

На правах рукописи

АНИСИМОВ АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С
ХРОНИЧЕСКИМИ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
(Клинико-экспериментальное исследование)**

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Уфа – 2011

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и Федеральном государственном учреждении «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Капустин Борис Борисович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Плечев Владимир Вячеславович

доктор медицинских наук, профессор

Овчинников Вадим Александрович

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е. А. Вагнера Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится «___» _____ 2011 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 450000 г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Автореферат разослан «___» _____ 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

С.В. Федоров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) занимают одно из первых мест в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и хирургическом лечении заболеваний периферических сосудов количество ампутаций среди пациентов в течении 5-летнего периода наблюдения превышает 50%, с летальностью в этой группе до 70% (Плечев В.В., 2006; Полежаев В. В., 2008; Bavani J., 2005). Среди всех ХОЗАНК более 40% составляют периферические формы поражения магистральных сосудов. Трудности в диагностике и лечении поражений периферического артериального русла у 60-80% больных приводит к развитию критической ишемии нижних конечностей, с последующей деструкцией тканей дистальных отделов нижних конечностей и выполнению высоких ампутаций (Савельев В.С., 2002; Абалмасов К. Г., 2005; Овчинников В.А., 2005; 2008; Шестаков А.И., 2008; Аникин А.И., 2009; Klevsgard R., 2002).

В настоящее время наиболее распространенными методами диагностики ХОЗАНК считаются: ангиография, магнитно-резонансная и томографическая ангиография, ультразвуковая доплерография и ангиосканирование (Покровский А.В., 2004; Кузьмин В.В., 2008; Huang P.P., 2004).

Представляя несомненную диагностическую ценность, проведение вышеуказанных исследований требует присутствия высококвалифицированного персонала и значительных материальных затрат. В тоже время отсутствие количественной характеристики дистального кровотока, а также возможное развитие тяжелых осложнений снижают значение подобных методов. В этой связи остается актуальной разработка новых методов диагностики нарушений локальной гемодинамики (Гавриленко А.В., 2004; 2005; Ступин В.И., 2008; Willmann J.K., 2003).

По современным представлениям выбор хирургической тактики зависит от технической возможности выполнения прямой реваскуляризации (шунтирующие операции, артериализация венозного кровотока, хирургические и эндо-

Цель исследования

Улучшение результатов комплексного лечения больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей путем оптимизации диагностической программы и лечебной тактики.

Задачи исследования:

1. На основании данных фотопульсографии артерий нижних конечностей в норме и у пациентов с ХОЗАНК разработать способ диагностики состояния регионарного кровотока нижних конечностей и проанализировать возможность его клинического применения в сравнении с традиционными методами диагностики хронической артериальной недостаточности.

2. Проанализировать в эксперименте на лабораторных животных и клинике морфологические изменения в мягких тканях нижних конечностей при различных способах применения реваскуляризирующей технологии Аллоплант «стимулятор васкулогенеза».

3. На основании новых фотопульсографических параметров и экспериментально-клинических морфологических данных неоангиогенеза разработать комплексную программу диагностики и лечения пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.

4. В сравнительном аспекте изучить непосредственные и отдаленные результаты комплексного хирургического лечения больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.

Научная новизна работы

Впервые разработан метод диагностики уровня и степени нарушений кровотока при хронических облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей. Используются новые количественные показатели оценки периферической гемодинамики в условиях хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. Представлен анализ взаимосвязи данных фотопульсографии артерий нижних конечностей и морфологических особенностей адапционно-приспособительного характера сосудистой архитектоники при хрони-

ческих облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей. Экспериментальными и клиническими данными установлены сроки и характер неоангиогенеза при различных способах применения регенеративной технологии Аллоплант «стимулятор васкулогенеза». Уточнены показания и обоснована эффективность технологии применения аллогенных биоматериалов с ангиоиндуктивными свойствами у больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.

Практическая ценность работы

Применение метода фотопульсографии артерий нижних конечностей позволяет проводить диагностику уровня и степени нарушений кровотока при ХОЗАНК, метод доступен для применения в любых условиях у всех категорий больных, не требует применения специализированной аппаратуры и условий и может быть рекомендован для широкого применения в учреждениях общехирургического профиля.

На основании полученных данных о состоянии регионарного кровотока разработана оптимальная схема технологии применения аллогенных биоматериалов с ангиоиндуктивными свойствами в комплексном лечении больных с ХОЗАНК.

Уточнены показания и технологии применения аллогенных биоматериалов с ангиоиндуктивными свойствами у больных с ХОЗАНК.

Внедрение разработанных рекомендаций позволяет проводить диагностику гемодинамических нарушений у больных с ХОЗАНК и определять эффективность лечебного процесса.

Оптимизирует комплексное лечение снижая вероятность, количество и уровень ампутаций, частично восстанавливая функции конечностей, сохраняя эффект в течении одного года.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Фотопульсография артерий нижних конечностей позволяет проводить диагностику уровня и степени нарушения регионарного кровотока нижних конечностей.

2. Реваскуляризирующая трансплантация биоматериала серии Аллоплант «стимулятор васкулогенеза» в точки с определяемым при фотопульсографии артерий нижних конечностей сегментарным и пульсовым (коллатеральным) кровотоком вызывает направленный неоангиогенез тканей в области введения.

Внедрение в практику

Результаты исследований внедрены в лечебный процесс хирургических отделений МУЗ 2ГКБ г.Ижевска. Основные положения диссертации используются в учебном процессе на кафедре госпитальной хирургии ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Росздрава».

Апробация работы

Основные положения работы доложены на 1 Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактики ампутаций нижних конечностей по поводу самопроизвольной гангрены при тяжелых стадиях окклюзионных поражений артерий конечностей в РФ» (Рязань, 2005 г.); пленуме Проблемной комиссии «Неотложная хирургия» (Курск, 2007 г.); заседании Ассоциации хирургов Удмуртской республики в 2008 г; международной научно-практической конференции «Высокие технологии в медицине» (Н. Новгород, 2008 г.); Всероссийской научной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (Саратов, 2008 г.); Втором съезде хирургов южного федерального округа (Пятигорск, 2009г); XVIII Российском симпозиуме с международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (Ижевск, 2009 г.).

Публикации.

По материалам диссертационной работы опубликовано 7 научных работ, из них 3 статьи в журналах рецензируемых ВАК.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка

литературы. Список литературы включает 215 работ отечественных и 89 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 41 рисунками.

Содержание работы

Материал и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой клинико-экспериментальное исследование. Разработаны критерии оценки ФПГ артерий нижних конечностей, как нового способа диагностики нарушений сегментарного кровотока. Возможность интра- и экстравазального применения биоматериалов в лечении больных с ХОЗАНК изучена в эксперименте.

Фотопульсография в диагностике нарушений кровотока нижних конечностей

ФПГ артерий нижних конечностей основана на регистрации изменений пульсовых уровней оптической плотности, обусловленных пульсовым кровотоком в исследуемой области (прототипом является метод интраоперационной пульсомоторографии по З.М. Сигалу). Данные в виде амплитуды пульсовых осцилляций (АПО, в мм) в проекции основных магистральных сосудов нижних конечностей регистрировали с помощью прибора состоящего из датчика (источник инфракрасного излучения и фотодиод) и самописца.

В исследовании приняли участие 60 волонтеров без хронической артериальной недостаточности (ХАН), и 70 пациентов специализированного отделения с различными стадиями ХАН.

Экспериментальные исследования

В эксперименте изучалось влияние биоматериала Аллоплант на стенку бедренной артерии и окружающее периваскулярное тканевое ложе.

В работе использовался Аллоплант двух видов: «стимулятор ангиогенеза» и «стимулятор регенерации». Биоматериалы готовились в тканевом банке ВЦПГХ в соответствии с требованиями ТУ42-2-537-2002.

Исследования проводились на 60 лабораторных беспородных крысах примерно одного возраста и массы. По типу вводимого биоматериала животные сформированы в основную группу (с введением Аллопланта «стимулятор

васкулогенеза») и группу сравнения (с введением Аллопланта «стимулятор регенерации»). В качестве контроля использовали морфологический материал интактных животных (30 особей).

Аллоплант в количестве 50 мг разводили в 10 мл физиологического раствора и вводили интравазально в бедренную артерию и паравазально в мягкие ткани бедра до 0,1 мл.

Динамику структурных изменений изучали на 15, 30 сутки эксперимента. Животных выводили из опыта путем передозировки эфирного наркоза. Для гистологических исследований производился забор участка бедренной артерии с окружающими тканями и последующей фиксацией в 10% растворе нейтрального формалина. Серийные гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, а также по методу Ван-Гизона. На гистологических препаратах производился подсчет суммарной площади просвета сформированных капилляров (СППСК) в трансплантате и тканевом ложе на единицу площади (27,8 тысяч кв. мкм), как в стенке бедренной артерии, так и в окружающих тканях.

Диспергированный биоматериал Аллоплант (ДБМА) - продукт физико-химической обработки и лиофилизации. Дисперсность измельченных частиц биоматериала составляет 45-120 мкм. Состоит из 82% белка, 74,6% которого составляет коллаген, а 6,2% - неколлагеновые белки. Суммарное количество протеогликанов и гликозаминогликанов составляет 3,46%. В составе протеогликанов преобладают гепаран - сульфат и хондроитинсульфат (0,59% и 0,44% соответственно). Отличием аллотрансплантата «стимулятор регенерации» от аллотрансплантата «стимулятор васкулогенеза» является относительно меньшее содержание гепаран-сульфата и большее содержание коллагена.

Биологическое влияние ДБМА обусловлено действием протеогликанов, структурных гликопротеинов, и гликозаминогликанов (большую часть которых составляет гепаран-сульфат), высвобождающихся при резорбции Аллопланта макрофагами, а также регуляторной ролью цитокинов, секретируемых активированными макрофагами и фибробластами.

Характеристика клинического материала

Клинический материал составляет 218 пациентов с ХОЗАНК, в возрасте от 40 до 80 лет с давностью заболевания от 2 до 10 и более лет. Все пациенты находились на стационарном лечении на клинических базах кафедры госпитальной хирургии (включая сосудистое отделение) ГОУ ВПО ИГМА Росздрава. Критерии включения: все стадии ХАН вне зависимости от сохранения магистрального кровотока; больные ХОЗАНК вне зависимости от прямых открытых и/или эндоваскулярных реваскуляризирующих операций, а также пациенты после непрямых реваскуляризирующих операций. Критерии исключения: отказ больного от продолжения лечения; отсутствие условий для проведения реконструктивных вмешательств (отсутствие воспринимающего русла); субкомпенсация и декомпенсация соматического состояния; онкологические и специфические заболевания. Из общей совокупности больных с ХОЗАНК были сформированы две группы (основная и сравнения). В основную группу вошли 68 пациентов. Больным этой группы выполнялась реваскуляризирующая трансплантация диспергированного биоматериала серии Аллоплант (РТДБМА). Группу сравнения составили 150 пациентов, которым проводилась стандартная консервативная терапия. Все пациенты ранее консультированы ангиохирургом, с отказом в реконструктивных операциях в виду отсутствия воспринимающего русла.

Группы были уравновешены по основным критериям: полу ($\chi^2=1,45$, $n'=1$, $p>0,05$), возрасту ($\chi^2=1,57$, $n'=9$, $p>0,05$), стадии ХАН ($\chi^2=2,13$, $n'=4$, $p>0,05$).

В оценке стадии ХАН использована клиническая классификация Фонтена-Покровского (1979). Сравнительная характеристика пациентов в группах исследования представлена в таблице 1

Сравнительная характеристика больных с ХОЗАНК

Характеризуемые признаки	Основная группа (n=68)	Группа сравнения (n=150)
Пол		
мужской	61(89,7%)	142(94,7%)
женский	7(10,3%)	8(5,3%)
Возраст		
40-49 лет	30 (44,1%)	61 (40,7%)
50-59 лет	23 (33,8%)	47 (31,3%)
60-69 лет	7 (10,3%)	14 (9,3%)
70-80 лет	8 (11,8%)	28 (18,7%)
Стадии ишемии		
II А	4 (5,9%)	11 (7,3%)
II Б	6 (8,8%)	12 (8,0%)
III	10 (14,7%)	37 (24,7%)
IV	48 (70,6%)	90 (60,0%)

Из общей совокупности пациентов преобладали мужчины 161 (73,8%) трудоспособного возраста. Значительная часть больных (85,2% основная группа и 84,6% группа сравнения) поступили с критической и необратимой ишемией нижних конечностей (3-4стадии) и направлением на оперативное лечение (высокая ампутация нижней конечности). Среди общего числа пациентов 209 (95,8%) в качестве сопутствующего заболевания имели гипертоническую болезнь, 130 (59,6%) сердечную патологию (ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, нарушение ритма), 42 (19,2%) сахарный диабет. При этом сочетанием 2 и более сопутствующих заболеваний страдало большинство пациентов.

Методы обследования больных с ХОЗАНК

Клиническое обследование пациентов в группах сравнения включало общеклинические и инструментальные методы исследования. При необходимости проводилась консультация узких специалистов.

Регионарную гемодинамику в группах оценивали в течение всего периода наблюдения (6 мес.). Из инвазивных методов использовали радиоизотопную ангиографию с определением времени поступления радиофармпрепарата ($^{99\text{Tc}}$ -пертехнетат) в дистальные отделы пораженной конечности, исследова-

ние микроциркуляции осуществляли по клиренсу радиофармпрепарата, введенного в икроножную мышцу с регистрацией периода его полувыведения ($T_{1/2}$) в секундах.

Неинвазивные методы включали реовазографию нижних конечностей с определением реографического индекса, а также ультразвуковую доплерографию с расчетом лодыжечно-плечевого индекса.

Для оценки морфологических результатов использовали серийные гистологические срезы с окраской гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону. На гистологических препаратах проводили подсчет СППСК на единицу площади (27,8 тысяч кв. мкм). Морфологический анализ выполнен с использованием аппаратного комплекса, включающего исследовательский микроскоп МП-300, цифрового фотоаппарата Nikon CoolPix – 4500 через оптико-механический адаптер АМФЦ11-01 и персональный компьютер.

После сбора, проверки, группировки и сводки материала проведена его статистическая обработка материала с помощью современных компьютерных средств и применением альтернативного, вариационного, корреляционного анализа (Реброва О.Ю., 2002). Математический аппарат включал традиционные методики: вычисление относительных (P) и средних величин (M) с определением их ошибок ($\pm m$), медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q_1 - Q_3$). Оценка достоверности различий показателей и средних проводилась с использованием как параметрических (критерий Стьюдента t), так и непараметрических критериев. При сравнении качественных признаков использовался критерий χ^2 для четырехпольных таблиц с поправкой Йейтса на непрерывность. При этом нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Обсуждение результатов фотопульсографии артерий нижних конечностей

Анализ полученных параметров АПО (в мм) в точках исследования на разноименных конечностях в группе сравнения (волонтеры без ХАН) показал отсутствие достоверных различий между ними ($p > 0,05$) при сохранении досто-

верных отличий между проксимальными и дистальными сегментами ($p < 0,001$) и позволил вывести единое значение для каждой точки наблюдения, принятое нами в качестве нормы.

Оценка АПО в основной группе (пациенты с ХОЗАНК) в точках исследования выявило достоверность различий ($p < 0,001$) между нормой и стадиями ишемического процесса, в том числе и 1 стадией ХАН (табл. 2).

Таблица 2

Результаты ФПГ артерий нижних конечностей, $M \pm m$

Показатель	Среднее значение АПО (мм) по стадиям ХАН				
	Волонтеры без ХАН (n=60)	1 ст.* (n=10)	2 ст. (n=10)	3 ст. (n=20)	4 ст. (n=30)
Общая бедренная артерия	5,90±0,61	1,86±1,01	1,65±0,09	0,96±0,03	0,39±0,03
Подколенная артерия	3,13±0,17	1,04±0,01	0,90±0,02	0,50±0,06	0,21±0,01
Заднебольшеберцовая артерия	6,42±0,66	1,24±0,04	0,87±0,06	0,81±0,03	1,53±0,01
Артерия тыла стопы	4,48±0,27	2,38±0,04	1,19±0,09	0,86±0,03	1,36±0,07
Артерия I пальца стопы	4,53±0,55	0,85±0,02	0,39±0,04	0,99±0,15	2,78±0,32
Артерия V пальца стопы	4,0±0,2	1,62±0,17	0,96±0,04	0,82±0,06	2,40±0,17
Дугообразная артерия стопы	3,65±0,2	0,71±0,07	0,69±0,03	0,59±0,02	1,40±0,04

Примечание: *- достоверность ($p < 0,001$) различий между нормой и стадиями ХАН.

Достоверность различий АПО наблюдается и при сравнении стадий ХАН ($p < 0,001$), в тоже время различия в параметрах АПО среди пациентов с 2 стадией ХАН (2А и 2Б) были незначимы ($p > 0,05$), что позволило объединить показатели. В группе пациентов с 4 стадией ХАН выявлено значительное увеличение АПО над дистальными отделами магистрального кровотока нижних конечностей, начиная с заднебольшеберцовой артерии, причем величина признака в ряде случаев перекрывает его значение у больных с 1 стадией ХАН. Данный феномен мы связываем с наличием артериовенозного шунтирования и мозаичностью ишемических процессов на уровне нижней трети голени и стопы.

Полученные результаты в исследуемых группах позволяют оценить показатели сегментарной гемодинамики. В тоже время, разброс значений АПО в основной группе (между стадиями и внутри стадий ХАН) мы оцениваем, как ре-

зультат неоднородности развития ишемических процессов в сегментах нижних конечностей. Перспективным для оценки коллатерального кровообращения в пораженной конечности представляется исследование локального кровотока по предложенной методике, вне зоны магистральных сосудов. Активность коллатерального кровообращения определяли по наличию пульсового кровотока в различных точках с периферических отделов заинтересованного сегмента.

Таким образом, фотопульсография может быть использована для выявления больных с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей.

Обсуждение результатов эксперимента

В эксперименте изучены изменения в стенке магистральной артерии и паравазальных тканях возникающие при интра-и экстравазальном введении ДБМА в 2х сериях. В основной группе использовался Аллоплант «стимулятор васкулогенеза», в группе сравнения Аллоплант «стимулятор регенерации».

При интравазальном введении биоматериалов Аллоплант на 15 сутки в аллотрансплантате основной группы и группы сравнения активизируются процессы васкулогенеза. В области фиксации трансплантата к эндотелию определяется макрофагальная и фибропластическая инфильтрация. Стенка бедренной артерии умеренно отечна без признаков тромбоваскулита. В этот же период начинается дифференцирование звеньев микроциркуляторного русла. СППСК сформированных капилляров групп наблюдения в трансплантате ($220,2 \pm 2,6$ $\mu\text{м}^2$; $158,2 \pm 5,2$ $\mu\text{м}^2$) и тканевом ложе ($208,4 \pm 5,2$ $\mu\text{м}^2$; $143,7 \pm 4,6$ $\mu\text{м}^2$) достоверно превышает СППСК стенки бедренной артерии интактного животного составляет ($134,8 \pm 5,3$ $\mu\text{м}^2$) ($p \leq 0,001$).

Результаты анализа полученных данных представлены в таблице 3.

Таблица 3

Васкулогенез стенки бедренной артерии на 15 суток (n=60), M±m

Показатель	«стимулятор васкулогенеза» (n=30)	«стимулятор регенерации» (n=30)	t	p
СППСК (вмкм ²) в трансплантате	220,2±2,6 мкм ²	158,2±5,2 мкм ²	10,67	p≤0,001
СППСК(вмкм ²) в тканевом ложе	208,4±5,2 мкм ²	143,7±4,6 мкм ²	9,32	p≤0,001

К 30 суткам эксперимента в области трансплантата незначительная макрофагальная реакция с выраженным фибропластическим процессом, в пролиферативной зоне определяется активный васкулогенез. Стенка бедренной артерии не отечна, насыщена фибробластами, коллагеновыми волокнами с растущими капиллярами. СППСК в трансплантате и тканевом ложе основной группе достоверно выше чем в группе сравнения и составляет (450,6±6,2 мкм²; 247,2±2,7 мкм²) соответственно (p≤0,001). Сравнительные данные активности васкулогенеза представлены в таблице 4.

Таблица 4

Неоангиогенез стенки бедренной артерии на 30 суток (n=60)

Показатель	«стимулятор васкулогенеза» (n=30)	«стимулятор регенерации» (n=30)	t	p
СППСК (вмкм ²) в трансплантате	450,6±6,2 мкм ²	247,2±2,7 мкм ²	30,08	p≤0,001
СППСК (вмкм ²) в тканевом ложе	438,4±5,6 мкм ²	241,7±7,3 мкм ²	21,38	p≤0,001

При экстравазальном введении биоматериалов на 15 суток преобладают процессы макрофагальной и фибропластической активности в тканевом ложе и зоне резорбции трансплантата в обеих группах, с признаками синтетической активности и неоангиогенеза сосудов по ходу новообразованных коллагеновых волокон. СППСК в трансплантате и тканевом ложе основной группы (205,2±8,6 мкм²; 190,5±4,5 мкм²) достоверно превышает СППСК паравазальных тканей в области бедренной артерии интактного животного (126,4±6,3 мкм²) (p≤0,001) и аналогичный показатель группы сравнения (p≤0,001). Анализ активности ангиогенеза паравазальных тканей представлен в таблице 5.

Таблица 5

Васкулогенез паравазальных тканей на 15 сутки (n=60)

Показатель	«стимулятор васкулогенеза» (n=30)	«стимулятор регенерации» (n=30)	t	P
СППСК (вмкм ²) в трансплантате	205,2±8,6 мкм ²	153,4±4,2 мкм ²	5,41	p≤0,001
СППСК (вмкм ²) в тканевом ложе	190,5±4,5 мкм ²	144,6±7,3 мкм ²	5,35	p≤0,001

К 30 суткам эксперимента процессы васкуляризации аллотрансплантатов сопровождаются их активным замещением рыхлой волокнистой соединительной тканью. Между пучками волокон биоматериала выявляются многочисленные клетки, относящиеся к фибропластическому дифферону. В клеточном окружении дифференцируются немногочисленные макрофаги, вновь синтезированные коллагеновые волокна и аморфный матрикс. СППСК в трансплантате и тканевом ложе основной группы достигает (442,3±6,2 мкм² и 430,2±4,6 мкм²) соответственно. В этот же срок в группе сравнения данные показатели достоверно ниже (p≤0,001). Сравнительные данные активности васкулогенеза представлены в таблице 6.

Таблица 6

Неоангиогенез паравазальных тканей на 30 сутки (n=60)

Показатель	«стимулятор васкулогенеза» (n=30)	«стимулятор регенерации» (n=30)	t	P
СППСК (в мкм ²) в трансплантате	442,3±6,2 мкм ²	245,01±5,2 мкм ²	23,27	p≤0,001
СППСК (в мкм ²) в тканевом ложе	430,2±4,6 мкм ²	238,5±3,8 мкм ²	32,16	p≤0,001

Динамика морфологических и морфометрических изменений полученных в ходе проведения эксперимента, позволяют сделать выводы о схожести процессов васкулогенеза между исследуемыми биоматериалами, и в тоже время о более высокой активности биоматериала Аллоплант «стимулятор васкулогенеза» на разных сроках, как при интравазальном, так и при экстравазальном способах введения.

Методика выполнения реваскуляризирующей трансплантации биоматериала Аллоплант

Перед выполнением реваскуляризирующей трансплантации ДБМА всем больным проводили ФПГ артерий нижних конечностей с целью выявления уровня нарушения сегментарной гемодинамики по снижению АПО относительно нормы, затем выполняли картирование коллатерального кровотока в каждом ишемизированном сегменте нижней конечности. Коллатеральный кровоток определяли по наличию АПО над исследуемым участком периферии сегмента. В последующем с учетом данных эксперимента именно в эти участки вводили биоматериал Аллоплант «стимулятор васкулогенеза». ДБМА в количестве от 50-100мг разводили в 10 мл 0,5 % растворе новокаина. После обработки операционного поля производили введение 0,5-1,0 мл биоматериала в участки с определяемым пульсовым (коллатеральным) кровотоком, а также в окружающие магистральный сосуд ткани в точках проведения ФПГ артерий нижних конечностей. Биоматериал вводили подкожно, субфасциально, внутримышечно, под местной анестезией.

Результаты применения реваскуляризирующей трансплантации биоматериала Аллоплант в лечении больных с ХОЗАНК

Анализ результатов реовазографии, ультразвуковой доплерографии, радиоизотопной ангиографии в группах проводился до начала курса лечения, затем через 1 месяц после его завершения, а также спустя 6 месяцев с последней госпитализации. В основной группе после применения РТДБМА получена стойкая динамика с достоверным ($p \leq 0,001$) улучшением показателей регионарной гемодинамики относительно группы сравнения (рис. 2), на протяжении всего периода наблюдения с выходом на максимум к 6 месяцу.

Показатели регионарной гемодинамики

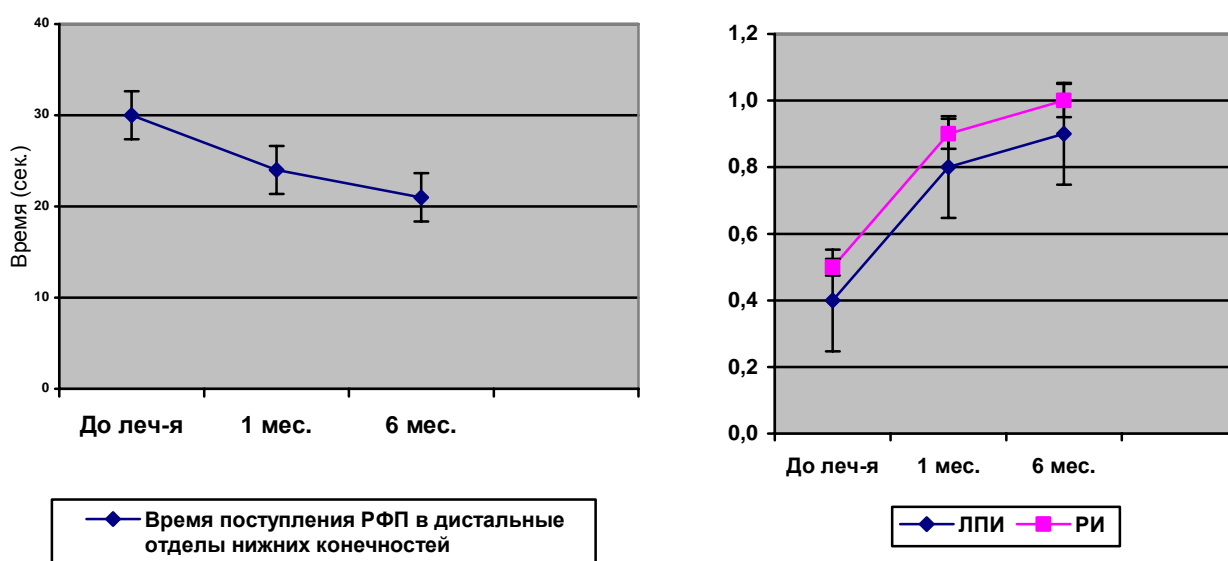


Рис. 2. Изменение показателей регионарной гемодинамики в основной группе (М и 95%ДИ).

В тканевом кровотоке основной группы к 6 месяцу, наблюдается последовательное, достоверное ($p \leq 0,001$) усиление микроциркуляции при 2 ст. ХАН ($12,6 \pm 1,3с$) приближаясь к нормальным значениям ($11,0 \pm 1,0с$), в тоже время изменение периода полувыведения радиофармпрепарата (с $7,8 \pm 0,8с$ до $9,4 \pm 1,1с$) у пациентов с тяжелой ишемией нижних конечностей говорит о снижении активности артериоло-веноулярного сброса и уменьшении сосудистой проницаемости. Это соответствовало клиническому результату и данным морфологического исследования операционного материала полученного при выполнении оперативных вмешательств в основной группе (табл. 7).

Таблица 7

Неоангиогенез у пациентов основной группы

Показатель	Некрэктомия	Некрэктомия с РТДБМА	t	p
СППСК в препарате (мкм ²)	$56,4 \pm 7,1$ мкм ²	$120,5 \pm 2,3$ мкм ²	8,59	$p \leq 0,001$

Неоангиогенез у пациентов основной группы сопровождался снижением воспалительной инфильтрации и реканализацией сосудов. Клинически проис-

ходит регресс болевого синдрома, ишемического отека, увеличение безболевого дистанции ходьбы, заживление трофических дефектов.

В таблице 8 представлены сравнительные результаты лечения больных с ХОЗАНК в основной группе и группе сравнения.

Таблица 8

Результаты лечения больных в основной группе и группе сравнения.

Признак	Основная группа (n=68)	Группа сравнения (n=150)
Улучшение состояния	65 (95,5%)	14 (9,3%)
Ампутация бедра	3 (4,4%)	102 (68,0%)
Малая ампутация	3 (4,4%)	0 (0%)
Летальность	0 (0%)	18 (12%)

Применение РТДБМА в комплексном лечении больных с ХОЗАНК позволяет добиться улучшения в 95,5% случаев ($\chi^2=146,9$, $p<0,0005$), снизив количество высоких ампутаций до 4,4% ($\chi^2=18,36$, $p<0,0005$), при летальности равной 0%. Для сравнения результатов комплексного лечения больных в группах нами проведен анализ таблиц сопряженности. Анализ показал, что абсолютный риск ампутации бедра в основной группе составил 4% ($P_1 = 0,04$), в группе сравнения— 68% ($P_2=0,68$). Применение РТДБМА позволило снизить риск неблагоприятного исхода (ампутаций) в основной группе по сравнению с группой сравнения на 64% ($АСР=-0,64$). На основании результатов эксперимента и клинического применения предложенной методики направленного ангиогенеза, определены показания к использованию в практике.

Выводы:

1. В сравнении с традиционными методами диагностики ХАН нижних конечностей (УЗДГ, реовазография, радиоизотопная ангиография) фотопульсография артерий нижних конечностей позволяет объективно и достоверно ($p\leq 0,001$), оценить состояние локального и регионарного кровообращения в нижней конечности в норме и патологии с определением уровня и степени нарушения кровотока.

2. В экспериментальных исследованиях экстра- и интравазальное применение реваскуляризирующей технологии Аллоплант «стимулятор

васкулогенеза» доказывает формирование элементов неоангиогенеза (фибробласты, капиллярная почка) к 15-м суткам с достоверными морфометрическими признаками завершеного формирования дифференцированной ангиоархитектуры к 30-м суткам (пре-посткапиллярное звено, вазовазорум, межкапиллярных анастомозов). При клиническом применении указанные морфологические закономерности выявляются на 10-14 сутки после выполнения реваскуляризирующей трансплантации ДБМА.

3. Подкожное, субфасциальное, внутримышечное введение биоматериала Аллоплант «стимулятор васкулогенеза» в пораженную конечность, в точки с детерминируемым коллатеральным и магистральным кровотоком, определенные методом фотопульсографии артерий нижних конечностей, приводят к достоверному ($p \leq 0,001$) улучшению показателей периферического кровообращения, достигающих максимальных значений к 6 месяцам после реваскуляризирующей трансплантации биоматериала Аллоплант «стимулятор васкулогенеза».

4. Комплексное лечение больных ХОЗАНК с применением биоматериала Аллоплант «стимулятор васкулогенеза» способствует уменьшению или ограничению деструктивного процесса, снижению или купированию ишемического болевого синдрома, что позволило добиться хороших непосредственных результатов лечения у 95,5% больных; снизить частоту ампутаций конечности до 4,4% и летальность до 0%.

Практические рекомендации:

1. Для диагностики уровня и степени нарушения регионарного кровотока нижних конечностей, диагностики хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей, а также для контроля эффективности хирургического лечения целесообразно применять фотопульсографию артерий нижних конечностей.

2. С целью стимуляции неоангиогенеза у пациентов с хронической артериальной недостаточностью 2-4 стадии в комплексном хирургическом лечении целесообразно подкожное, субфасциальное, внутримышечное

введение биоматериала Аллоплант «стимулятор васкулогенеза».

3. С целью повышения эффективности применения реваскуляризирующей технологии Аллоплант «стимулятор васкулогенеза» у пациентов с ХОЗАНК рекомендуется введение препарата в точки с детерминируемым пульсовым (коллатеральным) и магистральным кровотоком пораженной конечности, определенные методом фотопульсографии.

4. Реваскуляризирующая технология Аллоплант «стимулятор васкулогенеза» может быть использована в комплексном лечении пациентов общехирургических и специализированных отделений сосудистой хирургии как метод компенсации коллатерального кровотока.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Морфологическая оценка реваскуляризирующей трансплантации биоматериала Аллоплант больным с хронической ишемией нижних конечностей / Б.Б. Капустин, Р.Т. Нигматуллин, А.В. Анисимов, А.Н. Бочкарев // Морфологические ведомости. – 2010. – № 1. – С. 73–76.

2. Новый способ диагностики ишемических нарушений нижних конечностей при тромбоблитерирующих заболеваниях / А.В. Анисимов, Б.Б. Капустин, Г.В. Машковцева, П.А. Кузнецов // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 2. – С. 24–27.

3. Капустин, Б.Б. Возможности фотопульсографии в диагностике хронической артериальной недостаточности нижних конечностей / Б.Б. Капустин, А.В. Анисимов // Пермский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 86–90.

4. Капустин, Б.Б. Новые технологии в диагностике и лечении больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей / Б.Б. Капустин, Р.Т. Нигматуллин, А.В. Анисимов // Материалы второго съезда хирургов Южного Федерального Округа с международным участием (8–9 октября 2009 г., Пятигорск). – Ростов–на–Дону, 2009. – С. 236.

5. Регенеративная технология «Аллоплант» в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы / А.В. Анисимов,

Б.Б. Капустин, Р.Т. Нигматуллин, [и др.] // Материалы Российского симпозиума с международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (9–11 сентября 2009 г., Ижевск). – Ижевск, 2009. – С. 5–7.

6. Капустин, Б.Б. Новые способы диагностики и лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей / Б.Б. Капустин, Р.Т. Нигматуллин, А.В. Анисимов // Материалы Пленума проблемной комиссии «Неотложная хирургия» Межведомственного научного совета по хирургии РАМН и Российской научно-практической конференции (17–18 октября 2007г., Курск). – Курск, 2007. – С. 151–152.

7. Капустин, Б.Б. Аллоплант в лечении больных с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей / Б.Б. Капустин, Р.Т. Нигматуллин, А.В. Анисимов // Медицинский альманах. – 2008. – С. 180.

Список принятых сокращений

АПО	– амплитуда пульсовых осцилляций
ДБМА	– диспергированный биоматериал Аллоплант
ЛПИ	– лодыжечно-плечевой индекс
РИ	– реографический индекс
РТДБМА	– реваскуляризирующая трансплантация диспергированного биоматериала Аллоплант
РФП	– радиофармпрепарат
СППСК	– суммарная площадь просвета сформированных капилляров
ФПГ	– фотопульсография
ХАН	– хроническая артериальная недостаточность
ХОЗАНК	– хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей

АНИСИМОВ АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С
ХРОНИЧЕСКИМИ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
(Клинико-экспериментальное исследование)**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук