

КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ АГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ КАК ПРОФИЛАКТИКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

В. Ю. Субботин

Резюме. Исследовать возможности коррекции нарушений агрегационной активности тромбоцитов у больных сахарным диабетом, как профилактика критической ишемии на фоне стеноокклюзионного поражения артерий нижних конечностей, с помощью комплексной терапии с применением препарата «Плестазол» и немедикаментозной коррекции. Установлено, что исследуемый комплекс лечения у данной категории больных в течение 4 мес. применения нормализует агрегационную активность тромбоцитов и значительно уменьшает тяжесть ишемии при диабетической ангиопатии нижних конечностей. Достигнутые результаты сохранялись в течение 6 мес. после проведения лечения.

Ключевые слова: сосудистая стенка, сахарный диабет, препарат «Плестазол», критическая ишемия.

Актуальность проблемы. Заболевание периферических артерий часто является проявлением системного атеросклероза. Распространенность облитерирующего поражения периферических артерий (ОППА) у пациентов старших возрастных групп, по данным отдельных эпидемиологических исследований, колеблется в достаточно широких пределах, составляя в среднем около 12 %. Первым симптомом, на который обычно обращает внимание каждый второй пациент, является перемежающаяся хромота, ограничивающая расстояние и скорость безболезненной ходьбы. По состоянию на 2011 г. более 4 млн человек в США страдало перемежающейся хромотой. Распространенность перемежающейся хромоты у людей старше 50 лет приближается к 18 %. По данным Американской диабетической ассоциации (ADA), 15,7 млн человек, или 5,9 % населения, в США страдают сахарным диабетом (СД), в том числе около 10 % из них старше 70 лет.

При СД поражение артерий имеет тенденцию к поражению более дистальных артериальных сегментов и болезнь протекает более тяжело за счет отсутствия капиллярного обходного кровотока, что чаще заканчивается гангреной и ампутацией. Смертность среди пациентов с тяжелой ишемией нижних конечностей достигает 25 % в год. При СД комбинация этих факторов, системность атеросклеротических поражений в сочетании с высоким риском тромбоэмболи-

ческих нарушений служат основанием для проведения вторичной профилактики атеротромботических осложнений, включая назначение антитромбоцитарных средств.

К сожалению, вторичная профилактика при ОППА, в частности антитромбоцитарная терапия, проводится значительно реже, чем после вмешательств по поводу коронарной болезни сердца, хотя в данном случае ее необходимость не менее важна.

Обычно перемежающаяся хромота развивается достаточно медленно. Ее тяжелая форма с выраженной ишемией нижних конечностей (выраженные боли в покое, трофические язвы, гангрена) встречается всего в 5–10 % случаев, но ассоциируется с очень высоким риском потери конечности. Установлено, что в течение 5 лет с момента постановки диагноза ампутация производится у около 5 % больных. Принято считать, что повышение риска тромбоэмболических осложнений напрямую связано с нарушением функции тромбоцитов и повышением адгезии сосудистой стенки поврежденно-го ангиопатией эндотелия. Применение дезагрегантов у такого контингента пациентов патогенетически обосновано. В ходе исследований используемый препарат «Плестазол» обратимо угнетает агрегацию тромбоцитов, препятствует формированию пристеночных тромбов и ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, обладает сосудорасширяющим и противовоспалительным действием.

Цель работы – оценить возможности коррекции нарушений агрегационной активности тромбоцитов у больных СД, имеющих проявления ангиопатии сосудов нижних конечностей, с помощью комплекса препаратов и немедикаментозных средств лечения.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 24 пациента СД 2-го типа в стадии субкомпенсации – 9 мужчин и 15 женщин среднего возраста ($48,4 \pm 1,8$ лет). Компенсация СД достигнута пероральными сахароснижающими препаратами и не нуждалась в коррекции в ходе лечения. Взятые под наблюдение пациенты прошли первичное обследование в стационаре во время лечения окклюзионных поражений сосудов нижних конечностей. У больных отмечалась АГ, дислипидемия, алиментарное ожирение (индекс массы тела – более 30). Контрольная группа состояла из 26 диспансерных пациентов с СД без клиники ангиопатии нижних конечностей аналогичного возраста. Взятие крови производилось натощак. Определяли содержание общего холестерина (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ), общие липиды. Холестерин ЛПНП рассчитывали по W. Friedwaldetal, холестерин ЛПОНП – по формуле (содержание ТГ/2,2). Результаты оценивали по критериям атерогенности сывотки, рекомендованным Национальной программой США по холестерину для взрослых лиц. Подсчет количества тромбоцитов в капиллярной крови производился гематологическим анализатором ABS MICROS 60 OT. Агрегационная способность тромбоцитов исследовалась показателями количества тромбоцитов (PLT), среднего объема (MPV), тромбокрита (PCT), ширины распределения тромбоцитов по объему (PDW). Оценку выраженности ОППА определяли по лодыжечно-плечевому индексу (ЛПИ) систолического артериального давления (САД). Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием t-критерия Стьюдента. Пациенты получали индивидуально составленный курс ЛФК под наблюдением инструктора по принципу минимально болевого расстояния ходьбы и получали плестазол по 100 мг 2 раза в день в течение 2–3 мес.

Результаты исследования и их обсуждение. При наблюдении за больными в течение 6 мес. побочных эффектов терапии не выявлено. Исходные цифры артериального давления (АД) у пациентов составляли: систолическое – $157,3 \pm 1,6$ мм рт. ст., диастолическое – $98,7 \pm 1,2$ мм рт. ст. Через 10 дней артериальное давление стабилизировалось на уровне: систолическое – $127,4 \pm 0,2$ мм рт. ст., диастолическое – $88,4 \pm 0,4$ мм рт. ст., сохраняясь на данном уровне до конца наблюдения. У большинства пациентов (18) выявлена гиперлипидемия (общие липиды – $7,59 \pm 0,07$ г/л, ОХС и ТГ $6,1 \pm 0,02$ ммоль/л и $2,38 \pm 0,04$ ммоль/л, соответственно, коэффициент атерогенности плазмы составлял $3,52 \pm 0,07$). Наблюдалось нарушение показателей функции тромбоцитов (PLT – $356 \pm 12,7$ тыс./мкл (норма 150–390 тыс./мкл)), PCT $0,322 \pm 0,04$ % (норма 0,1–0,5 %) и PDW $10,8 \pm 1,24$ % (норма 10–18 %), MPV 12,4 фл. при норме до 10, «зигзаг» тромбоцитогистограммы. Через 2 нед. наблюдалась положительная динамика показателей липидного спектра и нормализовались показатели тромбоцитарного ряда, а продолжение терапии привело к их нормализации через 2–4 мес. с сохранением достигнутых результатов до конца наблюдения. После лечения цилостазолом у всех больных отмечены увеличение дистанции безболевой ходьбы в среднем на 75 % ($33–82$ %, $p < 0,01–0,001$), заживление язв пальцев стоп (3 пациента), исчезновение болей при ходьбе до 500 м (ишемия II ст. по Фонтейну-Покровскому). Субъективно 9 больных отметили значительное улучшение состояния, 2 – удовлетворительное, 2 – незначительное улучшение. Не отметили заметного положительного эффекта 2 пациента с выраженной сопутствующей патологией. По данным ультразвуковой диагностики (УЗДГ) артерий нижних конечностей, отмечено увеличение линейной скорости кровотока по подвздошной артерии в среднем на 7 %, по бедренной артерии – на 12 %, по подколенной артерии – на 23 %, по задней берцовой артерии и артерии тыла стопы – на 10 %. Увеличение систолической линейной скорости кровотока не выявлено у 8 пациентов. Незначительное повышение уровня ЛПИ (12 %, $p < 0,01–0,001$). Стоит отметить, что в контрольной группе по-

сле проведения ЛФК без приема препаратов двигательные характеристики не изменились.

Обменные нарушения при СД носят сложный характер, сопровождаясь нарушением функции тромбоцита. Изменения липидного спектра крови и активация ПОЛ вызывают ослабление антиагрегационной активности стенки сосудов, приводя к повышению агрегации тромбоцитов. Нарушение формирования простаглицлиновых антиагрегантных комплексов на фоне ишемии сосудистой стенки свидетельствует о достоверном ослаблении ее антиагрегационной активности в условиях сниженного кровотока, приводя к увеличению риска тромбообразования. Применение у включенных в исследование больных оцениваемого комплекса лечения, включающего в себя дезагрегант «Плестазол», гипокалорийную диету и дозированную физическую нагрузку, привело к нормализации АД и липидного обмена крови, что приблизило к норме функцию сосудистого эндотелия, обеспечив тем самым уменьшение проагрегантных и усиление антиагрегантных влияний с его стороны на тромбоциты. Уменьшение адгезивной способности тромбоцитов во многом обуславливается понижением синтеза фактора Виллебранда в стенке сосуда на фоне проведенного лечения. Отсутствие симптомов прогрессирования ишемии, увеличение расстояния безболевого ходьбы и отсутствие нарушений со стороны сердечно-легочной системы свидетельствуют об улучшении реологических свойств крови, в том числе за счет стабилизации тромбоцита и снижения воспалительных явлений сосудистой стенки, связанных

с выработкой простаглицлинов и стабилизации обмена арахидоновой кислоты. Незначительность повышения ЛПИ при увеличении скоростных характеристик кровотока свидетельствует об органическом поражении по сотовому типу стенок периферических артерий при СД, увеличивая кровоток при незначительном расширении стенки неизменной части артерии.

Выводы

1. Применение лечебного комплекса, включающего препарат «Плестазол», гипокалорийную диету и дозированные физические нагрузки у больных СД, осложненным периферическими сосудистыми нарушениями в виде ангиопатии, в течение 2 мес. значительно улучшает периферическое кровообращение.

2. Достигнутые к 4-м мес. результаты примененного в работе лечения способны сохраняться в течение всего срока функционирования тромбоцита, постепенно снижая свою активность к 6-ти мес. при отсутствии повторных курсов ангиопротекторной дезагрегантной терапии.

3. Ввиду отсутствия прогрессирования ишемии можно говорить о профилактике нарушения функции конечности и улучшения качества жизни пациента (потеря конечности, ограниченная подвижность, стопа Шарко).

4. Плестазол во всех исследованиях благоприятно влиял на функциональное состояние больных и повышал качество их жизни. Обнаружен эффект снижения сывороточного уровня триглицеридов и повышения концентрации холестерина высокой плотности при СД.

Список использованных источников

1. Алмазов В. А., Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром / В. А. Алмазов, Я. В. Благосклонная, Е. В. Шляхто, Е. И. Красильникова. – СПб.: Изд-во СПб. ГМУ, 1999. – 203 с.
2. Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю., Дедов И. И. Синдром диабетической стопы / М. Б. Анциферов, Г. Р. Галстян, А. Ю. Токмакова, И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2001. – № 2. – С. 123–132.
3. Балуда В. П., Лукьянова Т. И., Балуда М. В. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов человека / В. П. Балуда, Т. И. Лукьянова, М. В. Балуда // Лабораторное дело. – 1983. – № 6. – С. 17–20.
4. Громнацкий Н. И., Медведев И. Н. Фармакологическая и немедикаментозная коррекция метаболического синдрома при некоторых состояниях в клинике внутренних болезней / Н. И. Громнацкий, И. Н. Медведев. – М., 2004. – 290 с.
5. Международное соглашение по диабетической стопе / Подготовлено Рабочей группой по диабетической стопе. – Амстердам, 1999.

6. Assmann G., Cullen P., Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM), results of followup at 8 years / G. Assmann, P. Cullen, H. Schulte // *European Heart Journal*, 1998. – Vol. 19. – P. 3–11.
7. Banker J., Pfeifer M., Ed. *The Diabetic Foot*, 6th edition / J. Banker, M. Pfeifer. – Mosby, 2001.
8. Fridwald W. T., Levy R. J., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W. T. Fridwald, R. J. Levy, D. S. Fredrickson // *Clinical Chem*, 1972. – Vol. 18. – P. 499–502.
9. Pyorala K., De Backer G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendation of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension / K. Pyorala, G. De Backer, J. Graham // *European Heart Journal*. – 1994. – Vol. 15. – P. 1300–1331.
10. Report of the National Cholesterol Education program: expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults // *Arch Intern. Med.*, 1988. – Vol. 148. – P. 36–69. [Stiegler H., Diehtn C., Grom E. et al. / Placebokontrollierte, doppelblinde Studie zur Wirksamkeit von i.v. Prostaglandin E1 bei Diabetikern mit AVK im Stadium IV / *VASA*, 1992, vol. 35 (suppl.).

КОМПЛЕКСНА КОРЕКЦІЯ АГРЕГАЦІЙНОЇ АКТИВНОСТІ ТРОМБОЦИТІВ ЯК ПРОФІЛАКТИКА ПРОГРЕСУВАННЯ КРИТИЧНОЇ ІШЕМІЇ У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

В. Ю. Суботін

***Резюме.** Дослідити можливості корекції порушень агрегаційної активності тромбоцитів у хворих на цукровий діабет, як профілактика критичної ішемії на фоні стенооклюзійного ураження артерій нижніх кінцівок, за допомогою комплексної терапії із застосуванням препарату «Плестазол» та немедикаментозної корекції. Встановлено, що досліджуваний комплекс лікування у даній категорії хворих протягом 4 міс. застосування нормалізує агрегаційну активність тромбоцитів і значно зменшує тяжкість ішемії при діабетичній ангіопатії нижніх кінцівок. Досягнуті результати зберігалися протягом 6 міс. після проведення лікування.*

***Ключові слова:** судинна стінка, цукровий діабет, препарат «Плестазол», критична ішемія.*

COMPLEX CORRECTION OF PLATELET AGGREGATION ACTIVITY AS THE PREVENTION OF CRITICAL ISCHEMIA PROGRESSION IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT

V. Subotin

***Summary.** The article deals with the investigation of the possibility of correction the platelet aggregation activity abnormalities in patients with diabetes as prevention of critical ischemia in the setting of steno-occlusive arterial disease of lower extremities with the help of complex therapy using «Plestazol» and non-medical correction. It has been established that the investigated treatment complex normalizes platelet aggregation activity in the given patients` category for 4 months, and also significantly reduces the severity of ischemia in diabetic angiopathy of lower extremities. The results achieved were maintained for 6 months after the treatment.*

***Keywords:** vessel wall, diabetes mellitus, «Plestazol», critical ischemia.*