

УДК 617.582/587—007.272—089.819.001.26

PRP—ТЕРАПИЯ И РЕГУЛЯРНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ НАГРУЗКА В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПО ПОВОДУ ДИСТАЛЬНОЙ ФОРМЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИИ

А. С. Никоненко, А. В. Губка, А. Н. Волошин

Кафедра госпитальной хирургии (зав. — акад. НАМН Украины, А. С. Никоненко)
Запорожского государственного медицинского университета

PRP—THERAPY AND REGULAR PHYSICAL LOAD IN COMPLEX OF TREATMENT OF PATIENTS, SUFFERING DISTAL FORM OF ARTERIAL OCCLUSION

A. S. Nikonenko, A. V. Gubka, A. N. Voloshin

РЕФЕРАТ

Распространенность хронической ишемии (ХИ) тканей нижних конечностей (НК) в Украине составляет более 20% в структуре заболеваний сердечно—сосудистой системы. Более чем в 40% наблюдений удачно выполнить "прямую" реваскуляризацию невозможно вследствие диффузного поражения дистальных отделов артериального русла. У 60—87% таких больных возникает тяжелая ишемия тканей НК, что обуславливает необходимость их высокой ампутации на уровне бедра. Проанализированы результаты хирургического лечения 36 пациентов по поводу неоперабельных типов окклюзии периферических артерий. У 18 пациентов применен алгоритм интраоперационного ультразвукового дуплексного сканирования, хирургические вмешательства выполнены с использованием оптимизированных методик. Вторым этапом проведена PRP—терапия, со 2—х суток лечения все больные выполняли разработанный комплекс физических упражнений, направленный на укрепление мышц голени и бедра. Оптимизация непрямых видов реваскуляризации НК позволила увеличить частоту положительных результатов лечения с 55,6 до 88,9%, уменьшить частоту неудовлетворительных результатов — с 44,4 до 11,1%. Применение PRP—терапии и комплекса регулярных физических нагрузок способствовало увеличению содержания VEGF фактора в сыворотке крови на 15,6%, лодыжечно—плечевой индекса (ЛПИ) — на 28,9% у пациентов при окклюзии артерий бедренно—подколенно—берцового сегмента. PRP—концентрат является мощным клеточно—биологическим активатором фактора роста эндотелия сосудов, улучшает метаболизм и микроциркуляцию в мышцах и клетках кожи.

Ключевые слова: артериальная окклюзия; непрямая реваскуляризация; PRP—терапия.

SUMMARY

In a structure of the cardio—vascular system diseases in Ukraine the part of chronic ischemia of the lower extremities tissues constitutes more than 20%. Due to diffuse affection of the distal parts of arterial bed it is impossible to succeed in performance of a "direct" revascularization in 40% of patients. In 60—87% of such patients a severe ischemia of the lower extremities tissues occurs, causing the necessity of their high amputation performance on the hip level. The results of surgical treatment of 36 patients, suffering inoperable types of the peripheral arteries occlusion were analyzed. In 18 patients the algorithm of intraoperative ultrasound duplex scanning was applied, surgical interventions were performed using optimized procedures. As a second stage the PRP—therapy was conducted, since the second postoperative day all the patients have had performed the elaborated complex of physical exercises, directed on the shin and hip muscles strengthening. Optimization of the lower extremities indirect revascularization methods have permitted to increase the rate of the treatment positive results from 55.6 to 88.9%, to reduce the unsatisfactory results rate — from 44.4 to 11.1%. The PRP—therapy and complex of regular physical exercises conduction have promoted the VEGF content enhancement in the blood serum by 15.6%, malleolar—brachial index — by 28.9% in the patients, suffering occlusion of femoro—popliteo—fibial segment. PRP—concentrate constitutes a potent cellular—biological activator of the VEGF, improves metabolism and microcirculation in muscles and cells of the skin.

Key words: arterial occlusion; indirect revascularization; PRP—therapy.

Одним из первых предикторов ХИ НК является перемежающаяся хромота (ПХ) [1]. Распространенность ПХ в популяции составляет 3 — 7%, ее выявляют у 25% пациентов в возрасте старше 70 лет [2]. При ПХ риск смертности в первые 5 лет составляет 15%, при "ишемической боли в покое" — 25% в первый год с момента появления симптома [1]. По приблизительным подсчетам, распространенность ХИНК в Украине составляет более 20% в структуре сердечно—сосудистых заболеваний [3]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, в ближайшие годы ожидается увеличение числа пациентов, страдающих ХИНК, на 5—7% [4, 5]. Одним из основных принципов лечения пациентов по поводу ХИНК являются дозированные физические нагрузки [1]. Однако механизм положительного влияния лечебных физических нагрузок у пациентов при окклюзии артерий бедренно—подколенно—берцового сегмента недостаточно изучен и требует дальнейшего исследования.

Основными методами лечения больных при ХИНК являются хирургические и эндоваскулярные вмешательства, однако более чем у 40% из них удачно выполнить "прямую" реваскуляризацию невозможно [6—8]. Основными причинами такой неблагоприятной статистики являются диффузное поражение дистальных отделов артериального русла, неадекватные "пути оттока" и анатомо—функциональная недостаточность коллатеральных путей кровотока [7]. Лечение пациентов при "неоперабельных" типах окклюзии периферических артерий — наиболее дискутабельная проблема. У 60—87% из них тяжелая ишемия НК обуславливает необходимость ее высокой ампутации на уровне бедра [1, 8, 9, 10]. В первые 5 лет после ампутации 62% больных умирают. Высокая смертность в этой группе обусловлена обострением сочтанных и сопутствующих заболеваний в связи с пере-

несенным стрессом, гиподинамией и прогрессирующим атеросклерозом.

Усилия сосудистых хирургов направлены на поиск новых подходов к реваскуляризации и улучшению коллатерального кровообращения в бедренно-подколенно-берцовом артериальном сегменте при ХИНК.

Цель исследования — определение роли непрямых видов реваскуляризации НК путем применения PRP-терапии и комплекса регулярных физических нагрузок в лечении пациентов по поводу дистальных форм артериальной окклюзии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ комплексного хирургического лечения 36 пациентов по поводу атеросклеротического поражения бедренно-подколенно-берцового сегмента в период с 2011 по 2012 г. Мужчин было 33, женщин — 3. Возраст больных в среднем ($64,2 \pm 5,1$) года. У всех пациентов этиологическим фактором окклюзии периферических артерий был атеросклероз, при этом характер стеноокклюзионного поражения исключал возможность осуществления "прямой" реваскуляризации. Больные распределены на 2 группы в зависимости от примененного лечения — контрольную и основную. Степень ХИНК оценивали по классификации Фонтейна — Покровского. ХИНК 2 Б степени верифицирована у 2 больных, 3 степени — у 8, 4 степени — у 8.

У 18 пациентов (контрольная группа) хирургические вмешательства осуществляли с использованием стандартных методов не прямой реваскуляризации; у 18 пациентов (основная группа) проведено интраоперационное ультразвуковое дуплексное сканирование (ИУЗДС), хирургические вмешательства выполняли с использованием оптимизированных методик [8]. В первую неделю после операции (вторым этапом) больным этой группы проведена PRP-терапия (с применением плазмы, обогащенной тромбоцитами и факторами роста эндотелия сосудов — VEGF), использовали систему центрифугирования "Harvest Technologies, SmartPREP 2" (США). В соответствии со стандартным протоколом производителя, применяли набор APC+60 (Autologous Platelet Concentrate+) для получения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами и VEGF. После центрифугирования PRP-концентрат в объеме 20 мл вводили путем 20 внутримышечных инъекций в проекции окклюзированных артерий в ишемизированные мышцы голени и зоны трофических изменений. В среднем количество тромбоцитов в PRP-концентрате составляло 900 000 клеток в 1 мкл, содержание VEGF фактора — (1150 ± 90) пг/мл. Со 2-х суток лечения все больные выполняли комплекс физических упражнений, направленных на укрепление мышц голени и бедра.

Всем больным проведен комплекс исследований: общеклиническое обследование, клиническое и биохимическое исследования крови, изучение липидного обмена (определяли тип гиперлипидемии), уровень глюкозы, ЭКГ, ЭХО-КС. Проведен иммуноферментный анализ (ИФА) содержания VEGF в сыворотке крови — Human VEGF 023 Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay (ELISA kit), Orgenium (Finland); УЗДС с вычислением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), дигитальная субтракционная ангиография; определение дистанции, которую больной проходит до появления боли; интенсивность боли в покое оценивали по специальной 10-балльной шкале, трофические изменения фотодокументировали. Непосредственные и краткосрочные результаты состояния НК оценивали по балльной системе (Rutherford, 1986): хороший результат — отсутствие жалоб или жалобы на ПХ, повышение ЛПИ более чем на 0,1; удовлетворительный результат — субъективно отсутствие улучшения состояния, однако повышение ЛПИ по данным УЗДГ; неудовлетворительный — увеличение выраженности болевого синдрома, уменьшение ЛПИ и дистанции до появления боли или ампутация НК. Контрольными точками оценки качества реваскуляризации НК являлись: сутки до операции, 1 и 3 мес после комплексного лечения. Полученные результаты обработаны с использованием стандартных статистических методов. Внутригрупповые различия оценивали с помощью двухвыборочного χ^2 — теста в зависимости от вида данных в рамках программы StatPlus 2009. Достоверными считали различия показателей при отклонении нулевой гипотезы и значимости $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Объем хирургического вмешательства определяли индивидуально у каждого больного. В основной группе способ реваскуляризации неоднократно корректировали на основании данных ИУЗДС. При интраоперационной оценке сосудистого русла на бедре во всех наблюдениях регистрировали гемодинамически-значимый стеноз устья глубокой артерии бедра (ГАБ). Диаметр ГАБ (D) в зоне устья до реконструкции составлял ($0,21 \pm 0,015$) см, объемная скорость кровотока (Vvol) — ($0,054 \pm 0,023$) л/мин. Виды реконструктивных операций у больных представлены в *табл. 1*.

По данным контрольного ИУЗДС у больных основной группы достоверно увеличился диаметр ГАБ в зоне устья до ($0,45 \pm 0,013$) см, объемная скорость кровотока — (до $0,167 \pm 0,025$) л/мин (*табл. 2*).

У всех больных основной группы отмечено достоверное (на 87,5%) увеличение диаметра в зоне устья ГАБ и объемной скорости кровотока, улучшились гемодинамические показатели дистальной части ГАБ и артерии, огибающей бедренную кость. Удовлетвори-

Таблица 1. Реконструктивные операции, выполненные в группах наблюдения

Операция	Число наблюдений в группах			
	контрольной		основной	
	абс.	%	абс.	%
Аутовенозная пластика устья ГАБ	8	44,5	5	27,8
Пластика устья ГАБ заплатой из PTFE	1	5,6	2	11,1
Аутовенозная профундопластика до отхождения ветвей 1-го порядка	1	5,6	2	11,1
Аутоартериальная профундопластика до отхождения ветвей 1-го порядка	3	16,6	3	16,6
Протяженная аутовенозная профундопластика	3	16,6	1	5,6
Профундопластика по Weibel 1	—	—	3	16,6
Протезирование ГАБ с имплантацией артерии, огибающей бедренную кость	—	—	1	5,6
ЭАЭ из ОБА, ГАБ протяженная аутовенозная профундопластика	2	11,1	1	5,6

Примечание. ЭАЭ – эндартерэктомия; ОБА – общая бедренная артерия.

Таблица 2. Диаметр и объемная скорость кровотока в артериях по данным ИУЗДС до и после реконструкции

Показатель		Величина показателя ($\bar{x} \pm m$)			
		ОБА	устье ГАБ	дистальная часть ГАБ	огибающая артерия
D, см	До реконструкции	0,79±0,021	0,21±0,015	0,31±0,017	0,31±0,017
	После реконструкции	0,82±0,02	0,45±0,013*	0,43±0,016	0,33±0,017
	Прирост, %	+ 3,7	+ 87,5	+ 38,7	+ 6,5
Vvol, л/мин	До реконструкции	0,241±0,095	0,054±0,023	0,052±0,018	0,056±0,025
	После реконструкции	0,281±0,092	0,172±0,023*	0,159±0,049*	0,069±0,031
	Прирост, %	+ 16,7	+ 218,5	+ 205,8	+ 23,2

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до реконструктивной операции ($P < 0,05$).

тельным результатом операции считали при диаметре ГАБ в зоне устья после реконструкции 0,41 см, объемной скорости кровотока – 0,148 л/мин.

По данным ИФА, у всех больных основной группы через 3 мес после PRP-терапии и регулярных физических нагрузок выявлено повышение уровня VEGF, что частично коррелировало с выраженностью симптомов и результатами клинико-инструментальных исследований. В среднем содержание VEGF в основной группе до лечения составляло ($201,16 \pm 18,5$) пг/мл. Через 3 мес после регулярных физических нагрузок у всех пациентов содержание VEGF увеличилось в среднем до ($239,32 \pm 20,1$) пг/мл ($P < 0,05$). В контрольной группе уровень VEGF до лечения составил в среднем ($202,16 \pm 16,4$) пг/мл, через 3 мес – его повышение отмечено лишь у 5 пациентов, у остальных – показатель был на исходном уровне либо уменьшился. Увеличение концентрации в сыворотке VEGF у пациентов основной группы после терапии свидетельствовало об активации ангиогенеза, что ранее установлено в эксперименте [11]. Большое количество тромбоцитов вместе с факторами роста, доставленных в ишемизированные мышцы и область трофических изменений, выстраивают "остов" из би-

оактивных звеньев. Эта основа заполняется новыми коллагеновыми и эластиновыми волокнами, капиллярами и укрепляет межклеточный матрикс. Сопоставляя полученные данные ИФА с результатами эпителизации трофических дефектов, можно сделать вывод, что PRP-концентрат активизирует метаболизм и

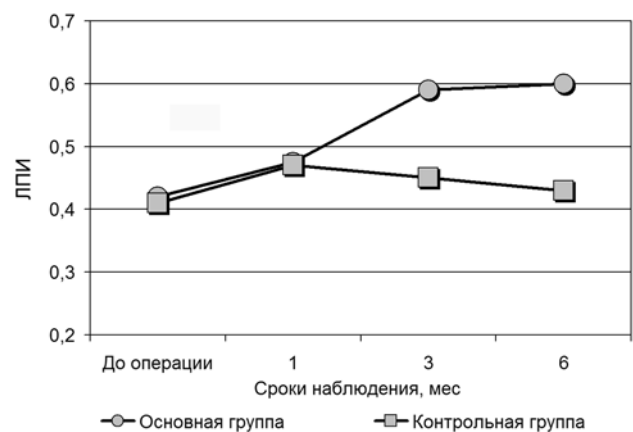


Рис. 1. Величина ЛПИ до и после лечения в группах наблюдения.

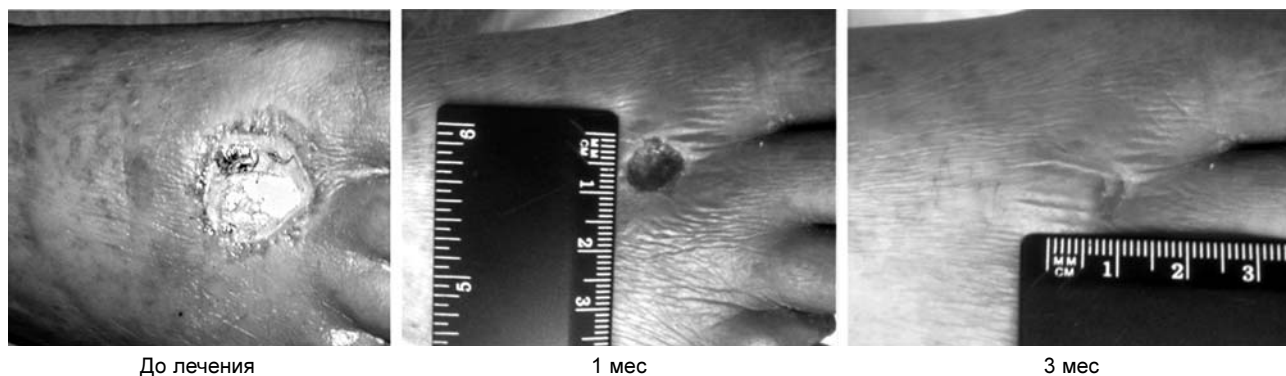


Рис. 2. Глубокая трофическая язва тыла стопы у пациента 65 лет при окклюзии бедренно-подколенно-берцового сегмента до и после профундопластики, PRP-терапии и регулярных физических нагрузок в сроки наблюдения 3 мес.

микроциркуляцию в мышечной ткани и клетках кожи, ускоряет регенерацию ткани.

Одним из самых мощных стимуляторов ангиогенеза является гипоксия, возникающая у пациентов при ПХ и преодолении максимального расстояния до появления боли. В условиях гипоксии происходит активация HIF 1 alpha рецепторов, которые стимулируют транскрипцию VEGF, что подтверждают результаты нашего исследования.

При анализе данных УЗДГ, через 1 мес после хирургического лечения в обеих группах увеличение ЛПИ отмечено у отдельных больных. Через 3 мес наблюдения достоверное увеличение ЛПИ зарегистрировано только у пациентов основной группы, что свидетельствовало об улучшении коллатерального кровообращения в НК. ЛПИ до операции составлял в среднем $0,42 \pm 0,09$, через 3 мес после нее — $0,59 \pm 0,08$ ($P < 0,05$) (рис. 1).

В результате проведения комплексного лечения у всех больных основной группы удалось сохранить НК, у 2 (11,1%) пациентов в связи с прогрессированием критической ишемии НК и распространением гангрены пальцев на тыл стопы, вторым этапом выполнена дистальная ампутация стопы, раны зажили вторичным натяжением, опорная функция НК сохранена. В контрольной группе у 3 (16,6%) больных выполнена ампутация НК на уровне бедра через 1–2 мес после первого хирургического вмешательства. У одного пациента при исходной ХИНК 3 степени через 2 мес наблюдения появились трофические изменения на стопе, усилилась боль в покое.

У 10 (55,8%) пациентов основной группы достигнуты хорошие результаты лечения, в контрольной группе — у 5 (27,8%). В период динамического наблюдения в основной группе не наблюдали анафилактической реакции, образования некротических дефектов или гнойно-воспалительных реакций в местах введения PRP-концентрата. У 4 пациентов основной группы при исходной ХИНК 3 степени через 3 мес после лечения устранен болевой синдром, дистанция

ходьбы до появления боли увеличилась до 100 — 150 м. У 6 (33,1%) пациентов при ХИНК 4 степени также отмечены положительные результаты лечения, трофические язвы частично зажили (рис. 2).

Таким образом, использование оптимизированных методик реваскуляризации ГАБ под контролем ИУЗДС, PRP-терапии и комплекса регулярных физических упражнений, направленных на укрепление мышц голени и бедра, позволило увеличить частоту положительных результатов с 55,6 до 88,9%, уменьшить частоту неудовлетворительных результатов лечения с 44,4 до 11,1%. После проведения PRP-терапии и комплекса регулярных физических упражнений содержание VEGF в сыворотке крови увеличилось на 15,6%, ЛПИ по данным УЗДГ — на 28,9%. Следовательно, PRP-концентрат является мощным клеточно-биологическим активатором фактора роста эндотелия сосудов и ангиогенеза. Применение предложенного комплекса физических упражнений, направленных на укрепление мышц голени и бедра, позволило увеличить дистанцию ходьбы до появления боли благодаря улучшению коллатерального кровообращения в НК. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности PRP-терапии в лечении пациентов по поводу ХИНК. Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению влияния PRP-терапии и регулярных физических нагрузок на течение ХИНК у больных при поражении периферических артерий, а также оценке отдаленных результатов лечения.

Выводы

1. Проведение PRP-терапии и комплекса регулярных физических упражнений позволило увеличить частоту положительных результатов лечения пациентов по поводу дистальных форм артериальной окклюзии с 55,6 до 88,9%.

2. Применение PRP-терапии и комплекса регулярных физических нагрузок способствовало увеличению содержания VEGF в сыворотке крови — на

15,6%, ЛПИ — на 28,9% у пациентов при окклюзии артерий бедренно—подколенно—берцового сегмента.

3. PRP—концентрат является мощным клеточно—биологическим активатором фактора роста эндотелия сосудов, улучшает метаболизм и микроциркуляцию в мышечной ткани и клетках кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Inter—society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) / L. Norgren, W. R. Hiatt, J. A. Dormandy [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2007. — Vol. 33. — P. 1 — 75.
2. Exercise therapy or angioplasty. A summation analysis / J. Chong, R. M. Gollode, P. Greenhalgh, A. H. Davies // *Ibid.* — 2000. — Vol. 20. — P. 4 — 12.
3. Смержевський В. Й. Хірургічне лікування поєднаних атеросклеротичних уражень магістральних артерій нижніх кінцівок та серця: автореф. дис. ... д—ра мед. наук / В. Й. Смержевський. — К., 2002. — 26 с.
4. Гореньков В. И. Оптимизация хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. И. Гореньков. — Архангельск, 2006. — 24 с.
5. The definition of critical ischaemia of a limb. Working party of the intern, vascul. simp / P. R. F. Bell, D. Charleworth, R. G. De Palma, H. Eastcott // *Br. J. Surg.* — 1982. — Vol. 69, N 2. — P. 2.
6. McCann A.B. Treatment strategies for peripheral artery disease / A. B. McCann, M. R. Jaff // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2009. — Vol. 10, N 10. — P. 1571 — 1586.
7. Chapter IV: Treatment of critical limb ischaemia / C. Setacci, G. de Donato, M. Teraa [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2011. — Vol. 42, N 2. — P. 43 — 59.
8. Губка В. А. Выбор метода реконструкции бедренно—глубокобедренного сегмента артерий нижних конечностей по данным интраоперационной доплерографии / В. А. Губка, А. Н. Волошин // *Патологія.* — 2010. — Т. 7, № 3. — С. 13 — 16.
9. Гавриленко А. В. Современные возможности и перспективы хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей / С. И. Скрылев, Е. А. Кузубова // *Ангиология и сосуд. хирургия.* — 2002. — № 4. — С. 80 — 86.
10. Нікульніков П. І. Хірургічне лікування хворих з оклюзійно—стенотичним ураженням артерій нижніх кінцівок атеросклеротичного генезу з незадовільним станом шляхів відтоку / П. І. Нікульніков, А. М. Бицай, Г. Г. Влайков // *Клін. хірургія.* — 2005. — № 4 — 5. — С. 58.
11. Iba O. Angiogenesis is by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs / O. Iba // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 2019 — 2025.

