклеротический процесс прогрессирует быстрее (55, 168).

Вопросам прогрессирования атеросклероза в аорто-бедренно-берцовой зоне посвящено значительно меньшее число публикаций как в отечественной, так и западной литературе (36, 41, 43). Известные положения о том, что холестерин липопротеидов низкой плотности является основным источником прогрессирования атеросклероза, а холестерин липопротеидов высокой плотности защищает сосудистую стенку от развития атероматоза справедливы лишь до некоторой степени, поскольку данные, полученные в этом отношении, весьма противоречивы (161, 162, 165). **Duffield et al.** (126) опубликовал результаты, свидетельствующие, что снижение общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности ассоциируется с замедлением быстроты прогрессирования



атеросклероза в артериях бедренно-подколенной зоны. По мнению авторов, коррекция липидных нарушений может быть эффективна для предотвращения или снижения числа реокклюзий в отдаленные сроки после реконструктивных вмешательств. Увеличение триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности было отмечено у больных с дистальными атеросклеротическими поражениями (126, 146, 158). Другие исследователи (33, 53) отмечают снижение уровня липопротеидов высокой плотности у больных с периферическим атеросклерозом.

**Salonen et. al.** (164), изучив липидный статус у 144 пациентов с дистальными формами атеросклероза, подвергнутых реконструктивному оперативному вмешательству, установили, что поражение бедренно-подколенного сегмента и берцовых артерий ассоциировалось с низким уровнем ХС ЛПВП, увеличением уровня триглицеридов, в то время как уровень общего холестерина и ХС ЛПНП не отличался от контрольной группы, а разница в уровне триглицеридов была статистически не достоверной. Низкий уровень ХС ЛПВП являются для пациентов факторами риска в плане прогрессирования дистального атеросклероза и развития реокклюзий после дистальных реконструкций (143, 164). У больных с сочетанными поражениями брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей некоторые авторы отмечают более высокий уровень ХС ЛПНП, чем у пациентов с изолированным периферическим атеросклерозом (141, 170).

Таким образом, если в отношении прогрессирования атеросклероза в коронарных артериях большинство авторов единодушно считает доказанной связь между гиперхолестеринемией и быстротой прогрессирования

процесса, то в отношении периферического атеросклероза не существует единого мнения о влиянии дислипидемии на атеросклеротический процесс.

Согласно тромбогенной теории атеросклероза (84) формирование атеросклеротической бляшки предшествует повреждение сосудистого эндотелия, при этом обнажаются соединительнотканые структуры, и в первую очередь коллаген, появляется избыток АДФ и в результате происходит активация тромбоцитов, из гранул секретируется тромбоцитарный фактор роста – митогенный фактор, который стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток (127). С другой стороны, установлено, что тромбоциты, накапливающиеся в зоне повреждения сосудистой стенки ускоряют локальный липоидоз и способны взаимодействовать по специфическому механизму ЛНПН (142). Показано, также, что тромбоциты связываются с ЛПНП, но не разрушают их и следовательно, могут выполнять роль переносчика ЛПНП в крови (130). Таким образом, адгезия тромбоцитов в зоне деэндотелизации стенки сосуда может способствовать направленной доставке ЛПНП. С другой стороны ЛПНП препятствует связыванию тромбоцитов с ЛПВП (131).

**Binns** считает, что именно тромбоцитарный фактор является ключевым в атерогенезе за счет активации тромбоцитов, образования интрамуральных тромбов и их дальнейшей организацией. В экспериментальных исследованиях было показано, что продукты метаболизма повреждают интимы сосудов и вызывают пролиферацию (82). В исследованиях **Baird et al.** (71) установлено, что гиперфункция тромбоцитов является причиной вазоконстрикции и снижении кровотока, которые могут приводить к повреждению интимы сосудов.

Известно также, что при тромбоцитопении или в присутствии ингибиторов тромбоцитарной активации развития атеросклероза не происходит (23, 44, 140). Большое значение в атерогенезе придается дисбалансу, возникающему в системе простагландинов при гиперактивации тромбоцитов. Установлено, что при атеросклерозе повышается синтез непростагландиновых структур тромбоксана и снижается образование простагланцинов в эндотелии сосудов (3, 20, 109). В многочисленных исследованиях показаны, что простагланцины оказывают мощное сосудорасширяющее, антиагрегационное, фибринолитическое, антиатеросклеротическое, мембраностабилизирующее, антиоксидантное, энергосберегающее, антиаритмогенное, антикатехоламинергические действие (110). Взаимосвязь активации тромбоцитов и развитие атеросклероза подтверждается исследованиями в которых установлено, что дислипидемия, наблюдающаяся при атеросклерозе может оказывать влияние на функциональную активность тромбоцитов (127, 133). Показано, что ЛПНП резко тормозит активность простагланциносинтетазы, в отличие от ЛПВП активирующих этот фермент и подавляющих синтез непростагландиновых структур тромбоксана (131).

При атеросклерозе наблюдается активация перекисного окисления липидов в тромбоцитах и сосудистой стенке, что способствует образованию активных эндопериксидов простагландинов и непростагландиновых структур тромбоксана и снижению синтеза простагланцина (35, 37), повышению чувствительности тромбоцитов к агонистам и агрегационной активности тромбоцитов, а также уменьшению ответов тромбоцитов на дезагреганты (80). Гиполипидемические препараты снижают чувствительность

тромбоцитов к АДФ и адреналину (42, 70). Но несмотря на это роль тромбоцитов в прогрессировании атеросклеротического процесса остается до конца не изученным.

#### **1.4. Фармакологический контроль прогрессирования атеросклеротических поражений и рестенозов анастомозов**

Вопросам прогрессирования и регресса атеросклеротических бляшек посвящено значительное количество экспериментальных и клинических исследований. Однако данные (26, 38), полученные в этом направлении, весьма противоречивы. Остается невыясненным, какие патофизиологические механизмы лежат в их основе. Так, прогрессирование атеросклероза может быть вызвано пристеночным тромбозом, геморрагией в бляшку или увеличением самой бляшки (168, 170). Снижение уровня холестерина может препятствовать развитию и прогрессированию заболевания, в отношении же регресса имеющихся атеросклеротических бляшек в литературе нет единого мнения. Предположение об их регрессе основано на том, что мобилизация холестерина атером требует обратного градиента концентраций между артериальной стенкой и плазмой. При этом для регресса атеросклеротических бляшек необходимо стабильное снижение холестерина по крайней мере на 12-18 месяцев (166). Происходящий регресс бляшки приводит к увеличению просвета артерии, в то же время стенка артерии остается склерозированной. Несмотря на тот факт, что хорошо подобранная гиполипидемическая терапия позволяет значительно снизить уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и даже добиться нормального содержания ХС ЛПНП в плазме, у 40%

пациентов продолжается прогрессирование атеросклеротических поражений. По мнению некоторых исследователей, только для профилактики прогрессирования атерогенеза у этих пациентов необходима редукция ХС ЛПНП на 70–80% (135). Компьютерная оценка ангиограмм позволила **Banduk et. al.** (72) предположить, что у больных коронарным атеросклерозом происходит параллельно идущий процесс спонтанного прогрессирования и регрессирования бляшек в различных коронарных артерий. Преобладание того или иного процесса авторы в первую очередь связывают с содержанием ХС ЛПВП и ХС ЛПНП и их соотношением. Ряд авторов считает, что атеросклеротические поражения не могут иметь обратного развития, поскольку содержание холестерина в бляшке не превышает 10%, в то время как содержание кальция увеличивается почти в 20 раз по сравнению с неизменной артерией и достигает 50% (51, 56, 57).

По данным повторных ангиографий установлено, что эффективная гиполипидемическая терапия вызывает замедление темпов развития бляшек и даже регрессию атеросклеротических поражений (77).

В последние годы были предложены различные медикаментозные схемы коррекции как системы гемостаза, так и нормализации липидных показателей (1, 54, 59, 121).

Проблема фармакологического контроля и предупреждения интимальной гиперплазии остается крайне актуальной. Мнения по этому вопросу носят диаметрально противоположный характер. Так, до сих пор остается неясным, какие именно препараты наиболее сильно тормозят развитие интимальной гиперплазии (37).

Проведено более 40 рандомизированных фармакологических исследований (166). В литературе имеются сообщения об использовании для предотвращения рестенозов следующих препаратов: верапамила, нитроглицерина, антагонистов пептидов (54), цитостатиков (21), кортикостероидов (53), гепарина, аспирина (21), ибупрофена (59), а также ингибиторов синтеза холестерина (36, 37, 59). Имеются сообщения о возможном торможении интимальной гиперплазии путем активации генов, вырабатывающих интерферон (148).

Статистически недостоверным оказалось супрессивное воздействие на пролиферативную активность ибупрофена (59), аспирина (21).

Отмечен супрессивный эффект циклоспорина на развитие интимальной гиперплазии (109). Причина этого явления не ясна, однако известно, что циклоспорин подавляет синтез лимфокинов, воздействуя на моноциты, макрофаги и Т-лимфоциты. Имеются также экспериментальные данные о супрессивном эффекте кортикостероидов у крыс и кроликов (96, 107), что подтверждает участие иммунных клеток в регуляции пролиферативной активности гладкомышечных клеток.

В эксперименте на животных было отмечено, что использование гепарина уменьшает развитие интимальной гиперплазии на 50-90%. Воздействие гепарина происходит независимо от его антикоагулянтной функции, так как обе фракции гепарина оказывают супрессивный эффект как на миграцию, так и на пролиферацию клеток (21). В то же время в клинических условиях фармакологический контроль интимальной гиперплазии этими препаратами оказывается менее успешным (90) и статистически достоверно не влияет на снижение частоты поздних реокклюзий (168).

Для объяснения этого феномена были проведены экспериментальные работы, позволившие подтвердить гипотезу о предрасположенности некоторых пациентов к развитию рестенозов. В эксперименте было установлено, что гепарин ингибирует пролиферативную активность гладкомышечных клеток, взятых из непораженной артериальной и венозной стенок, но не ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток из зон интимальной гиперплазии (21, 67).

Наиболее широкое применение нашли следующие группы гиполипидемических препаратов: статины, фибраты, желчные секвестранты, никотиновая кислота, антиоксиданты.

Статины – препараты подавляющие синтез ХС – ингибиторы редуктазы гидроксиметил-глутарил-кофермента А. Статины угнетают эндогенный синтез ХС, снижая уровень его в крови на 30-40% (59, 165). У лиц имеющих факторы риска ИБС, лекарственная терапия со статинами обеспечивает эффективную первичную и вторичную профилактику.

Исследованиями **Юренова** и соавт. (70) показано, что прием ловастатина в течении 3 месяцев у больных ИБС с атеросклерозом коронарных артерий и гиперлипотеидемией способствует достоверному снижению уровня ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ и повышению уровня ХС ЛПВП. Это подтверждается исследованиями ряда авторов (42, 83, 171), показавшими высокую гиполипидемическую активность "Мевакора".

В настоящее время ловастатин является одним из наиболее эффективных гиполипидемических препаратов (36, 37, 83). Путем сравнительных исследований было убедительно доказано, что ловастатин сильнее, чем

препараты других групп, снижает уровень холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, аполипопротеида В, в то время как фибраты и препараты никотиновой кислоты сильнее снижают уровень триглицеридов и увеличивают уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (60, 70).

По данным различных авторов, с помощью ловастатина удается снизить уровень холестерина липопротеидов низкой плотности на 38-42%, а общего холестерина на 20-32% (139, 143, 165, 170, 171). Ловастатин может быть также использован в комбинированной терапии в сочетании с гемифиброзилем (70, 83) или пробуколом (160).

В последние годы появились экспериментальные работы, свидетельствующие о способности ловастатина тормозить развитие интимальной гиперплазии (36, 37, 83).

Осложнения, связанные с приемом ловастатина, встречаются весьма редко. Имеются сообщения о повышении уровня трансаминаз у больных, получающих ловастатин, и его неблагоприятном влиянии на хрусталик. Однако **Cercek et. al.**, подводя итоги рандомизированных офтальмологических исследований 362 центров Америки, не отметил статистически достоверного увеличения частоты помутнения хрусталика, развитие катаракт и других нарушений со стороны органа зрения среди 8245 пациентов с гиперлипидемией, в течении 48 недель получавших ловастатин и плацебо.

Таким образом, данные литературы убедительно свидетельствуют об эффективности применения ловастатина для снижения уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, которым придается ведущая роль в прогрессировании атеросклеротических



поражений. Несмотря на то что интимные механизмы профилактики развития интимальной гиперплазии остаются неизвестными, получены экспериментальные данные о возможности использования статинов для предотвращения рестенозов.

Скандинавское исследование выживаемости, представляющее собой многоцентровое рандомизированное исследование гипохолестеринемической терапии симвастатином у 4444 больных ИБС со стенокардией напряжения и имевших повышенный уровень ХС выявило снижение уровня общего ХС выявило снижение уровня общего ХС на 25%, ХС ЛПНП на 35%, ТГ на 10% и повышение уровня ХС ЛПВП на 35% и улучшение выживаемости больных (54). При многоцентровом коронарном проникающем исследовании у 254 мужчин с подтвержденным диагнозом ИБС и гиперхолестеринемии изучалось действие терапии симвастатином; выявлено лечение симвастатином снижает содержание ХС и замедляет развитие ИБС в значительно короткий период времени лечения, которое коррелирует обратно пропорционально достигнутым уровнем ХС ЛПНП (59).

Убедительные данные в отношении другого препарата из той же группы статинов - симвастина были получены в рандомизированном скандинавском исследовании у больных с ишемической болезнью сердца. Было установлено, что симвастин на 30% уменьшает общую смертность и на 42% снижает летальность от ишемической болезни сердца, уменьшает частоту выполнения реконструктивных операций на коронарных артериях (60).

**Brewester D. et. al.** (86, 87) сообщили о ингибции пролиферации гладкомышечных клеток *in vitro* препаратом той же группы симвастином. Однако механизмы, лежащие в

основе профилактики возникновения рестенозов с помощью ловастатина, остаются неизвестными.

Фибраты наиболее широко применяются производные фибриновой кислоты третьего поколения: гемфиброзил, безафибрат и фенофибрат. Механизм действия этих препаратов, возможно, связан с неселективной блокадой фермента ацетил КоА-карбоксилазы, участвующего в биосинтезе жирных кислот. Фибраты преимущественно влияют на концентрацию ТГ, в меньшей степени на уровень ХС (59).

Желчные секвестранты (анионообменные смолы) – используемые для лечения ГХС представляют собой нерастворимые соединения, механизм которых заключается в связывании желчных кислот в просвете кишечника, что препятствует их реабсорбции и усиливает экскрецию, в результате активизируется синтез желчных кислот и увеличивается потребность клеток печени в ХС. Холестирамин – полимер содержащий аммониевые группы в просвете кишечника, обменивает ионы хлора на ионы желчной кислоты, увеличивает катаболизм ЛПНП и снижает уровень ХС на 17–25%. При выраженной ГХС, особенно при семейных ГЛП применяют ионообменные смолы – холестирамин и колестипол (163, 165).

Никотиновая кислота является одним из наиболее распространенных липидснижающих препаратов с безусловно доказанными антиатеросклеротическими свойствами, вызывающими обратное развитие атеросклероза и приостанавливающими его прогрессирование в различных артериальных регионах (1, 53). Никотиновую кислоту применяют при всех формах ГЛП за исключением первого типа, она снижает уровень ХС также на 20–25%, а содержание ТГ на 40% (53). Однако в последние годы из

за большой частоты побочных действий никотиновой кислоты значимость данного препарата снизилось. Новая форма никотиновой кислоты – эндурацин по результатам нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследований оказался хорошо переносимым, достаточно эффективным и доступным средством (53,157).

Эндурацин – эффективный гиполипидемический препарат никотиновой кислоты продленного действия, хорошо снижает уровень общего ХС на 9-13%, ХС ЛПНП на 12-22% и достоверно повышает уровень ХС ЛПВП на 12-15% (53).

Антиоксиданты. Предотвращение окислительного модифицирования может сыграть в профилактике и лечении атеросклероза, наряду с терапией понижающей концентрацию ХС в плазме крови (160, 169).

### **1.5. Хирургическое лечение поздних тромбозов и рестенозов**

Несмотря на накопленный за многие годы опыт как первичных, так и повторных вмешательств на аорто-бедренном сегменте, вопросы показаний и тактики при выполнении повторных реконструктивных вмешательств остаются недостаточно ясными и сегодня. В последние годы на страницах литературы все чаще дискутируется вопрос о целесообразности выполнения превентивных операций при стенозах анастомозов. Некоторые авторы предлагают обследовать и повторно оперировать пациентов при рецидиве ишемии конечностей выше II Б степени (8, 62, 63), при появлении градиента артериального давления на дистальном анастомозе свыше 10 мм. рт. ст. (69) или 20 мм. рт. ст. (57). Другие исследователи показанием при повторных вмешательствах считают стеноз анастомоза более 50% (10) или 60% (23, 51). При стенозах дистальных анастомозов более 60% тромбоз этого

анастомоза, как правило, наступает через 2-4 месяца (24, 57).

Вторым важным критерием для выбора тактики лечения больных с повторными реокклюзиями является вопрос о противопоказаниях к оперативному лечению. В плане общих противопоказаний мнения большинства исследователей сходятся. К абсолютным противопоказаниям относится крайне тяжелое состояние больного, связанное с острым инфарктом миокарда или острым нарушением мозгового кровообращения, тяжелая почечно-печеночная недостаточность, тотальная контрактура конечности (30). В плане местных противопоказаний вопрос остается по-прежнему дискуссионным. По мнению **А.А. Мартынова** с соавт. (38, 39), пролонгированное поражение глубокой артерии бедра в сочетании с полной облитерацией бедренно-берцового сегмента является противопоказанием к повторному реконструктивному вмешательству. **Г.В. Говорунов** (14) считает абсолютным противопоказанием к повторной операции наличие гангрены стопы с переходом на ее проксимальный конец или нижние отделы голени, а кроме того не поддающуюся редукции тяжелую ишемическую контрактуру.

В отношении выбора видов повторных оперативных вмешательств также не существует единого подхода. Большинство авторов предпочитает методику не прямой тромбэктомии с реконструкцией дистального анастомоза (6, 17, 30, 50, 51, 63, 81, 86). Выполнение не прямой тромбэктомии с реконструкцией дистального анастомоза показано в тех случаях, когда удастся восстановить адекватный кровоток из бранши протеза. Однако даже у авторов, предпочитающих этот тип операции, в структуре повторных операций не прямые тромбэктомии с

реконструкцией дистального анастомоза составляют лишь 58-62%, (7, 10, 48, 86). Успех или неудача при выполнении тромбэктомии из бранши протеза обусловлены как состоянием аорты выше проксимального анастомоза, так и временем, прошедшим с момента возникновения тромбоза. Ряд исследователей ограничивает возможность выполнения тромбэктомий 2-3 месяцами после тромбоза (81). Другие авторы сообщают об успешных тромбэктомиях через 6 и даже 7 месяцев (86, 106). В то же время если в первый месяц с момента возникновения тромбоза успех тромбэктомии достигает 95%, то спустя месяц адекватную тромбэктомию удастся выполнить лишь в 80% случаев (86). Это согласуется с данными других исследователей (81). В качестве контроля за адекватностью не прямой тромбэктомии была предложена ретроградная ангиография, которая в настоящее время оставлена. В последние годы получает распространение методика ангиоскопии для определения адекватности тромбэктомии из бранши протеза (95, 101). При невозможности и неадекватности выполнения тромбэктомии, некоторые исследователи сообщают о возможности выполнения перекрестного шунтирования от функционирующей бранши (48, 111, 112). Ряд авторов предпочитает повторное аорто-бедренное протезирование при тромбозе протеза с заменой тромбированной бранши новой (111, 167). В качестве аргумента эти исследователи приводят данные о структурных нарушениях в тромбированной бранше. Однако большинство хирургов считает показанным аорто-бедренное протезирование лишь при невозможности выполнения адекватной тромбэктомии или поражении аорты выше проксимального анастомоза (126). Действительно, частота госпитальной летальности при замене аортального протеза

колеблется от 5,7% до 20% (30, 56), в то время как летальность при тромбэктомиях с резекцией анастомоза составляет лишь 1,9% и не превышает 3% (24, 34). Вместе с тем нет единого мнения о том, что замена протеза статистически достоверно дает лучшие результаты, чем непрямая тромбэктомия с реконструкцией анастомоза. Многие исследователи отмечают важность восстановления кровотока по глубокой артерии бедра (2, 30, 86, 100, 129, 170). Это становится особенно актуальным, поскольку среди пациентов с реокклюзиями шунтов у 85% имеется окклюзия поверхностной бедренной артерии (14, 18). Включение в кровоток глубокой артерии бедра при повторных операциях достигает 75%. Причиной неадекватности восстановления кровотока по глубокой артерии бедра может быть как анатомо-функциональное состояние глубокой артерии бедра, так и недостаточный диаметр (менее 4 мм) или короткий ее ствол (87, 109). Частота одномоментного выполнения тромбэктомий с реконструкцией бедренно – подколенно – берцового шунтирования колеблется, по данным различных авторов, от 5% до 20% (5, 18, 57, 106, 140), и может, в соответствии с данными **Wolf et. al.**, (170), достигать 32%. Некоторые же хирурги занимают более выжидательную позицию и в течение суток наблюдают за состоянием конечности, определяя прирост лодыжечного индекса. Отдаленные результаты повторных реконструктивных вмешательств, согласно имеющимся наблюдениям, значительно хуже, чем при первичных вмешательствах. Так, по данным **В.И. Трипониса** (61), при первичной повторной реконструкции кровотока удастся восстановить в 85% случаях, в то время как при неоднократных вмешательствах процент успешных операций снижается до

63%. Кроме того отмечено, что больные с реокклюзией имеют выше вероятность возникновения тромботических осложнений, чем пациенты после первичных операций. По материалам **Wolf et. al.** (170), основанных на наблюдении в течение 36 месяцев за 110 пациентами, перенесшими 157 повторных реконструктивных вмешательств, первичная 3-летняя, 5-ти и 10-летняя проходимость составила 58%, 47%, 20%, а кумулятивная проходимость после многократных операций равнялась соответственно 75%, 74%, 62%. По данным **Nevelsteen et. al.** (155) 10-летняя проходимость при повторных операциях равна 61%, а первичных 74%. В то же время на основе анализа опыта более 1700 операций не было выявлено статистически достоверного различия в кумулятивной проходимости протезов после первичных и повторных реконструктивных вмешательств (155). Частота ампутаций после повторных вмешательств колеблется от 0,6 до 15% (32, 34, 47).

### **Резюме**

Несмотря на высокую эффективность проводимых реконструктивных операций в аорто-подвздошно-бедренном сегменте, результаты частоты и тяжести послеоперационных осложнений желают оставлять лучшего. Среди осложнений наиболее часто встречались тромбозы, которые по данным различных авторов достигает до 16.8%, а в сроки более 10 лет достигает от 15 до 42%. Другим наиболее грозным осложнением является развитие стенозов и рестенозов, которые нередко являются причинами тромбозов. Показатели этих осложнений по литературным данным достигают от 8.7% до 15.3%. В результате частых тромбозов и ретромбозов, инфицирования протезов и невозможности выполнения реконструктивных операций хирургам нередко приходится

выполнять ампутации нижних конечностей, а в некоторых случаях из-за продолжения инфицирования культи и прогрессирования инфекционного процесса приходится выполнять реампутации и экзартикуляции нижних конечностей. По данным различных авторов процент ампутаций достигает от 7.4% до 10.7%. В совокупности эти осложнения, а также наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний приводит к большой летальности после реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей, которая достигает до 16.3%.

При всем многообразии теорий, объясняющих развитие атеросклероза, большинство авторов солидарны во мнении, что основной причиной заболевания является гиперхолестеринемия. Этим обусловлено применение в последние годы в комплексном лечении облитерирующих заболеваний сосудов нижних конечностей гиполипидемических препаратов. Однако, до сих пор, в фармакокинетике этих средств, остаются не изученными агрегационные способности тромбоцитов, изменения липидного обмена, состояния регионарной гемодинамики у больных с облитерирующими заболеваниями сосудов, чем и был обусловлен выбор нашего научного направления.



## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Глава 2.1. Общая характеристика больных

В отделении сосудистой хирургии 2 клиники II-ТашГосМИ за период с января 1992 по январь 1996 первично на аорто-подвздошно-бедренном сегменте были оперированы 138 больных. В ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде погибло 10 пациентов. Среди 138 первично оперированных пациентов мужчин было 134 (97,1%), женщин 4 (2,9%). Возраст пациентов колебался от 35 до 74 лет (таб. № 1).

**Таблица № 1**

**Возрастно-половая характеристика больных**

Пол	Возраст больных				
	до 40	41-50	51-60	61-70	70 и выше
Мужчин	8	32	58	31	5
Женщин	-	2	1	1	-
<b>Итого</b>	<b>8</b>	<b>34</b>	<b>59</b>	<b>32</b>	<b>5</b>

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 зоне поражения все больные были распределены на 3 группы. I группа - больные с поражениями аорто-подвздошного сегмента (48 больных), II группа - больные с поражением подвздошно-бедренной зоны (65 больных) и III группа - больные с поражением бедренно-подколенного сегмента (25 больных). По характеру первично выполненных операций все больные распределены следующим образом: аорто-бедренное шунтирование выполнено 80 больным, аорто-бедренное протезирование 13 пациентам, подвздошно-бедренное шунтирование произведено 20

больным, бедренно-подколенное шунтирование выполнено 25 больным.

Большинство оперированных больных имели тяжелую сопутствующую патологию и сочетанный характер поражения магистральных артерий. Так, 32 пациента страдали ишемической болезнью сердца, 12 из них ранее перенесли инфаркт миокарда. У 8 больных имелось поражение брахиоцефальных артерий (таб. № 2).

**Таблица № 2**

**Характер и частота сопутствующих заболеваний**

	Сопутствующие заболевания	Количество больных
1	Ишемическая болезнь сердца	32
2	Артериальная гипертензия	28
3	Сахарный диабет	12
4	Язвенная болезнь	8
5	Поражение артерий БЦС	8
6	Поражение почечных артерий	10

Из 8 больных с поражением брахиоцефальных артерий гемодинамически значимые стенозы >70% отмечены у 4 больных, а еще у 4 пациентов стеноз сонных артерий был менее 70% или в процесс были вовлечены только подключичные артерии. 2 пациента имели преходящие нарушения мозгового кровообращения, а еще 2 больных к моменту поступления в клинику уже перенесли острое нарушение мозгового кровообращения.

Мы считали необходимым больным с гемодинамически значимыми поражениями сонных артерий первым этапом производить коррекцию кровотока в каротидном бассейне. Каротидная эндартерэктомия в качестве первого этапа была произведена 4 больным.

Показанием к оперативному лечению служило: ишемия нижних конечностей IIB-IV степени по классификации А.В. Покровского (1979). У 87 больных имелась IIB 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 IIB-IV степень ишемии нижних конечностей.

Всем 138 больным выполнены реконструктивные операции. Операцией выбора мы считали аортобифеморальное шунтирование с наложением проксимального анастомоза на уровне отхождения нижней брыжеечной артерии. Показанием к выполнению резекции аорты с протезированием являлась полная окклюзия аорты у 13 больных. Причем у 8 больных в связи со стенозом почечных артерии была произведена одномоментная эндартерэктомия из них. Односторонние вмешательства выполняли при интактности контрлатеральной стороны у 19 больных, и в связи с ранее выполненной ампутации одной из нижних конечностей у 4 больных.

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. Из них 21 больным выполнено двухстороннее аорто-бедренное шунтирование; 6 больным выполнено аорто-бедренное протезирование; одностороннее аорто-бедренное шунтирование выполнено 11 пациентам: 9 больным при интактности контрлатеральной стороны, и в

связи с ранее выполненной ампутацией одной конечности у 2 больных; 10 больным выполнена подвздошно-бедренное шунтирование и 13 пациентам бедренно-подколенное шунтирование.

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 (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 и НИИ кардиологии МЗ РУз.

Оперативному лечению сроки были подвергнуты все 77 пациентов. При этом 36 больным выполнено двухстороннее аорто-бедренное шунтирование; 7 больным выполнено аорто-бедренное протезирование; 12 больным выполнено одностороннее аорто-бедренное шунтирование; подвздошно-бедренное шунтирование - 10 больных и 12 больным произведена бедренно-подколенное шунтирование.

Следует отметить, что в комплексное лечение были включены препараты, направленные на коррекцию сопутствующих заболеваний. Учитывая идентичный характер сопутствующих заболеваний, ее тяжесть, сравнительный анализ результатов в зависимости от сопутствующей патологии не проводился.

Средний срок до поступления в клинику в контрольной группе составил  $12.8 \pm 1.8$  месяцев, а в основной  $12.4 \pm 1.7$  месяцев.

Таким образом, сравнительный анализ исходного состояния больных, как в контрольной, так и в основной группе, по характеру и тяжести состояния, наличия сопутствующих заболеваний особых отличий не выявил.

## **2.2. Методы обследования**

### **2.2.1. Дуплексное сканирование**

Исследование проводилось на аппарате Ultramark-9 с использованием датчиков 3,5 и 5 МГц – для проксимального анастомоза, 7,5 и 10 МГц – для дистальных анастомозов. Метод позволял производить функциональную оценку состояния сосудистых протезов после реконструктивных операций. Адекватность функции оценивалась по показателям линейной и объемной скорости кровотока, по данным спектрального анализа доплеровского сигнала, по проценту стеноза в области анастомоза. Наряду с этим, дуплексное сканирование позволяет определить размеры и состояние сосудистой стенки. Дуплексное сканирование выполнено у 72 больных. Нами метод дуплексного сканирования использован для оценки состояния сосудистых протезов после реконструктивных операций у 25 пациентов и определения толщины стенки сонных артерий у 47 больных, который использован нами как критерий контроля за течением атеросклеротического процесса.

Для определения нормального показателя стенки сонной артерии у 30 здоровых мужчин, в возрасте от 25 до 30 лет, с приблизительно одинаковым весом, ростом и показателями АД произведено определение толщины сосудистой стенки. Среднее значение показателей был взят за норму, который был равен  $0.99 \pm 0.3$  мм.

Ультразвуковая доплерографию (УЗДГ) с измерением

сегментарного артериального давления на нижних конечностях проводили на ультразвуковом аппарате "Sonicaid Vasoflo-4" (Великобритания), обладающего компьютерной обработкой доплеровского сигнала. Для локации бедренной и подколенной артерии использовали датчик 4 МГц, для артерий голени – 8 МГц. Измерение сегментарного АД проводилось по стандартной методике на 4 уровнях нижних конечностях: (верхняя и нижняя треть бедра, верхняя треть голени, лодыжка). Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) определялся отношением АД на лодыжке к АД на плечевой артерии. В норме ЛПИ равен – 1,0 – 1,3. По данной методике неоднократно были обследованы все 138 больных. Спектр частот доплеровских сигналов представляет собой диапазон линейной скорости эритроцитов в объеме сосуда. В период систолы над систолическим пиком формируется окно, наличие которого на спектрограмме указывает на ламинарный характер кровотока. Для оценки характера кровотока использовали количественные и качественные характеристики. Качественная характеристика включала в себя оценку огибающей спектрограммы и позволяла оценить кровоток как магистральный, магистрально-измененный, так и коллатеральный. Количественная характеристика оценивалась с помощью пиковой систолической и пиковой диастолической частоты.

Для определения нормальных показателей УЗДГ у 35 здоровых мужчин, в возрасте от 25 до 30 лет, нормостенического типа, с приблизительно одинаковым весом, ростом и показателями АД произведено определение доплеровских показателей, среднее значение которых было взято нами за норму (таб. № 3).

**Нормальные показатели доплерографии**

	МСС	МДС	ИП	ЛПИ
БА	97.8 $\pm$ 7.6	5.6 $\pm$ 1.1	0.62 $\pm$ 0.06	
ПА	78.8 $\pm$ 6.4	4.9 $\pm$ 0.7	0.68 $\pm$ 0.06	1.25 $\pm$ 0.10
ЗТА	36.4 $\pm$ 4.1	3.9 $\pm$ 0.3	0.73 $\pm$ 0.07	1.03 $\pm$ 0.08
ПТА	30.5 $\pm$ 3.6	3.5 $\pm$ 0.2	0.78 $\pm$ 0.07	1.02 $\pm$ 0.07

**2.2.2. Рентгеноконтрастная ангиография**

Выполнена всем больным на аппарате «Multistar» Top Simens с автоматическим расчетом степени стеноза по 3 показателям: диаметра артерии, площади поперечного сечения и плотности контрастирования. Методом выбора был высокий транслумбальный доступ по Дос-Сантосу. При сопутствующем поражении брахиоцефальных артерий у больных с поражением аортобедренного сегмента ангиографию выполняли по Сельдингеру через подмышечную артерию. При выполнении ангиографического исследования в отдаленные сроки после реконструктивного вмешательства в аорто-бедренной зоне для определения процента стеноза использовалась стандартная сантиметровая маркировка, позволяющая путем пересчета оценить истинный просвет анастомоза. Ангиографический процент стеноза определялся по формуле:  $D - D_1 / D \times 100$ , где D - диаметр сосуда выше сужения, а D<sub>1</sub> - диаметр сосуда на уровне сужения.

**2.2.3. Исследование агрегации тромбоцитов**

Агрегационная активность тромбоцитов изучена у 125 больных. Кровь для исследования брали утром натощак, безприцовой методикой в силиконизированную пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 1:9. После этого кровь перемешивали, не встряхивая, и оттаивали 15-20

минут в водяной бане при температуре 37 градусов. Далее кровь центрифугировали при 1000 об/мин в течении 12 минут. Верхний слой – плазмы богатой тромбоцитами (ПБТ) – отбирали в кюветы, находящиеся в водяной бане, а остаток центрифугировали при 3000 об/мин в течении 15 минут для получения бедной тромбоцитами плазмы. Далее производили подсчет тромбоцитов в ПБТ и доводили их количество до 250-300 тыс. в 1 мкл. После этого проводили исследование на агрегометре, используя индуктор агрегации АДФ в концентрации от 0,5 до 10 мкм ("МЕДИКОР" Венгрия).

Агрегационная активность тромбоцитов изучалась по методу Born (1971). Принцип метода заключается в измерении падение оптической плотности раствора БТП после добавление в него индуктора агрегации и образования тромбоцитарных агрегатов. Агрегацию тромбоцитов исследовали на оптическом двухканальном агрегометре (Chronolog 440, США).

АДФ-агрегация изучалось при помощи титрования доз индуктора при добавлении в кювету с ПБТ нарастающих доз АДФ (шаг 0,5 до появления необратимой агрегации). За агрегационную активность тромбоцитов принималась минимальная доза АДФ, которая вызывала необратимую агрегацию.

Учитывая региональную особенность, для определения нормальных показателей агрегационной способности тромбоцитов, у 10 здоровых лиц изучены показатели агрегационной способности тромбоцитов. Так, скорость агрегации была равна  $0.34 \pm 0.05$  см./мин., амплитуда агрегации в среднем составила  $0.5 \pm 0.07$  см., агрегационная активность тромбоцитов была равной  $4.78 \pm 0.22$  мкмоль АДФ. Эти показатели в наших



исследованиях были взяты за норму.

#### **2.2.4. Определение липидов в сыворотке крови**

Липидный спектр сыворотки крови изучен у всех больных. Забор крови проводили утром из локтевой вены после 12-14 часового голодания. Определение липидов выполняли согласно методикам, описанным в инструкции лаборатории стандартизации биохимических исследований ИПК ВКНЦ СССР. 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). Принцип метода основан на том, что ХС ЛПВП остается в плазме крови после преципитации аполипопротеидов. В плазме определяли содержание ХС ЛПВП. Определение ТГ выполнялась согласно методике, основанный на экстракции ТГ смесью гелата с изопропиловым спиртом, их щелочном гидролизе, окислении образующегося при гидролизе глицерина до формальдегида и фотометрическом измерении количество окрашенного в желтый цвет 3,5 диацетил-1,4 дигидролутедина, образующегося при взаимодействии формальдегида с ацетилацетоном в присутствии ионов аммония.

Учитывая тип питания, воздействие факторов окружающей среды и т.д. на показатели липидного обмена, нами у 10 плазменных доноров (здоровых лиц) произведен анализ спектра липидного обмена и определены их средние

значения, которые для наших исследований были взяты за нормальные показатели.

За норму общего ХС принимали его содержание в сыворотке крови  $200.15 \pm 9.45$  мг/дл, ХС ЛПВП –  $34.9 \pm 7.82$  мг/дл, ТГ –  $201.12 \pm 8.42$  мг/дл, ХС ЛПНП –  $160.04 \pm 10.01$  мг/дл.

### **2.3. Методы статистического анализа**

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере Pentium-II – 300 в операционной системе Windows NT 4.0 с помощью программного пакета Microsoft Exell 97 Pro, включая использованием встроенных функций статистической обработки.

Использовались методы традиционной вариационной параметрической и непараметрической статистики. Достоверность отличий между группами и изучаемыми критериями проводилась с использованием критерия Стьюдента, достоверными считались отличия при вероятности совпадения менее 5% ( $P < 0.05$ ).

### **Глава 3. Изучение липидного обмена**

#### **3.1. Состояние липидного обмена у больных с облитерирующим атеросклерозом в дооперационном периоде**

Среди многообразия этиологических факторов развития атеросклероза важное место занимает гиперхолестеринемия. Изучение характера изменений показателей липидного обмена в до- и послеоперационном периоде, а также изменение ее показателей в процессе использования гиполипидемических препаратов открывает новые перспективы в лечении атеросклероза.

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 в дооперационном периоде показал, что у 10 (15.1%) больных в контрольной и у 11 (15.4%) больных в основных группах сохранялась 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.

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.

Средние результаты показателей липидного обмена говорили о высокой гиперлипидемии в обеих группах, результаты в основных группах в дооперационном периоде достоверно не отличались от показателей контрольной

группы (таб. № 4) .

**Таблица № 4**

**Показатели липидного обмена в дооперационном периоде (мг/дл)**

	Общий ХС	ТГ	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП
Контрольная	284.12 $\pm$ 6.42	224.12 $\pm$ 6.13	214.16 $\pm$ 6.45	24.1 $\pm$ 1.21
I-основная	284.95 $\pm$ 5.77	224.08 $\pm$ 5.57	214.82 $\pm$ 5.08	24.8 $\pm$ 1.11
II-основная	285.59 $\pm$ 5.46	225.06 $\pm$ 5.45	215.43 $\pm$ 5.11	24.7 $\pm$ 1.21

### **3.2. Состояние липидного обмена у больных с облитерирующим атеросклерозом после реконструктивных операций**

Прогрессирование атеросклеротического процесса после реконструктивных операций является ведущим фактором в развитии послеоперационных осложнений. Вопросам регресса атеросклеротических бляшек на фоне консервативного лечения посвящено значительное количество экспериментальных и клинических исследований. Однако, полученные противоречивые результаты этих исследований обуславливают необходимость изучения состояния липидного обмена в раннем и ближайшем послеоперационном периоде на фоне применения традиционной консервативной терапии и включения в этот комплекс лечения гиполипидемических препаратов.

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 курса

консервативной терапии в момент выписки больного из стационара в суточной дозе 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.

Уровень липидов в до- и послеоперационном периоде изучено у всех 61 больных контрольной группы, до 2-х недель у 48 больных, до 1 месяца у 43 больных, до 2-х месяцев у 39 пациентов, до 3-х месяцев у 38 пациентов.

В I-основной группе, анализ уровня липидов в до- и раннем послеоперационном периоде и в сроки до 3-х месяцев после операции изучено у 22 пациентов; во II-основной группе аналогичный анализ проводился у 24 больных.

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 ( $P < 0.01$ ), когда данный показатель в контрольной группе особенно не изменяется. В последующие месяцы использования глирофама уровень общего ХС особо не изменяется.

Таблица № 5.

## Показатель уровня общего холестерина (мг/дл)

Группа	Контрольная	I-основная	II-основная
до операции	$284.12 \pm 6.42$	$284.95 \pm 5.77$	$285.59 \pm 5.46$
п/ операции	$280.21 \pm 6.51$	$283.15 \pm 5.71$	$282.52 \pm 5.67$
ч/з 2 нед.	$280.09 \pm 8.39$	$200.45 \pm 7.11^{**}$	$225.54 \pm 7.43^{*}$
ч/з 1 мес.	$284.51 \pm 8.81$	$201.95 \pm 8.78^{**}$	$203.65 \pm 8.45^{**}$
ч/з 2 мес.	$282.12 \pm 9.28$	$200.57 \pm 9.21^{**}$	$201.71 \pm 9.32^{**}$
ч/з 3 мес.	$283.53 \pm 9.87$	$201.80 \pm 9.84^{**}$	$201.83 \pm 9.58^{**}$

\*- достоверное отличие от контрольной группы при  $P < 0.05$ .

\*\* - достоверное отличие от контрольной группы при  $P < 0.01$ .

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 особо не изменяется (таб. № 5).

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 к концу 2 недели снижается в среднем до  $200.14 \pm 6.12$  мг/дл ( $P < 0.05$ ). Последний оставаясь на достигнутом уровне статистически достоверно не изменялась 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 к 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 (таб. № 6).

Таблица № 6

## Показатель уровня триглицеридов (мг/дл)

Группа	Контрольная	I-основная	II-основная
до операции	224.12 $\pm$ 6.13	224.08 $\pm$ 5.57	225.06 $\pm$ 5.45
п/ операции	223.91 $\pm$ 6.16	223.72 $\pm$ 5.62	227.67 $\pm$ 5.56
ч/з 2 нед.	224.15 $\pm$ 8.21	200.14 $\pm$ 6.12*	210.17 $\pm$ 5.31*
ч/з 1 мес.	223.17 $\pm$ 8.85	200.01 $\pm$ 7.59*	201.03 $\pm$ 7.64*
ч/з 2 мес.	228.17 $\pm$ 9.15	201.12 $\pm$ 8.56*	201.11 $\pm$ 8.46*
ч/з 3 мес.	226.32 $\pm$ 9.21	200.56 $\pm$ 9.43*	200.53 $\pm$ 9.54*

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 (таб. № 7).

Таблица № 7

## Показатель уровня ХС ЛПНП (мг/дл)



Группа	Контрольная	I-основная	II-основная
до операции	214.16 $\pm$ 6.45	214.82 $\pm$ 5.08	215.43 $\pm$ 5.11
п/ операции	215.31 $\pm$ 6.41	215.10 $\pm$ 5.05	214.09 $\pm$ 5.12
ч/з 2 нед.	216.17 $\pm$ 8.42	180.15 $\pm$ 6.17*	181.21 $\pm$ 5.78*
ч/з 1 мес.	221.45 $\pm$ 8.58	160.24 $\pm$ 6.85**	159.32 $\pm$ 6.68**
ч/з 2 мес.	220.07 $\pm$ 9.42	161.12 $\pm$ 7.14**	160.22 $\pm$ 7.21**
ч/з 3 мес.	219.17 $\pm$ 9.65	159.18 $\pm$ 7.44**	159.21 $\pm$ 7.39**

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 происходит 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 (таб. № 8).

**Таблица № 8**

**Показатель уровня ХС ЛПВП**

<b>Группа</b>	<b>Контрольная</b>	<b>I-основная</b>	<b>II-основная</b>
<b>до операции</b>	24.1 $\pm$ 1.21	24.8 $\pm$ 1.11	24.7 $\pm$ 1.21
<b>п/ операции</b>	25.1 $\pm$ 1.22	24.9 $\pm$ 1.12	24.8 $\pm$ 1.34
<b>ч/з 2 нед.</b>	24.9 $\pm$ 1.43	30.5 $\pm$ 1.25*	30.2 $\pm$ 1.32*
<b>ч/з 1 мес.</b>	23.8 $\pm$ 1.48	35.2 $\pm$ 1.48**	36.1 $\pm$ 1.34**
<b>ч/з 2 мес.</b>	25.1 $\pm$ 1.57	35.7 $\pm$ 1.59**	35.8 $\pm$ 1.65**
<b>ч/з 3 мес.</b>	24.4 $\pm$ 1.63	35.4 $\pm$ 1.87**	35.5 $\pm$ 1.78**

Сравнительный анализ показателей липидного обмена в контрольной и группе больных, принимавших гиполипидемические препараты показал, что уже начиная со второй недели происходит достоверное отличие их показателей, и, в основных группах уже к концу первого месяца содержание липидов снижается до нормы.

В контрольной группе изучение показателей липидного обмена в раннем и ближайшем послеоперационном периоде показал, что особых изменений в липидном спектре крови не отмечается, имея тенденцию к незначительному увеличению. Лишь выраженное прогрессирование гиперхолестеринемии влияет на быстроту прогрессирования процесса в зоне операции. С другой стороны, безусловно вторым важным фактором является гемодинамика в зоне анастомоза, нарушение которой приводит к формированию интимальной гиперплазии.

В основных группах анализ показателей липидного обмена показал высокую эффективность глирофама и колестида и целесообразность их применения в течении 1 месяца. В группах, принимавших гиполипидемические препараты, за время наблюдения и лечения прогрессирования атеросклеротического процесса не

отмечено.

**Клинический пример:** Больной Т. (и.б. №4853), 54 лет поступил с отделение сосудистой хирургии с жалобами на боли в левой нижней конечности, онемение, похолодание левой нижней конечности, затруднение ходьбы, перемежающую хромоту через 90-100 метров. Из анамнеза болен в течении 3 лет. Получал стационарное консервативное лечение.

При поступлении: общее состояние средней тяжести, сознание ясное, кожные покровы обычной окраски. В легких: везикулярное дыхание с обеих сторон. Патологических шумов и хрипов не выслушивается. Сердце: тоны ясные, ритмичные, АД 120/80 мм. рт. ст., пульс - 84, хорошего наполнения и напряжения, ритмичный. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме. Локально: при осмотре левая нижняя конечность бледной окраски, холодная на ощупь, отмечается атрофия мышц, выпадение волос. Пульсация на бедренной артерии слева не определяется. Справа пульсация на бедренной и подколенной артериях ослаблены. Аускультативно определяется систолический шум. На УЗДГ нижних конечностей: кровоток слева на всех уровнях коллатеральный, ЛПИ - 0.46. Справа кровоток на бедренной артерии измененно магистральный, на подколенной артерии и артериях стопы коллатеральный. ЛПИ - 0.58.

В анализах: Общий ХС - 254.12 мг/дл, ТГ - 248.56 мг/дл, ХС ЛПНП - 184.18 мг/дл, ХС ЛПВП - 20.9 мг/дл.

На ангиограмме отмечается окклюзия наружной подвздошной артерии слева, стеноз правой подвздошной

артерии. Периферическое русло состоятельное (рис. 1).

**Рис.1.     Ангиограмма больного Т.**

Установлен диагноз: Атеросклероз. Синдром Лериша. Окклюзия левой подвздошной артерии. Стеноз правой подвздошной артерии. Ишемия ИИБ степени левой нижней конечности.

Больному произведено двухсторонне аорто-бедренное аллошунтирование. В послеоперационном периоде получал консервативную терапию. Через 12 дней после операции выписан в удовлетворительном состоянии. Ишемия левой нижней конечности I степени.

Через 3 месяц после операции больной обследован. Показатели липидного обмена: Общий ХС – 256.15 мг/дл, ТГ – 247.45 мг/дл, ХС ЛПНП – 188.22 мг/дл, ХС ЛПВП – 19.9 мг/дл. Отмечается прогрессирование ишемии до IIIA степени.

Через 12 месяцев после проведенной операции больной вновь госпитализируется в связи прогрессированием явлений ишемии до IIA – III ст. Гиперлипидемия сохраняется с тенденцией к увеличению. Общий ХС – 276.13 мг/дл, ТГ – 257.43 мг/дл, ХС ЛПНП – 197.12 мг/дл, ХС ЛПВП – 18.3 мг/дл.

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 (таб. № 9).

**Таблица № 9.**

**Изменение показателей липидного обмена после  
месячного курса лечения ГЛП.**

<b>Показатели</b>	<b>Общий ХС</b>	<b>ТГ</b>	<b>ХС ЛПНП</b>	<b>ХС ЛПВП</b>
<b>ч/з 1 мес.</b>	201.48 $\pm$ 9.68	200.54 $\pm$ 9.59	160.12 $\pm$ 7.85	35.1 $\pm$ 1.40
<b>ч/з 2 мес.</b>	216.52 $\pm$ 9.05	217.46 $\pm$ 9.54	168.47 $\pm$ 7.81	34.7 $\pm$ 1.38
<b>ч/з 3 мес.</b>	<b>225.17<math>\pm</math>9.25</b>	<b>226.45<math>\pm</math>9.48</b>	174.32 $\pm$ 7.82	33.2 $\pm$ 1.37
<b>ч/з 4 мес.</b>	236.13 $\pm$ 9.22	238.37 $\pm$ 8.65	<b>178.32<math>\pm</math>7.78</b>	<b>28.2<math>\pm</math>1.47</b>

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.

**Клинический пример:** Больной Ю. (и.б. №5750), 43 лет поступил с отделение сосудистой хирургии с жалобами на боли в правой нижней конечности, онемение, похолодание правой нижней конечности, затруднение ходьбы, перемежающую хромоту через 80-90 метров. Из анамнеза болен в течении 2 лет. Амбулаторно получал консервативное лечение, с временным эффектом. При поступлении: общее состояние средней тяжести, сознание ясное, кожный покровы обычной окраски. В легких: ослабленное везикулярное дыхание с обеих сторон. Патологических шумов и хрипов не выслушивается. Сердце: тоны приглушены, ритмичные, АД 110/70 мм. рт. ст., пульс - 78, хорошего наполнения и напряжения, ритмичный. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме. Локально: при осмотре правая нижняя конечность бледной окраски, холодная на ощупь, отмечается атрофия мышц, выпадение волос. Пульсация на бедренной артерии справа не определяется. Слева пульсация на бедренной и подколенной артериях ослаблены. Аускультативно определяется систолический шум. На УЗИ нижних конечностей: кровоток справа на всех уровнях коллатеральный, ЛПИ - 0.48. Слева кровоток на бедренной артерии измененно магистральный, на подколенной артерии и артериях стопы коллатеральный. ЛПИ - 0.56.

В анализах: Общий ХС - 254.12 мг/дл, ТГ - 248.56 мг/дл, ХС ЛПНП - 184.18 мг/дл, ХС ЛПВП - 20.9 мг/дл.

На ангиограмме отмечается окклюзия наружной подвздошной артерии справа, стеноз левой подвздошной артерии. Периферическое русло состоятельное (рис. 2).

**Рис. 2. Ангиограмма больного Ю.**

Больному произведено двухсторонне аорто-бедренное аллошунтирование. В послеоперационном периоде больному назначен глирофам по 150 мг в сутки.

Через 1 месяц после приема колестида показатели липидного обмена нормализовались: общий ХС - 200.14 мг/дл, ТГ - 198.15 мг/дл, ХС ЛПВП - 35.1 мг/дл, ХС ЛПНП - 159.14 мг/дл.

Через 3 месяцев после проведенной операции прогрессирование явлений ишемии не отмечается. В анализах: общий ХС - 211.14 мг/дл, ТГ - 212.56 мг/дл, ХС ЛПНП - 178.23 мг/дл, ХС ЛПВП - 31.2 мг/дл. Больной

назначен повторный курс лечения ГЛП.

Больной обследован через 3 года после операции. Прогрессировании атеросклеротического процесса и нарастание явлений ишемии не отмечается.

Таким образом, включение в комплекс лечения больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей гиполипидемических препаратов позволяет нормализовать показатели липидного обмена и способствуют предупреждению прогрессирования атеросклеротического процесса.



## **Глава 4. Оценка влияния гиполипидемических препаратов на агрегационную способность тромбоцитов**

### **4.1. Оценка агрегационной способности тромбоцитов у больных с облитерирующим атеросклерозом в дооперационном периоде**

Одним из основных ролей в развитии тромбозов протезов принадлежит усилению агрегационной способности тромбоцитов в послеоперационном периоде, вследствие усиления образования тканевого тромбопластина и развития гиперкоагуляции.

В связи с этим весьма интересным представился тот факт, что на фоне применения гиполипидемических препаратов частота развития послеоперационных тромбозов была минимальной.

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.

Таким образом, изучение средних показателей агрегационной способности тромбоцитов в дооперационном периоде выявил высокие показатели скорости агрегации тромбоцитов, амплитуды агрегации и низкую агрегационную активность тромбоцитов (таб. № 10).

**Таблица № 10**

**Показатель агрегационной способности тромбоцитов в дооперационном периоде**

	Скорость агрегации, см/мин.	Амплитуда агрегации, см.	Агрегационная активность, мкмоль АДФ.
Контрольная	1.95 $\pm$ 0.35	2.74 $\pm$ 0.67	1.99 $\pm$ 0.82
I-основная	1.96 $\pm$ 0.28	2.75 $\pm$ 0.60	2.00 $\pm$ 0.78
II-основная	1.95 $\pm$ 0.32	2.74 $\pm$ 0.63	1.99 $\pm$ 0.81

#### **4.2. Оценка агрегационной способности тромбоцитов у больных с облитерирующим атеросклерозом в послеоперационном периоде**

Несмотря на высокий уровень гиперлипидемии, в развитии послеоперационных осложнений одну из главных ролей играет повышение агрегационной способности тромбоцитов.

Изучение агрегационной способности тромбоцитов, характер изменения ее показателей, способствует выявлению факторов развития послеоперационных осложнений, и воздействие на эти звенья благоприятствует течению послеоперационного периода.

Анализ показателей агрегационной способности тромбоцитов в послеоперационном периоде в сроки до 3-х месяцев показало, что несмотря на клиническое улучшение показатели АСТ остаются высокими, что обуславливает высокий риск развития послеоперационных осложнений.

В зависимости от вида использованного ГЛП, аналогично показателям липидного обмена, показатели

агрегационной способности тромбоцитов изменялись неодинаково. Поэтому оценка изменений АСТ проводилась отдельно в зависимости от вида использованного ГЛП. Изучались средние показатели АСТ на фоне использования всех видов ГЛП.

Показатели АСТ в до- и раннем послеоперационном периоде изучены у 48 больных в контрольной группе, до 2 недель – у 48 больных, до 1 месяца – у 43 больных, до 2 месяцев – у 39 пациентов, до 3 месяцев – у 38 больных. За период наблюдения в течении 3-х месяцев средние показатели АСТ особенно не изменялись.

Анализ показателей АСТ в до- и раннем послеоперационном периоде и в сроки до 3-х месяцев изучено у 22 больных I-основной и у 24 пациентов II-основной групп, параллельно с определением липидов крови.

Так, если в контрольной группе до операции скорость агрегации тромбоцитов составляла в среднем  $1.95 \pm 0.35$  см/мин, то 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 (таб. № 11).

**Таблица № 11**

**Показатель скорости агрегации тромбоцитов (см/мин)**

Группа	Контрольная	I-основная	II-основная
до операции	$1.95 \pm 0.35$	$1.96 \pm 0.28$	$1.95 \pm 0.32$
п/ операции	$1.13 \pm 0.28$	$1.13 \pm 0.22$	$1.14 \pm 0.25$
ч/з 2 нед.	$1.24 \pm 0.34$	$0.91 \pm 0.10^*$	$1.01 \pm 0.11^*$
ч/з 1 мес.	$1.78 \pm 0.34$	$0.34 \pm 0.07^{**}$	$0.38 \pm 0.08^{**}$
ч/з 2 мес.	$1.79 \pm 0.35$	$0.34 \pm 0.09^{**}$	$0.34 \pm 0.09^{**}$
ч/з 3 мес.	$1.91 \pm 0.45$	$0.33 \pm 0.07^{**}$	$0.34 \pm 0.07^{**}$

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 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 (таб. № 12).

**Таблица № 12**

**Показатель амплитуды агрегации тромбоцитов (см)**

Группа	Контрольная	I-основная	II-основная
до операции	$2.74 \pm 0.67$	$2.75 \pm 0.60$	$2.74 \pm 0.63$
п/ операции	$2.13 \pm 0.71$	$2.12 \pm 0.62$	$2.13 \pm 0.64$
ч/з 2 нед.	$2.55 \pm 0.64$	$1.72 \pm 0.38^*$	$1.74 \pm 0.39^*$
ч/з 1 мес.	$2.69 \pm 0.79$	$0.65 \pm 0.13^{**}$	$0.66 \pm 0.14^{**}$
ч/з 2 мес.	$2.87 \pm 0.76$	$0.64 \pm 0.15^{**}$	$0.65 \pm 0.15^{**}$
ч/з 3 мес.	$2.80 \pm 0.78$	$0.65 \pm 0.16^{**}$	$0.65 \pm 0.14^{**}$

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.

**Таблица № 13**

**Показатель агрегационной активности тромбоцитов (мкмоль АДФ)**

Группа	Контрольная	I-основная	II-основная
до операции	$1.99 \pm 0.82$	$2.00 \pm 0.78$	$1.99 \pm 0.81$
п/ операции	$2.46 \pm 0.93$	$2.47 \pm 0.67$	$2.45 \pm 0.64$
ч/з 2 нед.	$2.12 \pm 0.81$	$3.14 \pm 0.45^{**}$	$3.15 \pm 0.42^{**}$
ч/з 1 мес.	$2.00 \pm 0.89$	$4.76 \pm 0.21^{**}$	$4.69 \pm 0.20^{**}$
ч/з 2 мес.	$2.01 \pm 0.92$	$4.79 \pm 0.20^{**}$	$4.72 \pm 0.19^{**}$
ч/з 3 мес.	$1.99 \pm 0.93$	$4.78 \pm 0.20^{**}$	$4.76 \pm 0.19^{**}$

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 (таб. №. 13).

**Клинический пример:** Больной З. (и.б. №8523), 61 лет поступил с отделение сосудистой хирургии с жалобами на боли в обеих нижних конечностях, онемение, похолодание конечностей, перемежающую хромоту через 90-100 метров. Из анамнеза болен в течении 2.5 лет. Получал стационарное консервативное лечение.

При поступлении: общее состояние средней тяжести, сознание ясное, кожный покровы бледной обычной окраски. В легких: ослабленное везикулярное дыхание с обеих сторон. Сердце: тоны приглушены, ритмичные, АД 140/90 мм. рт. ст., пульс - 88, хорошего наполнения и напряжения, ритмичный. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме. Локально: при осмотре обе нижние конечности бледной окраски, холодная на ощупь, отмечается атрофия мышц, выпадение волос. Пульсация на бедренных артериях с обеих сторон не определяется. На УЗДГ нижних конечностей: кровоток на бедренных и подколенных артериях с обеих сторон коллатеральный, на артериях стопы звук. ЛПИ - 0.45.

Изучена агрегационная способность тромбоцитов. Скорость агрегации тромбоцитов - 1.98 см/мин, амплитуда агрегации - 2.78 см., агрегационная активность тромбоцитов - 1.99 мкмоль АДФ. Липидный обмен: общий ХС - 255.31 мг/дл, ТГ - 247.64 мг/дл, ХС ЛПНП - 183.28 мг/дл, ХС ЛПВП - 21.7 мг/дл.

На ангиограмме отмечается окклюзия наружных подвздошных артерий с обеих сторон, стеноз правой подвздошной и бедренной артерий. Периферическое русло состоятельное (рис. 3).

**Рис.3. Ангиограмма больного 3.**

Установлен диагноз: Атеросклероз. Синдром Лериша. Окклюзия подвздошных артерии с обеих сторон. Стеноз правой подвздошной и бедренной артерии. Ишемия ИИБ степени обеих нижней конечности.

Больному произведено двухсторонне аорто-бедренное аллошунтирование. В послеоперационном периоде получал консервативную терапию. Через 12 дней после операции выписан в удовлетворительном состоянии. Ишемия левой нижней конечности I степени.

Через 2 месяца после первичной операции больной поступает с явлениями острого тромбоза левой бранши протеза. В анализах отмечается высокие показатели агрегационной активности тромбоцитов и липидного обмена. Скорость агрегации тромбоцитов – 2.02 см/мин,



амплитуда агрегации - 2.97 см., агрегационная активность тромбоцитов - 1.97 мкмоль АДФ. Липидный обмен: общий ХС - 259.43 мг/дл, ТГ - 254.36 мг/дл, ХС ЛПНП - 194.32 мг/дл, ХС ЛПВП - 19.2 мг/дл. Больному выполнена тромбэктомия. Через 8 дней после повторной операции больной выписан на амбулаторное наблюдение.

Обследован через 6 месяцев. Высокие показатели агрегационной активности тромбоцитов и липидного обмена сохраняются. Скорость агрегации тромбоцитов - 2.04 см/мин, амплитуда агрегации - 2.89 см., агрегационная активность тромбоцитов - 2.02 мкмоль АДФ. Липидный обмен: общий ХС - 261.34 мг/дл, ТГ - 257.53 мг/дл, ХС ЛПНП - 196.43 мг/дл, ХС ЛПВП - 18.9 мг/дл.

Таким образом, изучение показателей показало, что достоверных изменений агрегационной способности тромбоцитов в раннем и ближайшем послеоперационном периоде не происходит. Сохраняющийся высокий уровень показателей агрегационной способности тромбоцитов обуславливает высокий риск развития тромбозов.

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.

В группе, принимавшие гиполипидемические препараты, за время наблюдения и лечения прогрессирования

атеросклеротического процесса не отмечено.

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. Критерием для определения периодичности курса лечения явилось статистически достоверное изменение показателей агрегационной способности тромбоцитов (таб. № 14).

**Таблица № 14**

**Изменение показателей агрегационной способности тромбоцитов  
после месячного курса лечения ГЛП.**

<b>Показатели</b>	Скорость агрегации, см/мин.	Амплитуда агрегации, см.	Агрегационная активность, мкмоль АДФ.
<b>ч/з 1 мес.</b>	0.38 $\pm$ 0.10	0.54 $\pm$ 0.21	4.68 $\pm$ 0.44
<b>ч/з 2 мес.</b>	0.47 $\pm$ 0.09	0.58 $\pm$ 0.19	4.99 $\pm$ 0.46
<b>ч/з 3 мес.</b>	<b>0.69<math>\pm</math>0.10</b>	0.57 $\pm$ 0.18	<b>2.48<math>\pm</math>0.63</b>
<b>ч/з 4 мес.</b>	0.74 $\pm$ 0.10	<b>0.96<math>\pm</math>0.20</b>	2.11 $\pm$ 0.71

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.

**Клинический пример:** Больной Д. (и.б. №3570), 48 лет поступил с отделение сосудистой хирургии с жалобами на боли в правой нижней конечности, онемение, похолодание правой нижней конечности, затруднение ходьбы, перемежающую хромоту через 20-25 метров. Из анамнеза болен в течении 4 лет. Амбулаторно получал консервативное лечение. При поступлении: общее состояние средней тяжести, сознание ясное, кожные покровы обычной окраски. В легких: ослабленное везикулярное дыхание с обеих сторон. Сердце: тоны приглушены, ритмичные, АД 140/100 мм. рт. ст., пульс - 82 в минуту, ритмичный. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме. Локально: при осмотре правая нижняя конечность бледной окраски, холодная на ощупь, отмечается атрофия мышц с выпадением волос. Пульсация на бедренной артерии справа не определяется. Слева пульсация на бедренной и подколенной артериях ослаблены. На УЗДГ нижних конечностей: кровоток справа на бедренной и подколенной артерии коллатеральный, слева - на бедренной и подколенной артерии измененно магистральный кровоток. На артериях стопы справа звук, слева - коллатеральный кровоток. ЛПИ справа - 0.48, слева - 0.72.

На ангиограмме отмечается окклюзия правой подвздошной артерии и стеноз левой подвздошной артерии. Периферическое русло состоятельное (рис.4).

**Рис. 4. Ангиограмма больного Д.**

Изучена агрегационная способность тромбоцитов. Скорость агрегации тромбоцитов – 1.99 см/мин, амплитуда агрегации – 2.82 см., агрегационная активность тромбоцитов – 1.97 мкмоль АДФ. Липидный обмен: общий ХС – 258.13 мг/дл, ТГ – 251.34 мг/дл, ХС ЛПНП – 183.32 мг/дл, ХС ЛПВП – 20.7 мг/дл.

Установлен диагноз: Атеросклероз. Синдром Лериша. Окклюзия правой подвздошной артерии и стеноз левой подвздошной артерии. Ишемия III ст. правой нижней конечности.

Больному произведено двухсторонне аорто-бедренное аллошунтирование. В послеоперационном периоде

больному назначен колестид по 15 мг. в сутки.

Через 1 месяц после приема колестида показатели агрегационной активности тромбоцитов нормализовались. Скорость агрегации тромбоцитов – 0.34 см/мин., амплитуда агрегации – 0.65 см., агрегационная активность тромбоцитов – 4.71 мкмоль АДФ, показатели липидного обмена также нормализовались: общий ХС – 198.12 мг/дл, ТГ – 197.34 мг/дл, ХС ЛПВП – 35.2 мг/дл, ХС ЛПНП – 154.31 мг/дл.

Через 2 месяца после проведенной операции прогрессирование явлений ишемии не отмечается. Скорость агрегации тромбоцитов - 0.35 см/мин., амплитуда агрегации - 0.67 см., агрегационная активность тромбоцитов - 4.58 мкмоль АДФ, показатели липидного обмена также нормализовались: общий ХС - 199.45 мг/дл, ТГ - 199.43 мг/дл, ХС ЛПВП - 34.1 мг/дл, ХС ЛПНП - 156.23 мг/дл. Больной назначен повторный курс лечения ГЛП.

Больной обследован через 3 года после операции. Прогрессировании атеросклеротического процесса и нарастание явлений ишемии не отмечается.

Таким образом, включение в комплекс лечения больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей гиполипидемических препаратов позволяет нормализовать показатели агрегационной способности тромбоцитов вместе с показателями липидного обмена и способствуют предупреждению развития послеоперационных осложнений и прогрессирования атеросклеротического процесса.

## Глава 5. Изучение регионарной гемодинамики нижних конечностей у больных облитерирующим атеросклерозом, и их медикаментозная коррекция

### **5.1. Состояние регионарной гемодинамики у больных облитерирующим атеросклерозом в дооперационном периоде**

Изучение регионарной гемодинамики нижних конечностей у больных облитерирующим атеросклерозом проводилось путем оценки показателей ультразвуковой доплерографии с использованием доплерографического аппарата: "Sonicaid Vasoflo-4" и "Ultramark-9".

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.

Для оценки регионарной гемодинамики проводился анализ следующих показателей доплерографии: максимальной систолической и диастолической скорости кровотока на различных стандартных уровнях: бедренной артерии, подколенной, задне-тибиальной и передне-тибиальной артериях; лодыжечно-предплечный индекс с обеих сторон; индекса периферического сопротивления Парсалотта.

При локализации поражения в аорто-подвздошной зоне доплеровская картина характеризовалась низкими показателями максимальной систолической и диастолической скорости кровотока; из-за выраженности

процесса были высокие показатели индекса Парсалотта, 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 (табл.№ 15).

**Таблица № 15**

**Показатели доплерографии в первой группе в дооперационном периоде**

	МСС	МДС	ИП	ИРД
БА	$58.2 \pm 3.1$	$3.2 \pm 0.5$	$0.98 \pm 0.03$	
ПА	$51.7 \pm 3.2$	$3.0 \pm 0.3$	$0.99 \pm 0.03$	$0.82 \pm 0.56$
ЗТА	$26.4 \pm 2.1$	$2.4 \pm 0.2$	$1.02 \pm 0.04$	$0.58 \pm 0.08$
ПТА	$24.3 \pm 1.9$	$2.0 \pm 0.1$	$1.03 \pm 0.03$	$0.57 \pm 0.05$

У больных второй группы, где имелось поражение подвздошно-бедренного сегмента средние показатели доплерографии при локации на уровне бедренной артерии имели картину умеренной ишемии нижних конечностей, при анализе показателей на более низких уровнях картина более выраженной ишемии сохранялась (таб.№ 16).

У больных третьей группы, где имелось поражение бедренно-подколенного сегмента 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 (таб. № 17).

**Таблица № 16**

**Показатели доплерографии в второй группе в дооперационном периоде**

	МСС	МДС	ИП	ИРД
БА	61.1±3.0	5.2±0.4	0.99±0.03	
ПА	47.8±3.1	3.6±0.4	0.98±0.04	0.79±0.05
ЗТА	23.1±2.2	2.8±0.3	1.03±0.03	0.54±0.04
ПТА	19.7±2.0	2.2±0.2	1.04±0.03	0.51±0.05

**Таблица № 17**

**Показатели доплерографии в третьей группе в дооперационном периоде**

	МСС	МДС	ИП	ИРД
БА	67.5±2.9	4.0±0.3	0.94±0.02	
ПА	56.7±2.8	3.2±0.3	0.92±0.04	0.90±0.03
ЗТА	22.8±2.1	2.6±0.2	0.91±0.02	0.51±0.02
ПТА	18.8±1.9	2.5±0.1	0.91±0.03	0.47±0.02

Таким образом, изучение показателей доплерографии во всех трех группах в дооперационном периоде выявили картину выраженной ишемии нижних конечностей.

## **5.2. Состояние регионарной гемодинамики у больных облитерирующим атеросклерозом после реконструктивных операций**

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% (таб. № 18).

**Таблица № 18**

**Показатели доплерографии в первой группе после реконструктивной операции**

	МСС	МДС	ИП	ИРД
БА	75.6±3.2	4.2±0.4	0.83±0.02	
ПА	67.2±3.4	3.9±0.4	0.84±0.03	1.10±0.04
ЗТА	34.3±2.2	3.1±0.2	0.86±0.03	0.78±0.08
ПТА	31.6±1.9	2.6±0.2	0.87±0.02	0.77±0.06

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% (Таб. № 19).

**Таблица № 19**

**Показатели доплерографии во второй группе после реконструктивной операции**

	МСС	МДС	ИП	ИРД
БА	78.2±2.9	4.7±0.5	0.82±0.02	
ПА	61.1±3.0	4.6±0.5	0.81±0.03	1.10±0.04
ЗТА	29.5±2.1	3.6±0.4	0.85±0.03	0.75±0.05
ПТА	25.2±2.2	2.8±0.3	0.86±0.03	0.71±0.04

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% (Таб. № 20).

**Таблица № 20**

**Показатели доплерографии в третьей группе после реконструктивной операции**

	МСС	МДС	ИП	ИРД
БА	84.3±2.8	5.0±0.4	0.80±0.04	
ПА	70.8±2.9	4.0±0.3	0.79±0.04	1.17±0.04
ЗТА	28.5±2.0	3.2±0.2	0.78±0.03	0.66±0.02
ПТА	23.5±2.1	3.1±0.2	0.78±0.03	0.61±0.02

Таким образом, после реконструктивных оперативных вмешательств на сосудах аорто-подвздошно-бедренной зоны из-за ликвидации препятствия на пути кровотока происходит хорошая перфузия крови в периферическое русло и как следствие этого улучшением показателей доплерографии.

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 отмечается увеличение максимальной систолической и диастолической скорости кровотока на 30%, снижение индекса Парсалотта на 15% и увеличение индекса регионального давления 22% (таб. № 21).

**Таблица № 21**

**Показатели доплерографии в первой группе после реконструктивной операции на фоне применения ГЛП**

	МСС	МДС	ИП	ИРД
БА	98.2±3.3	5.4±0.4	0.70±0.02	
ПА	87.3±3.4	5.0±0.4	0.71±0.03	1.32±0.08
ЗТА	44.6±2.7	4.0±0.3	0.73±0.03	0.93±0.07
ПТА	41.1±2.2	3.4±0.2	0.74±0.03	0.92±0.06

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% (таб. № 22).

**Таблица № 22**

**Показатели доплерографии во второй группе после реконструктивной операции на фоне применения ГЛП**

	МСС	МДС	ИП	ИРД
БА	99.3±3.1	5.9±0.6	0.68±0.03	
ПА	77.5±3.0	5.8±0.5	0.67±0.03	1.32±0.09
ЗТА	37.4±2.5	4.5±0.4	0.70±0.03	0.90±0.07
ПТА	32.0±2.2	3.6±0.3	0.71±0.04	0.85±0.06

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% (таб. № 23).

Таблица № 23

**Показатели доплерографии в третьей группе после реконструктивной операции на фоне применения ГЛП**

	МСС	МДС	ИП	ИРД
БА	99.4±2.9	5.9±0.4	0.68±0.03	
ПА	83.5±2.8	4.7±0.3	0.67±0.03	1.39±0.08
ЗТА	33.6±2.3	3.8±0.3	0.67±0.03	0.89±0.06
ПТА	27.7±2.1	3.6±0.2	0.66±0.03	0.84±0.05

Как видно из сравнительного анализа результатов доплерографии отмечается как улучшения кровообращения магистральных сосудов, так и улучшение показателей периферического кровообращения.

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.

**Клинический пример:** Больной Ф., 53 лет, поступил в отделение сосудистой хирургии с жалобами на боли в правой нижней конечности, онемение, похолодание правой нижней конечности, затруднение ходьбы, перемежающую хромоту через 20-25 метров. Из анамнеза болен в течении 5 лет. Амбулаторно получал консервативное лечение. При поступлении: общее состояние средней тяжести, сознание ясное, кожный покровы обычной окраски. В легких: ослабленное везикулярное дыхание с обеих сторон. Сердце: тоны приглушены, ритмичные, АД 140/100 мм. рт. ст., пульс - 80 в минуту, ритмичный. Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Локально: при осмотре правая нижняя конечность бледной окраски, холодная на ощупь, отмечается атрофия мышц с выпадением волос. Пульсация на бедренной артерии справа не определяется. Слева пульсация на бедренной и подколенной артериях ослаблены.

**Рис. 5. Допплерография больного Ф. до операции.**

На УЗДГ нижних конечностей: кровоток справа на бедренной и подколенной артерии коллатеральный, слева – на бедренной и подколенной артерии измененно магистральный кровоток. На артериях стопы справа звук, слева – коллатеральный кровоток. ЛПИ справа – 0.48, слева – 0.72 (рис. 5).

На ангиографии отмечается окклюзия подвздошной артерии справа. Стеноз подвздошной артерии слева. Периферическое русло состоятельное.

Больному произведено двухсторонне аорто-бедренное аллошунтирование. После проведенной реконструктивной операции отмечается улучшение кровотока как в центральном русле, так и на периферии. На УЗДГ: в области дистальных бранш протеза и подколенной артерии отмечается магистральный тип кровотока. На артериях стопы измененно магистральный кровоток. ЛПИ 1.01 с

обеих сторон (рис. 6) .

**Рис. 6. Допплерография больного Ф. после операции.**

В послеоперационном периоде больному назначен колестид по 15 мг. в сутки. Через 6 месяцев после первичной операции больному вновь назначен курс лечения ГЛП. На доплерографии отмечается сохранение магистрального кровотока на подколенной артерии с наличием измененно магистрального кровотока на артериях стоп (рис. 7) .

**Рис. 7. Допплерография больного Ф. через 3 месяцев после операции и применения ГЛП.**

Больной обследован через 3 года после операции.

Прогрессировании атеросклеротического процесса и нарастание явлений ишемии не отмечается.

Таким образом, 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.

### **5.3. Дуплексное сканирование сонных артерий, как критерий контроля за течением атеросклеротического процесса.**

На сегодняшний день, единственной доступной методикой, позволяющая визуализировать стенки артерий, определить их размеры, является дуплексное сканирование. Нами метод дуплексного сканирования использован для контроля за течением атеросклеротического процесса. Как известно, при атеросклерозе в процесс вовлекаются большинство сосудов. В связи с этим, изучение размеров стенки сонной артерии в процессе медикаментозного лечения, является критерием оценки эффективности консервативной терапии.

Дуплексное сканирование в дооперационном периоде выполнено у 22 больных контрольной и 25 больных основных групп. В дооперационном периоде средняя толщина стенки сонных артерий составила в среднем  $1.8 \pm 0.11$  мм. В процессе медикаментозного лечения в послеоперационном периоде через 3 месяца обследованы 18 больных контрольной и 22 больных основных групп из

числа ранее обследованных. В контрольной группе толщина стенки сохранялась в пределах прежних показателей, и в среднем составила  $1.8 \pm 0.16$  мм., а в основной группе на фоне применения гиполипидемических препаратов отмечается уменьшение сосудистой стенки до  $1.5 \pm 0.12$  мм. Через 6 месяцев, вновь из числа ранее обследованных, у 17 больных контрольной и 20 больных основных групп были определены размеры стенок сонных артерий. Так, в контрольной группе средний показатель стенки сонных артерий был равен  $1.8 \pm 0.2$  мм., а в основной –  $1.2 \pm 0.2$  мм.

Таким образом, периодическое дуплексное сканирование сонных артерий позволяет оценивать течение атеросклеротического процесса и определить эффективность медикаментозного лечения атеросклероза.



## **Глава. 6. Отдаленные результаты**

### **6.1. Критерии оценки результатов лечения больных**

Приступая к анализу отдаленных результатов первичных реконструктивных операций при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей, прежде всего следует остановиться на критериях оценки результатов хирургического лечения. Мы старались отталкиваться от таких наиболее объективных критериев, как актуарные кривые выживаемости, кривые проходимости шунтов, сохранение конечностей, частоты возникновения тяжелых осложнений, ведущих к инвалидизации пациентов и конечно же, основной клинический показатель – степень ишемии. Для оценки отдаленных результатов были использованы данные детального обследования пациентов, включающие в себя такие методы исследования, как ультразвуковая доплерография, дуплексное сканирование и рентгенконтрастное исследование.

### **6.2. Общая характеристика осложнений при использовании различных методик введения больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей**

Сравнительный анализ частоты и тяжести осложнений в основной и контрольной группах показал высокую эффективность применения гиполипидемических 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 обеих случаях был острый инфаркт миокарда, который развился в послеоперационном периоде (таб. № 24).

**Таблица № 24**

**Частота послеоперационных осложнений в основных группах**

	Кол-во	Ампутации	Exitus
Стеноз <70%	3	-	-
Нагноение	3	1	-
Тромбоз	1	-	-
ОИМ	-	-	2

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

развилаcь 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.

**Таблица № 25**

**Частота послеоперационных осложнений в контрольной группе**

	Кол-во	Ампутации	Exitus
Стеноз <70%	1		
Стеноз >70%	4		
Раневые осложнения	3	1	
Тромбоз протезов	5	4	–
ОИМ			6
ОНМК			1
Мезентериальный тромбоз			1
Ложная аневризма	3		
Забрюшинная гематома	1		
Кровотечение	1		

Во всех случаях осложнения ликвидированы повторным оперативным вмешательством. За период наблюдения умерло 8 (13.0%) больных. Причинами смерти в 6 (8.9%) случаях явился острый инфаркт миокарда, в 1 (1.6%) наблюдении летальный исход наступил в результате острого нарушения мозгового кровообращения с последующим инсультом и в 1 (1.6%) случае причиной смерти явился острый мезентериальный тромбоз (таб.№ 25).

Сравнительный анализ в основной и контрольной группах показывает, что на фоне применения гиполипидемических препаратов, наряду с комплексным лечением облитерирующего атеросклероза, происходит достоверное снижение частоты развития послеоперационных стенозов анастомоза; достоверное снижение летальности и развития тромбозов протезов. Наряду со снижением частоты осложнений происходило снижение тяжести каких-либо осложнений.

Изучение степени ишемии нижних конечностей при применении различных методов лечения больных с облитерирующим заболеваниями сосудов нижних конечностей показал, что применение гиполипидемических препаратов способствует более раннему, длительному и стойкому переходу степени ишемии в более благоприятные стадии (таб.№ 26).

**Таблица № 26**

**Характер ишемии нижних конечностей через 3 месяцев после реконструктивной операции**

	<b>I</b>	<b>IIA</b>	<b>IIB</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
<b>Контрольная</b>	9.1%	69.8%	16.6%	1.5%	3.0%
<b>Основная</b>	11.8%	70%	18.2%	0%	0%

Как видно из приведенных результатов, особых отличий в частоте степеней ишемии не отмечается. Так, если в основной группе частота больных с I, IIA степенями составляет 81.8%, то в контрольной группе – 78.9%. Это объясняется тем, что еще сохраняется хороший магистральный кровоток на уровне бедренной артерии после реконструктивной операции, и как следствие этого удовлетворительная перфузия периферического русла.

К концу первого года после операции частота I, IIA

степени ишемии в контрольной группе снижается до 76.1%, тогда как в основной группе этот показатель повышается, достигая 88.3% (таб. № 27).

**Таблица № 27**

**Характер ишемии нижних конечностей через 12 месяцев после реконструктивной операции**

	<b>I</b>	<b>IIA</b>	<b>IIB</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
<b>Контрольная</b>	7.6%	68.5%	23.9%	0%	0%
<b>Основная</b>	15.9%	72.4%	11.7%	0%	0%

Частота же более высоких степеней ишемии в контрольной группе повышается.

Таким образом, изучение характера ишемии нижних конечностей в сроки до 12 месяцев показало эффективность применения гиполипидемических препаратов в лечении облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей.

### **6.3. Кумулятивный анализ выживаемости больных**

О высокой эффективности гиполипидемических препаратов в лечении облитерирующего атеросклероза говорит 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.

**Таблица № 28**

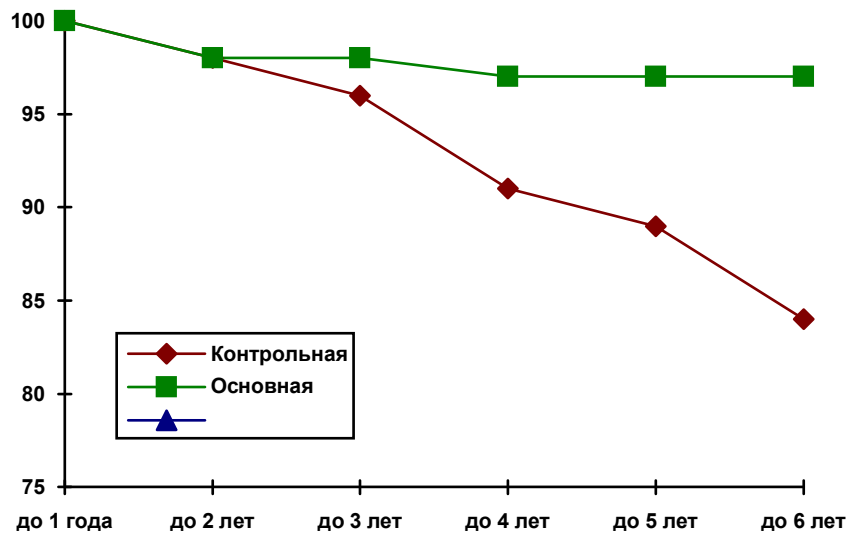
**Кумулятивный анализ выживаемости больных**

<b>Показатель</b>	Сроки наблюдения, (лет)						
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	
<b>Контрольная группа</b>							
Количество больных к началу интервала, чел.	61	61	59	55	48	44	
Выбывшие из исследования, чел	–	1	2	4	3	8	
Умершие в этом интервале, чел.	–	1	2	3	1	1	
Выживаемость, %	100	98.4	95.2	90.4	88.7	87.0	
<b>Основная группа</b>							
Количество больных к началу интервала, чел.	77	77	74	73	69	65	
Выбывшие из исследования, чел.	–	2	1	3	4	6	
Умершие в этом интервале, чел.	–	1	–	1	–	–	
Выживаемость, %	100	98.7	98.7	97.4	97.4	97.4	

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 отличие 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 (табл.№ 28).

Таким образом, кумулятивный анализ выживаемости выявил прямо пропорциональную зависимость выживаемости от применения гиполипидемических препаратов (рис.8).



**Рис.8. Кумулятивный анализ выживаемости.**

#### **6.4. Кумулятивный анализ тромбозов**

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

Так, аналогично и анализу выживаемости больных, начиная с 3-го года наблюдения больных отмечается достоверное отличие результатов основной и контрольной групп. К концу 1-го года наблюдения отмечен тромбоз протеза в основной группе на фоне применения глирофарма. Проходимость шунтов составило 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.

Таблица № 29

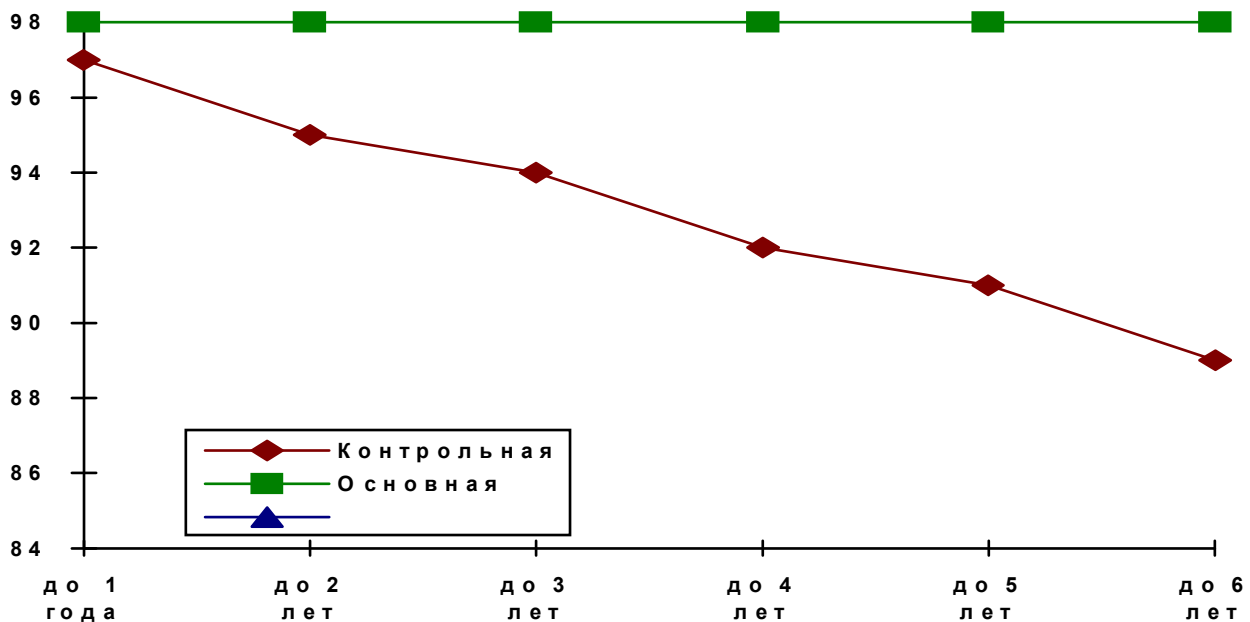
## Кумулятивный анализ тромбозов

Показатель	Сроки наблюдения, (лет)					
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6
Контрольная группа						
Кол-во проходимых анастомозов к началу интервала	61	61	57	51	41	38
Кол-во тромбозов в этом интервале.	1	1	1	1	1	-
Выбывшие из исследования, чел.	-	2	4	7	4	10
Пройодимость шунтов, %	98.4	96.8	95.2	93.6	91.0	91.0
Основная группа						
Кол-во проходимых анастомозов к началу интервала.	77	77	74	73	69	65
Кол-во тромбозов в этом интервале.	1	-	-	-	-	-
Выбывшие из исследования, чел.	-	3	1	4	4	6
Пройодимость шунтов, %	97.7	98.7	98.7	98.7	98.7	98.7

Начиная с 3-го года разница показателей тромбозов шунтов начало 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 – 93.6%, к концу 5-го года 91.0% и к концу 6-го года наблюдения проходимость шунтов не изменилась (таб. № 29).



**Рис. 9. Кумулятивный анализ тромбозов.**

Как видно из приведенных результатов, использование гиполипидемических препаратов в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза позволяет снизить частоту развития тромбозов до минимума, что, по-видимому, на наш взгляд, связано с антиагрегационными и тромболитическими свойствами гиполипидемических препаратов (рис. 9).

Таким образом, изучение ближайших и отдаленных результатов лечения гиполипидемическими препаратами больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей показало снижение уровня атерогенности и повышения антиатерогенной фракции липидов, улучшения реологических свойств крови и кровообращения в сосудах нижних конечностей, уменьшение агрегационной активности тромбоцитов, и тем самым, улучшение результатов

хирургического и медикаментозного лечения больных с окклюзионными поражениями магистральных артерий нижних конечностей.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Среди осложнений после реконструктивных операций в аорто-подвздошно-бедренной зоне наиболее часто встречаются тромбозы, которые по данным различных авторов достигает до 16.8%, а в сроки более 10 лет достигает от 15 до 42% (7,8, 24, 155, 164). Другим наиболее грозным осложнением является развитие стенозов и рестенозов, которые нередко являются причинами тромбозов. Показатели этих осложнений по литературным данным достигают от 8.7% до 15.3% (2, 14, 17, 28, 155, 164, 165). В результате частых тромбозов и ретромбозов, инфицирования протезов и невозможности выполнения реконструктивных операций хирургам нередко приходится выполнять ампутации нижних конечностей, а в некоторых случаях из-за продолжения инфицирования культи и прогрессирования инфекционного процесса приходится выполнять реампутации и экзартикуляции нижних конечностей. По данным различных авторов процент ампутаций достигает от 7.4% до 10.7% (25, 29, 38, 57, 142, 164). Кроме этих осложнений нередко встречаются и другие осложнения, такие как нагноения ран, лимфорея, кровотечения в области послеоперационных ран, эвентерации, нередки случаи возникновения спаечной непроходимости даже при выполнении первичных операции из забрюшинного доступа (155, 164). Суммируя частоту этих осложнений мы получаем довольно большие цифры послеоперационных осложнений, который достигает до 10% и более. В совокупности эти осложнения, а также наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний приводит к большой летальности после реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей, которая достигает до 16.3% (27,

28, 58, 69, 70). При всем многообразии теорий, объясняющих развитие атеросклероза, большинство авторов солидарны во мнении, что основной причиной заболевания является гиперхолестеринемия. Этим обусловлено применение в последние годы в комплексном лечении облитерирующих заболеваний сосудов нижних конечностей гиполипидемических препаратов. Однако, до сих пор, в фармакокинетике этих средств, остаются не изученными агрегационные способности тромбоцитов, изменения липидного обмена, состояния регионарной гемодинамики у больных с облитерирующими заболеваниями сосудов. Этим самым был обусловлен выбор нашего научного направления.

В данной научно-исследовательской работе анализу подвергались результаты лечения и обследования 138 больных, находившихся на лечении в отделении хирургии сосудов 2 клиники ТашГосМИ № 2 за период с 1992 по 1996 гг.

В зависимости от медикаментозной коррекции гиперхолестеринемии, все больные были разделены на две группы: основная (77 больных), в которой в послеоперационном периоде были назначены гиполипидемические препараты, и контрольная (61 больной).

Анализу были подвергнуты состояние липидного обмена и агрегационной способности тромбоцитов с целью определения эффективности использования гиполипидемических препаратов и определения продолжительности курса лечения и периодичности.

Проводился анализ отдельных показателей липидного обмена и агрегационной способности тромбоцитов.

В контрольной группе больных, несмотря на

клиническое улучшение состояния, показатели липидного обмена оставались на высоких цифрах.

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 ( $P < 0.01$ ), когда данный показатель в контрольной группе особенно не изменяется. В последующие месяцы использования глирофама уровень общего ХС особо не изменяется.

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 особо 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 к концу 2 недели снижается в среднем до  $200.14 \pm 6.12$  мг/дл ( $P < 0.05$ ). Последний оставаясь на достигнутом уровне статистически достоверно не изменялась 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 к 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 происходит 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.

В основных группах анализ показателей липидного обмена показал высокую эффективность глирофама и колестида и целесообразность их применения в течении 1 месяца.

Для определения периодичности курса лечения изучалось изменение 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.

Анализ показателей агрегационной способности тромбоцитов в послеоперационном периоде в сроки до 3-х месяцев показало, что несмотря на клиническое улучшение показатели АСТ остаются высокими, что обуславливает высокий риск развития послеоперационных осложнений.

В зависимости от вида использованного ГЛП, аналогично показателям липидного обмена, показатели агрегационной способности тромбоцитов изменялись неодинаково. Поэтому оценка изменений АСТ проводилась отдельно в зависимости от вида использованного ГЛП. Изучались средние показатели АСТ на фоне использования всех видов ГЛП.

Так, если в контрольной группе до операции скорость агрегации тромбоцитов составляла в среднем  $1.95 \pm 0.35$  см/мин, то 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 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.

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. Критерием для определения периодичности курса лечения явилось статистически достоверное изменение показателей агрегационной способности тромбоцитов. 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.

Ультразвуковая доплерография выявила положительную динамику показателей, свидетельствующих об улучшении

периферического кровообращения на фоне применения гипополипидемических препаратов. Качественная интерпретация спектрограммы показала увеличение интенсивности кровотока по сравнению с исходной. Количественная оценка доплерофских сигналов подтвердила качественную характеристику пульсовой волны.

Сравнительный анализ частоты и тяжести осложнений в основной и контрольной группах показал высокую эффективность применения гипополипидемических 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 развивалась 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. Причинами смерти в 6 (8.9%) случаях явился острый инфаркт миокарда, в 1 (1.6%) наблюдении летальный исход наступил в результате острого нарушения мозгового кровообращения с последующим инсультом и в 1 (1.6%) случае причиной смерти явился острый мезентериальный тромбоз.

Сравнительный анализ в основной и контрольной группах показывает, что на фоне применения гиполипидемических препаратов, наряду с комплексным лечением облитерирующего атеросклероза, происходит достоверное снижение частоты развития послеоперационных

стенозов анастомоза; достоверное снижение летальности и развития тромбозов протезов. Наряду со снижением частоты осложнений происходило снижение тяжести каких-либо осложнений.

Таким образом, гиполипидемические препараты снижая показатели липидного обмена способствуют предупреждению прогрессирования атеросклеротического процесса, а снижая показатели агрегационной способности тромбоцитов способствует снижению частоты послеоперационных осложнений. В связи с этим мы считаем целесообразно использовать гиполипидемические препараты для профилактики прогрессирования атеросклеротического процесса и предупреждения развития осложнений у пациентов, перенесших реконструктивные оперативные вмешательства на аортобедренном сегменте.

## 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 доплерофских 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 атерогеной 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 за 2 недели до 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 является методом динамического наблюдения за эффективностью медикаментозного лечения больных в послеоперационном периоде.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аронов Д.М. Место никотиновой кислоты в лечении атеросклероза и атерогенных дислипидемий.// Клинич.мед.-1996.-Т.74, №9 - С. 48-52.
2. Вахидов В.В., Гамбарин Б.Л. Использование глубокой артерии бедра при повторных реконструктивных операциях.// Вестн. хирургии. 1982. №3 - С. 14.
3. Вахидов В.В., Гамбарин Б.Л. Экстра-анатомическое шунтирование в хирургии окклюзионных поражений артерий.// Хирургия, 1983,- №5 - С. 27-30.
4. Вахидов В.В., Гамбарин Б.Л., Рекон-структивная хирургия терминального отдела аорты, артерий таза и нижних конечностей. //Хирургия, 1985, - №2 С.42-46.
5. Вахидов В.В., Гамбарин Б.Л. Хирургическое лечение тромбозов сосудистых протезов и венозных трансплантатов. //Хирургия, 1985,- №4 -С. 27-30.
6. Вахидов В.В., Гамбарин Б.Л., Бахритдинов Б.Ш., Трынкин А.В. Результаты реваскуляризации нижних конечностей через глубокую артерию бедра при тяжелой ишемии. //Хирургия.-1987. №12.-С. 9-12.
7. Волколаков Я.В., Тхор С.Н., Ильинский И.М. Повторные восстановительные операции на брюшной аорте и ее ветвях. //Вестник хирургии., 1977. -№6.-С. 77-80.
8. Волколаков Я.В., Тхор С.Н. Реконструктивная хирургия брюшной аорты. Рига, ''Зинатне''. 1981. С. 167.
9. Гамбарин Б.Л. Аневризмы анастомозов и трансплантатов после реконструктивных операций на аорте и артериях. //Кровообращение. 1982. №.5. - С. 34-38.
10. Гамбарин Б.Л. Реконструктивная хирургия поздних осложнений пластических операций на аорте и артериях

нижних конечностей: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. - М., 1982.

11. Гамбарин Б.Л. Аневризмы синтетических сосудистых протезов. //Хирургия. - 1984.- №10.- С. 92-93.

12. Гамбарин Б.Л., Нурмухамедов М.Р. Анев-ризмы, как осложнение операций на магистральных артериях. //Клиническая хирургия. - 1985. №7.-С.20-23.

13. Гамбарин Б.Л., Нурмухамедов М.Р. Неин-вазивные методы исследования в диагностике аневризм. //Вестник хирургии им. Грекова. - 1986. - №5. - С. 42-44.

14. Говорунов Г.В. Хирургическое лечение рецидива ишемии после реконструктивных операций на аорте и артериях нижних конечностей: Автореф. дисс. д-ра мед. наук, М. 1987.

15. Голосовская М.А., Покровский А.В., Доброва Н.Б. Изучение отдаленных результатов клинического применения синтетических сосудисых протезов. //Синтетические полимерные материалы для медицинский целей. Белгород-Днепропетровск. 1977. С.43.

16. Гришин А.А. Давыдовский И.А., Матвейко В.П., Адвей П.Г., Мельников А.А., Батян Н.Г. Хирургическая тактика, особенности техники операции при ложных аневризмах анастомозов, после реконструктивных операций по поводу синдрома Лериша. //Тезисы Всесоюзной конференции "Повторные реконструктивные операции в аорто-бедренном сегменте. Ярославль, 1990 г.

17. Доминяк А.Б. Повторные реконструктивные операции на аорто-бедренном сегменте при окклюзионных поражениях сосудов. //Актуальные вопросы хирургии сердца и сосудов. Алма-Ата.-1987.-С.100.

18. Дудкин Б.П., Говорунов Г.В., Крейншлин Ю.З., Никитин Г.Д., Пко В.М. Хирургическая тактика при сочетанных окклюзиях артерий. //Хирургия.-1982.-N 7-с.48-52.

19. Дудкин Б.Н., Крейншлин З., Никитин Г.Я. Повторные реконструктивные операции у больных с синдромом Лериша. //Вестник хирургии.- 1980. -№4.-С. 57-62.

20. Думпе Э.П., Говорунов Г.В., Арутюнова Л.Г. Причины поздних реокклюзий после реконструктивных операций на аорте и артериях нижних конечностей. //Хирургия. - 1983. -№5. - С. 33-37.

21. Закиров У.Б., Яфасов К.М, Абдуллаев Х.Х. Современное представление о патогенезе и фармакотерапии атеросклероза.// Медицинский журнал Узбекистана. -1992 .- N 8.-С.65-71.

22. Затевахин И.И. Говорунов Г.В., Майтесян Д.А., Галицкий .Г.А. Абухба В.Ф. Ультразвуковые методы диагностики поздних осложнений после операций на аорте и артериях нижних конечностей. //Клиническая хирургия.-1985.-N 7.-с.46-48.

23. Затевахин И.И., Говорунов Г.В., Комраков В.Е. Превентивные повторные операции как один из путей улучшения хирургического лечения больных с поздними аорто-подвздошными и бедренно-подколенными реокклюзиями. //Тезисы: "Актуальные вопросы хирургии сердца и сосудов". Алма-Ата.1987.-С.106.

24. Затевахин И.И., Г.В., Сухарев И.И. Реконструктивная хирургия поздней реокклюзии аорты и периферических артерий. //Москва.-1993.

25. Каримов Ш.И., Турсунов Б.З. Достижения ангиохирургии в Узбекистане.//Сборник тезисов

«Актуальные проблемы хирургии и трансплантологии», посвященный 70-летию акад. У.А. Арипова. г. Ташкент. 1997. С. 119-120.

26. Каримов Ш.И., Бабаджанов Б.Д., Имамов А.А., Жанабаев Б.Б. Эффективность комплексного лечения больных с критической ишемией нижних конечностей.//Сборник тезисов «Хроническая критическая ишемия конечности». г. Москва. Тула. 1995 г. С. 124-125.

27. Каримов Ш.И., Ганиев А.М., Кротов Н.Ф., Исмаилова Д.А., Осипов И.Г. Интраоперационная дилатация подвздошно-бедренного сегмента в сочетании с реконструктивными вмешательствами на бедренных артериях.// Хирургия., 1990, №1, - С. 37-40.

28. Каримов Ш.И., Исмаилова Д.А., Ганиев А.М. Повторные реконструктивные операции на аорте и артериях нижних конечностей.// Сборник тезисов конференции «Повторные реконструктивные операции на аорте и артериях нижних конечностей». г. Ярославль., 1990.

29. Каримов Ш.И., Тузсунов Б.З. Неинвазивная диагностика аневризм брюшной аорты. // Медицинский журнал Узбекистана., 1999, - №3.

30. Клионер Л.И., Беляев Н.И. Повторные реконструктивные операции при поздних осложнениях в аорто-подвздошно-бедренном сегменте. //Тезисы 1- Всесоюзной конференции: "Актуальные проблемы сердечно-сосудистой хирургии". Вильнюс. 1986.-с. 256-257.

31. Клионер Л.И., Арбузов И.В. Хирургическое лечение повторных и многократных ретромбозов в отдаленном послеоперационном периоде у больных с синдромом Лериша. //Тезисы: "Актуальные вопросы

хирургии сердца и сосудов. Алма-Ата.1987. С.115.

32. Князев М.Д., Шабалин А., Глухов А.И., Горюнов В.С. Ампутация после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей. //Клин.Хирургия.-1984. - N7.-С. 14-16.

33. Кобза И.И. Аорто-глубокобедренные реконструкции у пациентов пожилого возраста при тяжелой ишемии нижних конечностей: Автореф. дисс. канд. мед. наук., Львов. 1986. С. 21.

34. Лепнер У.Р. Повторные реконструктивные операции у больных с окклюзионными заболеваниями брюшной аорты и артерий нижних конечностей: Автореф. дисс.канд.мед.наук, 1986, Тарту, С. 189.

35. Лиетувиетис Э.И., Тхор С.Н. Повторные операции на сосудах и протезах аорто-подвздошной локализации при остром тромбозе. //Экстренная хирургия сосудов. Ташкент.1983. С. 43.

36. Лякишев А.А. Ловастатин - анти-атеросклеротический препарат (Обзор литературы). //Клиническая фармакология и терапия. -1994.-N.3-с.57-60.

37. Лякишев А.А., Кухарчук В.В., Титов В.Н. и др. Оценка гиполипидемических эффектов ловастатина при первичной гиперхолестеринемии. Многоцентровое исследование.//Кардиология.-1993.- N.11-с.48-54.

38. Мартынов А.А., Гудынская Ц.Я., Хомматов А.Т. Неинвазивная диагностика стенозов и тромбозов шунтов периферических артерий методом сканирующей ультразвуковой флоуметрии. //Актуальные вопросы экстренной хирургии сосудов. Минск.-1985.- с.134.

39. Мартынов А.А., Инюшин В.И., Гудынская Ц.Я., Хоммаков А.Т., Горюнов В.С., Ашуров Р.Б. Повторные

реконструктивные операции на аорте и магистральных артериях нижних конечностей. //Хирургия.-1985.-N12.-С.19-24.

40. Марцинкявичус А.М., Трипонис В., Сучила М., Трипонене Д. Результаты поздних повторных реконструктивных операций после аорто-подвздошных реконструкций. //Актуальные проблемы сердечно-сосудистой хирургии. М., 1986.-с.258.

41. Матей В.М., Баталов В.В. Способ восстановления кровотока при повторных реконструктивных операциях после аллопротезирования аортопод-вздошного сегмента.//Клиническая хирургия.-1986.-N7.-с.75.

42. Мураталиев Т.М., Айтбаев К.А. Гиполипидемическая эффективность мевакора в лечении гиперхолистеринемии //Центрально-Азиатский медицинский журнал.-1995.-Т.1, N2.-С.30-34.

43. Орехова Н.М., Тарарак Э.М., Шехонин Б.В., Андреева Е.Р., Говорунов Г.В., Буяновский В.Л., Покровский А.В. Морфология бедренных артерий в области постоперационной реокклюзии дистального анастомоза и атеро-склеротических поражений. //Вестник хирургии им.Грекова-1990.N11.-С.59-61.

44. Пасечник Н.С. Хирургическая тактика при сочетанных окклюдующих поражениях брюшной аорты и артерий нижних конечностей. //Дисс. канд. мед. наук., М.,1988. С. 216.

45. Пасечник Н.С., Дорошев И.А. Причины ранних и поздних тромбозов после аорто-бедренных реконструкций у больных с сочетанными окклюзиями аорты и артерий нижних конечностей. //Актуальные вопросы диагностики и лечения больных окклюзиями артерий нижних конечностей. Москва-Рязань.1987.С.48-49.

46. Покровский А.В. Заболевание аорты и ее ветвей. // Москва. - 1979. - с. 323.

47. Покровский А.В. Клиническая ангиология. // М. Медицина. 1979. 368 с.

48. Покровский А.В., Ашуров Б.М. Хирургическое лечение осложнений в области дистальных анастомозов после аорто-бедренных реконструкций. // Хирургия. - 1983. - с. 69-71.

49. Покровский А.В., Агаджанова Л.П., Казанчян П.О., Пасечник Н.С. Ультразвуковые доплерографические /УЗДГ/ методы исследования в прогнозировании результатов реконструкции сочетанных окклюзирующих поражений аорто-бедренных и бедренно-подколенных артериальных сегментов. // Тезисы Всесоюзной конференции: "Актуальные вопросы диагностики и лечения больных окклюзиями артерий нижних конечностей". Москва-Рязань. 1987. 91-93 с.

50. Покровский А.В., Казанчян П.О., Еморлюк Р.С., Кунцевич Г.И., Ленкова Н.А., Гульмурадов Т.Г., Рублев В.Н., Ташенов Д.К. Диагностика и хирургическое лечение поздних осложнений аорто-бедренных реконструкций. // Тезисы "Актуальные вопросы хирургии сердца и сосудов". Москва-Рязань. 1987. с. 318.

51. Покровский А.В., Казанчян П.О., Юдин В.И., Гордеев В.Ф., Мальцев В.А., Хабриев Т.А., Пасечник Н.С. Ультразвуковое исследование при окклюзирующих поражениях брюшной аорты. // Хирургия. - 1987. - №7. - с. 9-14.

52. Покровский А.В., Дан В.Н., Каразеев Т.Л. Диагностика ложных аневризм проксимальных анастомозов после аортобедренных реконструктивных операций. // Кардиология. - 1993. - №9. - с. 20-25.



53. Применение эндурацина - пролонги-рованной формы никотиновой кислоты - в коррекции атерогенных дислипидемий //Кардиология.1993.-N 10.-С.54-59.

54. Рандомизированное исследование гипохоле-стринемической терапии из 4444 больных ишемической болезнью сердца: Скандинавское исследование выживаемости при приеме симвастина //Lancet.-1994.-Vol.344.-N19-р.1-7.

55. Савельев В.С., Петросян Ю.С., Зингерман Л.С., Покровский А.В., Покрубовский В.И. Ангиографическая диагностика заболеваний аорты и ее ветвей.//- "Медицина". М.1975. С. 263.

56. Сидаренко Л.Н. Ефстифеев Л.К. Повторные операции на аорто-бедренном сегменте при окклюзирующих поражениях сосудов. //Хирургия. 1984. №10.- С.27.

57. Ташенов Д.К. Поздние тромбозы и стенозы после аорто-бедренных реконструкций (Диагностика и хирургическое лечение):Автореф. дис. канд. мед. наук .-1989. Москва.

58. Тикко Х.Х., Арро А.Г., Ребане Э.П. Аневризмы аностомозов после шунтирования аллопротезмов. //В кн. Экстренная хирургия сосудов. Тез.докл. Тарту.1981.с.47-48.

59. Томпсон Г. Руководство по гиперлипидемии. //М.- 1990.

60. Топчий И.И. Фармакологическая коррекция нарушений микроциркуляции и гемосорция в лечении больных ишемической болезнью сердца //Кадриология.- 1986.-Т.26,N10.С.32-35.

61. Трипонис В.И. Нарушение функций сосудистих протезов и повторные реконструкции при атеросклеротических поражениях аорто-подвздошной зоны:

Автореф. дисс. д-ра мед.наук. Вильнюс. 1982. 362 с.

62. Тхор С.Н. Профилактика и лечение осложнений в хирургии брюшной аорты при окклюзионных поражениях: Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Рига., 1978.258 с.

63. Тхор С.Н. Повторные восстановительные операции на сосудах аорто-подвздошного сегмента. // -Тез. доклада. Алма-Ата.-1987. 149-151 с.

64. Фокин А.А.,Вербовитцкий Л.П.,Андриевских И.А., Орехова Л.Л. Хирургическое лечение рецидивных окклюзий артерий нижних конечностей. //Актуальные вопросы хирургии сердца и сосудов. Алма-Ата.-1987.151 с.

65. Хоммаков А.Т. Повторные реконструктивные операции при тромбозах шунтов аорто-подвздошно-бедренной зоны: Автореф. дисс. канд. мед. наук.- М.,1985.с.24

66. Чернявский В.Б., Негрей В.Ф., Захаров А.Ю., Зайцев С.В. Повторные реконструктивные операции при реокклюзиях аорто-бедренной локализации. //Актуальные вопросы хирургии сердца и сосудов. Алма-Ата.1987.с.154.

67. Шлимов А.А., Дрюк Н.Ф. Хирургия аорты и магистральных артерий. Киев, Здоров "Я", 1979.

68. Шор Н.А. Значение ультразвуковой доплерографии в раннем выявлении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. //Актуальные вопросы организации, профилактики и хирургического лечения болезней магистральных сосудов. М., 1985.с.118.

69. Шраер Т.И., Краковский И.А., Харин В.Д. Обоснование показаний к повторным реконструктивным операциям на артериях нижних конечностей до развития реокклюзий. //Актуальные вопросы хирургии сердца и сосудов. Алма-Ата., 1987.с.156.

70. Юренев А.П., И.М.Жукова, Г.А.Ледяшова и др. Изучение эффективности гиполипидемического препарата ловастатина у больных ишемической болезнью сердца гиперлипидемией //Бюлл. ВКНЦ АМН СССР.-1989.-N2.-С.71-74.

71. Baird R.J., Feldman P., Miles J.T., Madras P.M., Gurry J.F. Subsequent downstream repair after aortoiliac and aortofemoral bypass operations.//Surgery.-1977.-Vol.82.-p.785-793.

72. Banduk D.F., Mills J.L., Cantan V., Esses G. Intraoperative duplex scanning of arterial reconstructions: Fate of repaired and unrepaired defects. //J. Vasc. Surg.-1994.-Vol.20.-N3-p.426-433.

73. Barbir M., Hunt B.S., Galloway D., Taylor A., Isley C., Mitchell A., Yacoub M.A. randomized pilot trial of low-dose combination lipid-lowering therapy following coronary artery bypass grafting.//Clin.Cardiol.-1994.-Vol.17.-N.2-p.59-64.

74. Bassiounty H., White S., Glagov S., Choi E., Giddens D., Zarins C. Anastomotic intimal hyperplasia: Mechanical injury or flow induced.//J.-Vasc.Surg.-1992.-April 15.-P.806-815 (discussion).

75. Baud J.M., P.H.Lemasle, J.F.Tricot. Changes in asymptomatic plaques in the carotid artery showing little tendency to stenosis.//16th World congress of the international union of angiology.-1992-P.369.

76. Baumann D.S., Doblas M., Daugherty A., Sicard G., Schonfeld G. The role of cholesterol accumulation in prosthetic vascular graft anastomotic intimal hyperplasia. //J.Vasc.Surg.-1994.-Vol.19.-N.3-p.435-445.

77. Belgrano E.A., Nardella L., Palladino F., Maiolo

F., Musso L., Ferrero S. Peripheral vascular disease in young adults: importance of early diagnosis.//16th World congress of the international union of angiology.-1992-p.291.

78. Benchamou A.C., Kieffer E., Tricot J., Maraval M., Thoai M.L., Natali J. "Redo" surgery for late aortofemoral graft occlusive failures //J.Cardiovasc.Surg.-1984,-V.25-p.118-125.

79. Bergstrang L. Femoral and coronary atherosclerosis in patients with hyperlipidemia. Arteriographic findings correlated to clinical and biochemical parameters.//Acta-Radiol-Suppl.-1994.-Vol.392.p.1-27.

80. Bercowitz H., Fox A., Deaton D. Reversed vein graft stenosis: Early diagnosis and managemet //J.Vasc.Surg.-1992.-V.15.-p.130-142.

81. Bernhard W.M., Ray L., Towne J.B. The reoperation of choice for aortofemoral graft occlusion. //Surgery.-1977.-V.82-p.867-874.

82. Binns R., Ku D., Stewart M., Ansley J., Coyle K. Optimal graft diameter: effect of wall shear stress on vascular healing.//J.Vasc.Surg.-1989.Vol.10.-p.326-337.

83. Blancenhorn D.H., S.P.Azen, D.M.Kramsch et al. Coronariy angiographic Ehanges with lovastatin therapiy //Ann.Intern.Med.1993.-Vol.119, N 10.-P.969-976.

84. Bowen-Pope D.F., Ross R., Seiferi R.A. Locally acting growth factor for vascular smooth muscle celss. Endogenous synthesis and release from platelets. //Circulation - 1985-Vol.72-P.735.

85. Brancherean, Espinoza H., Rudondy P. et ot.

Descending thoracic aorta as an inflow source for late occlusive failures following aortoiliac reconstruction //Ann.Vasc.surg - 1991, Vol.5, -P.8-15.

86. Brewester D., Darling C. Optimal methods of aortoiliac reconstruction //Surgery - 1978, - Vol.84, - P.739-748.

87. Brewester D., Meier G., Darling C., Moncure A., Lamuraglia G., Abbott W. Reoperation for aortofemoral graft limb: Optimal methods and long-term results //J.Vasc.-Surg - 1987,- N5 - P. 363-374.

88. BuJan J., Bellon J., Gianonatti, Golitsin A. Intimal thickening in arterial autografts. Role of the adventitial layer. //Histol-histopathol. - 1992. - Vol.7-N2. - P.189-197.

89. Bush H., Jakubowski J., Sentissi., Curl R., Hayes J., Deykin D. Neointimal hyperplasia occurring after carotid endarterectomy in a canine model. Effect of endothelial cell seeding Vs Perioperative aspirin.//J.Vasc.Surg. - 1987, - Vol.5,-P.118-125.

90. Cambria R.P., Ivarson B.L., Fallon J.T., Abbot W.M. Heparin fails to suppress intimal proliferation in experimental vein grafts.//Surgery. - 1992.- Vol.111.-N4-p.424-429.

91. Casali R, Tucker , Thomson. Infected prosthetic grafts //Surg.1980.-Vol.115,-P.577-580.

92. Castelli W., Garrison R., Wilson W. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study.//J.Am.Med.-1986.- Vol.256.P.2835-2838.

93. Catalano M., Carzaniga G., Scandale G., Perilli E., Aronica A., Lunghi N. Clinical characterization and apolipoproteins in two groups of

PVD patients with or without cardiac and cerebral localizations. //16th World congress of the international union of angiology.-1992.-P.258.

94. Cercek B., Sharifi B., Barath P., Bailey Lee, Forester J. Growth Factors in Pathogenesis of Coronary Arterial Restnosis. //Am. J.Cardiol.-1991.-Vol.68.-P.24-33.

95. Chan P., Munro E., Patel M. et al Cellular biology of human intimal hyperplastic stenosis.//Eur.J.Vasc.Surg.-1993.-Vol. 7. p. 129-135.

96. Chervu A., Moore W., Quinones-Baldrich W., Henderson T. Efficacy of corticosteroids in supressin of intimal hyperplasia.//J.Vasc.Surg.-1989,-N10-P.129-134.

97. Choi E.,Engel L., Callow A.D., Sun S., Trachtenberg J., Santoro S., Ryan U. Inhibition of neointimal hyperplasia by blosking AvB3 integrin with a small peptide antagonist.//J.Vasc.Surg.-1994.-Vol.19. N.1.-p.125-134.

98. Chopra P., Singhal V., Nayak C. Aortoarteritis and cardio-myopathy.//Jap.Heat.J.-1978.-Vol.19.-p.358.

99. Christensen B.C.,Chemnitz J., Trocz, Blabjergo. Repaiz in arterial tissue: the role of endothelium in the permeability of a healing intimal surface. Vital staining with Evans Blue and silver-staining of the aortic intima after a single dilation trauma.// Acta Pathol. Microbiol.Scand(A). - 1977.-Vol.85.-p.297-310.

100. Christensen R.D., Bernatz P.E. Anastomotic aneurysms involving the femoral artery.//Mayo-Clinic Proc.-1972.-Vol.47.-N.7-p.313-317.

101. Cierpka L., Budych M., Motyka M., Kostyra J., Kuszewski M. Late results of repeated reconstructive

operations of lower limb arteries with the use of deep femoral artery. //16th world congress of the international union of angiology.-1992- P..86.

102. Clagett G.P. Morphogenesis and clinicopathologic characteristics of recurrent carotid disease. //J. Vasc. Surg.- 1986, -Vol.10 -P. 662-669.

103. Clowes A., Pathological intimal hyperplasia as a response to vascular injury and reconstruction //Ed. R.Rutherford Vascular surgery 1989.- Part.1 -P. 266-275.

104. Clowes A., Reidy M. Prevention of stenosis after vascular reconstruction Pharmacologic Control of intimal hyperplasia- A review.//J.Vasc-Surg -1991, - Vol. 13, -N6-P. 885-891.

105. Clowes A., Schwartz S. Significance of quiescent smooth migration in the injured rat carotid artery. //Circ.Res. - 1985, -Vol.56,-P. 139-145.

106. Cohn L., Moore W., Hall A. Extra-abdominal Management of late of aortofemoral grft Thrombosis.// Surgery. - 1970, -Vol.67. - P. 775-779.

107. Colburn M., Moore W., Gelagett H., Quinones-Baldrich W. Dose responsive suppression of myointimal Hyperplasia by Dexamethazone //J.Vasc. Surg. -1992, - Vol. 15.-P. 510-518.

108. Cole C.W., Hagen P., Lucas J.F. et al. Association of polymorphonucleare leukocytes with sites of aortic catheter-induced injury in rabbits. //Atherosclerosis. - 1987. -Vol167. -P. 227-236.

109. Conte M.S., Choudhry R.P., Shirakowa M., Tallon J., Birinyi L. Endothelial cell seeding fails to attemiate intimal thickening in ballon-injured rabbit arteris. // J.Vasc. Surg. - 1995. -Vol 21. -

N.3-P.413-421.

110. Corr L.A., Oliver M.F. The low fat/low cholesterol diet is ineffective //Europ.Heart J.-1997.-Vol.18, N 1.-P.18-23.

111. Crawford E.S., Manning L.G., Kelly T.F. "REDO" Surgery after operations for aneurysms and occlusion of the abdominal aorta //Surgery. -1977, Vol.81. P. 41-52.

112. Crawford E.S., Bomberger R.A., Gleaser D., Salch, Russel W.I. Aortoiliac occlusive disease: Factors influencing survival and function following reconstructive operation over a twenty-five year period. //Surgery. - 1981, - Vol. 90 -P. 1055-1067.

113. Crescenzi B., De Luca L.T.S., Porreca G., Vitale N., De Angelis M., Cotrufo M. Combined carotid endarterectomy and myocardial revascularization under cardiopulmonary bypass. //16th World congress of the international union of angiology.-1992-P.311.

114. Criado E., Jonsso G., Burnham C. et al. Descending thoracic aorta-toiliofemoral artery bypass as an alternative to aortoiliac reconstruction J-Vasc Surg - 1992, №3.- P.550-557.

115. Criado E., Keagy B.A. Use of the descending thoracic aorta as an inflow source in aortoilliac reconstruction: indication and long-term result. //Am. Vasc. Surg.-1994.-Vol.8.-N.1-p.38-47.

116. Cushing G.I. Gaubatz J.W. Nava M.L. Burdick B.J. Bocan T.M., Guyton J.R. Weilbaecher D. DeBakey M.E., Lawrie G.M., Morisett .D. Quantitation and localization of apolipoproteins and B in coronary artery bypass vein grafts resected at re-operation.//Arteriosclerosis 1989.Vol..9-P.593-603.



117. Dahlen G., Guyton J., Attar M., Farmer J. Cotto A. Association of levels of lipoprotein lp(a), plasmalipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. //Circulation.-1986,-Vol.74-P.758-765.

118. De Simone B., De Lorenzo F., Irace C., Carbone L. Gnasso A., Covetti G., Liguori M., Monticelli A., Cocozza S., Cortese C., Rubba P. Early signs of carotid and iliac atherosclerosis in patients with severe hyperlipoproteinemia. //16th World congress of the international union of angiology.-1992-P.284.

119. De-Aguiar E.T., Vorkoff A.G., Dos-Santos J.L., Langer B. Sobrevivencia após derivação aorto-femoral com próteses de Dacron. //Rev.-Hosp.-Clin.-Tuc.-Med.-San-Paulo.- 1993.-Vol.48.-N.5-p.220-223.

120. De-Aguiar E.T., Alberts M.T., Langer B., Tratezi A.C., Furlan J.C. Tratamento cirúrgico de infecções comprometendo arteriais em posição aorto-femoral. //Rev.-Hosp.-Clin.-Tuc.-Med.-San-Paulo.- 1993.-Vol.48.- N.2 - p.76-81.

121. Deng X., Marois Y., How T., Merhi Y., King M., Guidon R. Luminal surface concentration of lipoprotein and canine carotid arteries. //J.Vasc.Surg.- 1995.Vol.21.- N.1- p.135-145.

122. Di Cillo O., Saracino E., Pagano G., Russo L. Smoking and hypertension: important risk factors for arterial restenosis after PTCA. //16 th world congress of the international union of angiology.-1992- P.304.

123. Dilley R., McGeachie J., Tennant M. Vein to artery grafts: a morphological and histochemical study of intimal hyperplasia. //Aust. -N. -Z. -J. -Surg. - 1992.- Apr.-62(4)-P.297-303.

124. Downs A.R. Management of aortofemoral graft limb occlusion //In Bergan J.J Yao J.S.T. eds. //Surgery of the aorta and its branches New York: Crune and Stratton, Inc., 1979 P. 551-566.

125. Drivski M., Mikat E., Bjornsson T. Inhibition of intimal hyperplasia after arterial injury by heparins and heparoids //J.Vasc.Surg. -1988, Vol. 8 P.623-633.

126. Duffield R., Miller N., Brunt J. Treatment of hyperlipidemiaretards progressive symptomatic femoral atherosclerosis: a randomised control trial. //Lancet 1983, Vol.2 P.639-641.

127. DuJardin P., Livigne J., Defraigne J. Axillounifemoral and Chir-Belg -1991,- Vol. 91(4)- P.155-160.

128. Edwards A.T., Blann A.D., Corson R.J., McCollum C.N. Endothelial injury and atherosclerotic risk factors. //16th World congress of the international union of angiology. -1992- P. 381.

129. Edwards W., Jenkins J., Multerin J., Martin R.S., Edwards W.H. Extended profundoplasty to minimize pelvic and distal tissue loss //Ann Surg -1990, Vol. 211-No2- P.694-701.(discusion).

130. Ellis M., Cuming R., Laing S., Vashisht R., Franks S., Greenhagh R., Mallex M. The reproducibility of colour-coded duplex scanning in measuring arterial wall dimensions. //Eur.J.Vasc.Surg. -1992.- vol.6. -P.386-389.

131. Ernst C., Rutkow I., Cleveland R., Folse R., Johnson G., Stanley J. Vascular Surgery in the United States Report of the Joint Society for Vascular Surgery-International Society for Cardiovascular

surgery Committee on Vascular Surgical Manpower  
//J.Vasc. Surg. -1987,- Vol.. 6 -P.611-621.

132. Evans W.E., Hayes J.P., Vermilion B.D.  
Atherosclerosis in the younger patient: result of  
surgical management. //Am.J.Surg. -1987.- P.225-229.

133. Faidutti B., Jornod N., Pretre R. (Aortoiliac  
occlusive disease: yesterday and today) //Schweiz-Med-  
Wochenschr -1991, -Vol. 121. No(51-52) -P.1936-1942.

134. Fei D.Y., Thomas J.D., Rittgers S.E. The  
effect of angle and flow rate upon hemodynamics in  
distal vascular graft anastomoses: A numerical model  
study. //J.Biomech. -Eng. -1994. -Vol.116. -No.3 -  
P.331-336.

135. Ferns G. Lipid news from XIX Congress of  
European Society of Cardiology. //Lipid review. -1993.  
-Vol.6. -No.6 -P.3-5.

136. Fingerle J., Fotev Z., Johnson R.J., Reidy  
M.A. Regulation of vascular smooth muscle cell  
proliferation. //16th world congress of the  
international union of angiology. -1992-P.173

137. Fishman J., Rayan G., Karnovsky M. Endotelian  
regeneration in the rat carotid artery and the  
significance of endotelian denudation in patogenesis  
of myointimal thickening. //Lab.Investigation. -1975.  
Vol.32. P.332-351.

138. Foley D.P., Bonier H., Jackson G., Macaya C.,  
Shepherd J., Vrolix H., Serruys P.W. Prevention of  
restenosis after coronary balloon angioplasty: rationale  
and desing of the Fluvastatin angioplasty restenosis  
trial.// AM.-J.-Cardiol. - 1994.- Vol. 73. - N. 14. -  
p.50D-61D.

139. B.Jonsson, M.Johannesson, J.Kjekshus et al.

Cost-effectiveness of cholesterol lowering. Results from the scandinavian Simvastatin Survival Study //Europ.Heart J.-1996.-Vol.17.-P.1001-1008.

140. Freischlag J., Moore W. Anastomotic aneurysms (Rutherford Vascular surgery third edition) Philadelphia, 1989, p. 522-528.

141. Gawenda H., Prokop A., Sorgatz S., Walter H., Erasmi H. Anastomotic aneurysms following aortofemoral vascular replacement.// Thorac-Cardiovasc. - Surg.-1994.-Vol. 42.- N.1. - p. 51-54.

142. Gebhard R.L., Priagge W.F., Andreeim J.P., Treeman M.L. Effect of probucol of blood cholesterol and basal and lovastatin induced 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzym A reductase activity in mice.//J.Lab. Clin. Med. - 1991. - Vol. 117.- N.4. - p. 299-309.

143. Gellman J., Ezekowitz M., Sarembock J., Azzin M.A., Nonchomowiz L.E., Lerner E., Haudenschild C.C. Effect of lovasratini on intimal hyperplasia after ballon angioplasty: a study in an athenrisclerotic hypercholesterolemic rabbit.// J.-Am.-Coll.-Card.-1991.- Vol.17.-N.1.- p. 251-259.

144. Geroulakos G., Gorman D.J., Veller M., Sheridan D.J. The intima-media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease.//16th world congress of the international union of angiology.- 1992. - p. 97.

145. Glarov S., Bassiouny H., Giddens D.P., Zarrins C.K. Induction and composition of intimal thickening and atherosclerosis. //16thworld congress of the international union of angiology.- 1992. - p. 158.

146. Granger D.J., Kirchenloher H.L., Metcalfer

T.C., Weisberg P.L., Wader D.P., Lawen R.M. Proliferation of human smooth muscle cells promoted by lipoprotein.// Science.-1993.-Vol. 260.- p. 1655-1658.

147. Grotemyer K.H., Bartel F. Smoking induced changes of red blood cell aggregation and platelets under aspirin and ticlopidin treatment.//16th world congress of the international union of angiology. - 1992. - p. 331.

148. Hamdam F., Aiello L., Quist W., Ozaki C., Contreras M., Phaneuf M., Ruis G., King G., LoGerfo T. Isolation of genes differentially expressed at the downstream anastomosis of prosthetic arterial grafts with use of mRNA differential display.// J.Vasc.Surg. - 1995.-Vol.21.-N.2.- p.228-234.

149. Harnington H.E., Horzington E.B., Haimov M., Schenzer H., Jacobson J.H. Iliofemoral versus femorofemoral bypass, the case for an individualized approach.//J.Vasc.Surg.-1992.-Vol.16.-p.841.

150. Harris E., Taylor L., McConnelli D. Clinical results of axillobifemoral bypass using externally supported polyterfluorethylene. //J.Vasc.Surg. - 1990.-N.12.- p. 416-420.

151. Ma L., Marita J., Murofa S. Enhancement of migration activity in cholesterol poor endothelial cells by pre-treating with HMG-CoA reductase inhibitors. //Biochem.-Biophys.-res-Commun.-1994.-Vol.203.- N.2.-p.1355-1361.

152. Mc Carthy W., McGee G., Lin W. Axillary-popliteal artery bypass provided successful limb salvage after removal of infected aortofemoral grafts. //Arch.Surg.-1992.-Vol.127.- N.8.-p.974-978.

153. Munro E., Chan P., Pattel M., Batteridge L.,

Gallagher K., Schachter M., Sever P., Wolfe J. Consistent responses of the human vascular smooth muscle cell in culture, implication for restenosis.//Vasc.Surg.-1994.-Vol.20.- N.3.-p.482-487.

154. Munro E., Chan P., Pattel M., Batteridge L., Gallagher K., Schachter M., Sever P. Inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by lovastatin: the role of isoprenoid intermediates of cholesterol synthesis.//Eur.-S. Clin.Invgt. -1994.- Vol.24.- -p.766 -772.

155. Nevelsteen A., Wouters L., Suy A. Aortofemoral Dacron Reconstruction for aorto-iliac occlusive disease: A 25-year Survey.//Eur. J. of Vasc. Surg.-1991.-Vol.5.- N.2.-p.179-187.

156. Novo S., Liquori M., Putignano E., Sangiorgi B.G., Strano A. Asymptomatic carotid alteration in subjects without risk factors or with hypertension and other risk factors.//16th world congress of the international union of angiology.- 1992. - p. 369.

157. Olofsson P., Rabahic G., Matsumoto K., Ehrenfeld W., Ferrel L., Goldstone J., Reilly L., Stoney R. Histopathological characteristics of Explanted Human Prosthetic arterial Grafts: implication for Prevention and Management of Graft infection.//Eur.J. Vasc. and Endovasc Surg.-1995.- Vol.9.- N.2.-p.143-151.

158. Orekhova N.M., Shekhonin B.V., Andreeva E.R., Govorunov G.V., Buyanovsky V.L., Pokrovsky A.V., Orekhov A.N. Spontaneous atherosclerotic plaque and obstruction at distal anastomosis in femoral artery. //Arch.Path.Lab.Med.-1987.-Vol. 111.P.1163-1168.

159. Panja M., Kar A.K., Dutta A.L. Cardiac

involvement in nonspecific aortoarteritic.  
//INT.J.Cardiol.-1992.-Vol.34.- N.3.-p.289-295.

160. Parthasarathy S., Steinberg D., Witztum J.L. The role of oxidized lowdensity lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis //Annu.Rev.Med.: Select Top. Clin.Sci.-1992.-Vol.43.-Palo Alto (Calif).-P.219-225.

161. Quintao E.C. Estatinas no tratamento da hipercolesterolemia.//Rev.-Assoc.-Med.-Bras. -1994.-Vol.40.- N.1.-p.50-58.

162. Rapits S., Faris J., Miller J., Quigley F. The fater of the aortofemoral graft. //Eur.J.of Vasc.Endovasc.Surg. -1995.-Vol.9.- N.1.-p.97-102.

163. Richter W.O., Schwandt P. Dislipo-proteinemien Medicamentos se Therapie und andere Behandlungen Mabnahmen//Munch.Med.Wschr.-1988.-Bd.130, N 14.-S.243-247.

164. Salonen R., Salinen J.T. Intima-media changes in a populato in study: king ritta salonen.//16th world congress of the international union of angiology.- 1992. - p. 158.

165. Serog P., Fruchart J.C. Risque vasculaire et lipoproteines atherogenes//Arteres Veines.-1989.-Vol.8, N2.-P.136-137.

166. Taubman M.V., Rollins B.J., Poong M., Marmur J., Green R.S., Berk B.C., Nadal Gamard B. Migration RNA accumulates rapidly in aortic injury and platelet-derived growth factor-stimulated vascular smooth muscle cells.//Circ. - Res.- 1992.-Vol.70.- N.2.- p.314-325.

167. Van den Akker P., Van Shilfgaarde R., Brand R., Van Bocken J.A., Terstra J. Aortoiliac and

Aortofemoral Reconstruction of Obstructive Disease.//An.J. Surg.-1994.-Vol.167.- N.4.-p.379-385.

168. Wilson N.V., Salisbury J.R., Kahner V.V. Effect of low molecular weight heparin on intimal hyperplasias.//Br.-J.-Surg.- 1991.-Vol.78.- N.11.- p.1381-1383.

169. Witztum J.L. The role of oxidized LDL in atherosclerosis //Hypercholesterolemia, Hypocholesterolemia, Hipertriglyceridemia, in vivo Kinetics: Proc. 5th Int.Collog. Atherosclerosis, Brussels, March 14-16.-1990.-New-York.New York, London.-1991.-P.353-365.

170. Wolf J., Rasnussen L., Shermann Y., Bundery W., Hye R. Nitroglycerin decreases medial smooth muscle cell proliferation after arterial ballon injury.//J.Vasc.Surg.-1995.-Vol.21.- p.499-504.

171. Zhukova I., Yarenev A., Kukharchuk V. Long-term experience with lovastatin treatment in patients with coronary heart disease and hyperlipoproteinaemia type II // Europ.Heart J. - 1992. - Vol.13, Supp. B.-P.2-7. Orekhova N.M., Shekhonin B.V., Andreeva E.R., Govorunov G.V., Buyanovsky V.L., Pokrovsky A.V., Orekhov A.N. Spontaneous atherosclerotic plaque and obstruction at distal anastamosis in femoral artery. //Arch.Path.Lab.Med.-1987.-Vol. 111.P.1163-1168.