

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НА ФОНЕ ОЗОНОТЕРАПИИ И ПАЙЛЕР-СВЕТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Дрожжин Е. В., Сидоркина О. Н., Никитина Ю. В., Федоров Д. А., Лушенко И. В.

ГОУ ВПО «Сургутский государственный университет ХМАО-Югры», медицинский институт, кафедра факультетской хирургии. ХМАО, Тюменская область, г. Сургут, Россия (Сургут, адрес) e-mail: 0-247@yandex.ru

Обобщен опыт лечения 93 больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с III–IV степенью ишемии по классификации А. В. Покровского – Фонтейна, которые были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. Больные 1-й группы (n=47) получали курс базисной консервативной терапии, включающей в себя реологические, вазоактивные препараты, антикоагулянты и дезагреганты. Пациенты 2-й группы (n=46) наряду с протоколом базисной терапии получали инфузии озонированного физиологического раствора и аппликации пайлер-света (аппарата Биоптрон-2). Группы сравнения были сопоставимы по нозологической форме заболевания, полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии. Установлено непосредственное влияние озонотерапии и пайлер-света на усиление фибринолитической активности крови, антикоагулянтное и эндотелиальное звено гемостаза на фоне их применения. Выявлен стойкий гипокоагуляционный эффект во второй группе пациентов.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, консервативное лечение, пайлер-свет, система коагуляции, озонотерапия.

CHANGE OF FIGURES HAEMOSTASIS AMID OZONOTHERAPY AND PAYLER-LIGHT IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SYNDROME OF CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA

Drozhhin E. V., Nikitina Y. V., Sidorkina O. N., Fedorov D. A., Lushenko I. V.

Surgut State University, Khanty-Mansiysk. Medical Institute, Surgut, Russia.

Summarizes the experience of treatment of 93 patients with atherosclerosis obliterans of the lower limbs with the III-IV ischemia classification A. Pokrovsky – Fontaine, who were divided into two groups according to the treatment. Patients in Group 1 (n = 47) received a basic course of conservative treatment, which includes rheology, vasoactive drugs, anticoagulants and antiplatelet. Patients in group 2 (n = 46) along with the record of basic therapy received infusions of ozonated saline solution and application payler light (machine Bioptron-2). Comparison groups were comparable in terms of nosological form of the disease, sex, age, nature of comorbidity. Established a direct effect of ozone therapy and payler-light to enhance fibrinolytic activity of the blood anticoagulant and endothelial hemostasis against their use.

Key words: obliterative atherosclerosis, conservative treatment, payler-light, coagulation system, ozonotherapy.

Введение: Хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей в целом страдает 2–3 % населения общей популяции. При этом процент встречаемости ХОЗАНК у пациентов моложе 50 лет ниже 5 %, старше 50 лет – более 20 % [9,10].

Несвоевременная диагностика и неадекватное лечение хронических окклюзирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) на ранних стадиях заболевания приводит к инвалидизации больных [1]. Около 75 % больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) поступают в хирургическое отделение с критической ишемией нижних конечностей (КИНК). Развитие критической ишемии, свидетельствующей о полной декомпенсации кровообращения, наблюдается с

частотой 400–1000 случаев на 1 млн населения в год [7] и, по прогнозам ВОЗ, в ближайшие годы будет возрастать на 5–7 % [6].

В настоящее время реконструктивно-восстановительные операции являются единственно эффективным видом лечения данной категории больных [2,3]. Эффект от оперативных вмешательств сохраняется в течении 1 года в 49–72,4 % наблюдений при реконструктивных операциях выше коленного сустава и лишь в 10,1–39 % при различных вариантах дистальных шунтирований [4]. С учетом этого в комплексную терапию входит обязательное назначение препаратов, действующих на систему гемостаза. Согласно многочисленным публикациям отечественных и зарубежных клиницистов, при использовании только стандартной, общепринятой терапии, невозможно стабильно скорректировать патологические изменения в системе агрегатного состояния крови [5].

Одним из перспективных направлений в современной медицине является применение в комплексном лечении больных с КИНК пайлер-света и озонотерапии. Данные методы терапии общедоступны, безопасны в применении, способствуют улучшению микроциркуляции и обладают гипокоагуляционным эффектом.

Цель исследования: изучение изменений системы гемостаза при использовании озонированного физиологического раствора совместно с пайлер-светом в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии.

Материалы и методы. В отделении сосудистой хирургии МУЗ КГБ №1 г. Сургута за период с 2008 по 2011 год находилось на лечении 1674 больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК). В исследование включено 93 больных с ОААНК. Критерии включения в исследуемую группу: 1. Нозологическая форма – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. 2. Степень ишемии конечности – III–IV по классификации А. В. Покровского – Фонтейна. 3. Возраст – с 41 до 75 лет. Средний возраст пациентов составил 51,97 лет. Критериями исключения являлись – облитерирующий тромбангиит; гангрена нижней конечности; возраст до 40 лет и после 75 лет; наличие тяжелой сопутствующей патологии; пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения в ближайшие 1,5 года, острый инфаркт миокарда в ближайший год. Длительность заболевания колебалась от одного года до 7 лет, явления критической ишемии существовали от 2 до 20 недель.

Больные разделены на 2 группы. В основную группу (1-я) вошли 47 пациентов с ОААНК, получавшие: спазмолитики (папаверин), дезагреганты (пентоксифиллин, ацетилсалициловая кислота, ксантинола никотинат, тиклопидин, реополиглюкин), антикоагулянты (гепарины), препараты метаболического действия (солкосерил, актовегин),

ангиопротекторы (пирикарбат). Пациенты 2-й группы (n=46) наряду с протоколом базисной терапии получали аппликации пайлер-света (аппарата Биопрон-2) и озонированный физиологический раствор. Внутривенная озонотерапия осуществлялась путем барбатирувания 400 мл физиологического раствора озono-кислородной газовой смесью в течение 30 мин. со скоростью до 2 мг/л. Сразу же после озонации раствор вводился внутривенно со скоростью 30–40 капель в минуту. Курс состоял из 8–12 процедур, количество которых определялось клинической картиной заболевания. Лечение с помощью пайлер-света (аппарат Биопрон-2, Zepher, Швейцария) состояло из полихроматического света, близкого по спектральному составу (480–3400 нм) и интенсивности (40 мВт/см²) к естественному. Методика проведения светотерапии заключалась в расположении аппарата параллельно коже конечности на 10 см. Экспозиция света выполнялась на 3 зоны – паховую, подколенную область и тыл стопы, по 8 мин. на каждую зону. Курс состоял из 10–15 процедур, количество которых определялось клинической картиной заболевания.

В исследовании были использованы следующие методы обследования: сбор анамнеза и истории заболевания, исследование тромбоцитарного, плазменного, эндотелиального звеньев гемостаза, фибринолитическую систему. Все исследования проводились до лечения и после его завершения. Описание исследуемых показателей приведено в таблице 1.

Таб. №1

№	Обозначение	Описание признака
1	tr	Тромбоциты
2	pti	ПТИ по Квику
3	achtv	АЧТВ
4	fib	Фибриноген
5	tv	Тромбиновое время
6	at3	Антитромбин 3
7	proc	Протеин С
8	pros	Протеин S
9	ddim	Д-димер
10	rfmk	РФМК
11	plaz	Плазминоген
12	fibz	Фибринолиз
13	gom	Гомоцистеин

Среди больных с ОААНК 87 пациентов (92,4 %) были мужчины, 6 пациентов (7,6 %) женщины. Средний возраст пациентов составлял 52,2 + 6,9 лет. При комплексном обследовании в 50,5 % (47) наблюдений выявлен дистальный характер поражения сосудов. У 49,5 % (87) имелось многоэтажное поражение сосудов. Статистически достоверные различия выборок в группах отсутствовали (таб. 2).

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=47)	2-я группа (n=46)	P ¹
Пол (М:Ж)	43:4	44:2	0,158
Возраст	52,04 (69-43)	52,36 (69-43)	0,634
Сахарный диабет 2 тип n(%)	14 (29,7)	12 (25,5)	-
Гипертоническая болезнь n(%)	36 (76,5)	39 (82,9)	-
ИБС n(%)	39 (84,7)	38 (80,8)	-
Ожирение n(%)	24 (51,1)	27 (57,4)	-
Тип поражения n(%):			-
- дистальный	24 (51,1)	23 (48,9)	
- многоэтажный	23 (48,9)	23 (51,1)	
Дефект кожных покровов n(%):			-
- отсутствует	18(38,3)	14(29,7)	
- язва до 3см ² .	15(31,9)	19(42,6)	
- язва более 3см ² .	14(29,8)	13(27,7)	

1 – достоверность различия признака между группами.

Статистическая обработка проводилась в пакете прикладных программ Statistica 6.1 с учетом распределения признаков в группах. Проверка проводилась по показателям асимметрии и эксцесса, а также более точно по тесту Колмогорова – Смирнова и Х²-критерию. В случае нормального распределения для сравнения признаков до и после лечения использовали t-критерий Стьюдента и парный коэффициент корреляции Пирсона, если признаки не подчинялись нормальному закону распределения, то использовали непараметрический тест Вилкоксона и ранговый коэффициент корреляции Кендалла.

Для отбора переменных в уравнение регрессии использовался метод пошагового отбора значимых переменных.

Результаты и обсуждение

В ходе проведения данного исследования все пациенты основной группы получили в полном объеме запланированный курс консервативной терапии. Осложнений в ходе проводимой терапии выявлено не было. После проведенного комплексного лечения у больных дана сравнительная оценка по всем методам исследования, как в 1-й, так и во 2-й группах больных. Исходные показатели были аналогичны, что дает нам право их сопоставить.

Так, сравнение исходных показателей гемокоагуляции как в 1-й группе, так и во 2-й группе свидетельствует о наличии умеренной гиперкоагуляции. Сравнение результатов

проведенного исследования выявило изменение показателей системы гемостаза в сторону гипокоагуляции в обеих группах. Таблица 3.

Динамика показателей системы гемостаза

Таблица № 3

№	Показатели	1-я группа			2-я группа		
		До лечения	После лечения	Достоверность p	До лечения	После лечения	Достоверность p
1	tr	290 ± 10,34	263,53 ± 9,11	0,021	282,21 ± 7,66	263,26 ± 6,64	0,023
2	pti	105,076 ± 2,34	101,76 ± 1,72	0,18	106,69 ± 1,91	102,03 ± 2,13	0,038
3	achtv	34,24 ± 0,65	45,209 ± 0,72	0,00	35,23 ± 0,72	37,043 ± 0,73	0,068
4	fib	4,4 ± 0,16	4,17 ± 0,115	0,208	4,198 ± 0,18	3,276 ± 0,15	0,00
5	tv	17,01 ± 0,28	16,49 ± 0,29	0,219	16,117 ± 0,25	17,289 ± 0,35	0,005
6	at3	105,57 ± 2,12	109,25 ± 1,27	0,152	102,96 ± 2,2	107,48 ± 1,92	0,091
7	proc	110,88 ± 2,18	104,98 ± 0,86	0,02	104,913 ± 2,82	109,2 ± 1,85	0,17
8	pros	91,45 ± 2,22	97,23 ± 1,19	0,03	95,28 ± 2,85	106,15 ± 1,48	0,001
9	ddim	672 ± 72,33	707,74 ± 66,40	0,675	675,84 ± 63,97	388,21 ± 31,26	0,00
10	rfmk	8,32 ± 0,57	9,64 ± 0,76	0,145	11,634 ± 0,98	6,96 ± 0,50	0,00
11	plaz	133,11 ± 2,55	124,93 ± 1,86	0,008	137,284 ± 2,15	119,43 ± 2,50	0,00
12	fibz	9,58 ± 0,52	12,38 ± 0,52	0,00	10,304 ± 0,36	10,7 ± 0,29	0,350
13	gom	13,85 ± 0,64	16,2 ± 0,61	0,00	11,94 ± 0,25	15,37 ± 0,39	0,00

Согласно этим данным, изначально у пациентов и в первой и во второй группах были повышены уровни фибриногена в плазме $4,4 + 0,16$ г/л и $4,198 + 0,182$ г/л соответственно (при норме 1,8–3,5 г/л), д-димера в 1-й группе $672 + 72,335$ мкг/мл, 2-й группе $675,847 + 63,974$ мкг/мл (при норме 64–246 мкг/л), РФМК в 1-й группе $8,32 + 0,578$ мг % и 2-й группе $11,634 + 0,984$ мг % (при норме 0-4 мг %).

После проведенного лечения в наблюдаемых группах наметилась явная тенденция к нормализации показателей гемокоагуляции, и эти изменения более выражены во 2-й группе. Полученные данные были статистически достоверны.

Уровень фибриногена во 2-й группе по сравнению с 1-й группой уменьшился на $0,692 + 0,16$ г/л. Д-димер в 1-й группе не только не уменьшился на фоне проводимой терапии, но наблюдается его повышение на $35,02 + 72,33$ г/л. Во 2-й группе отмечается выраженное статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение Д-димера на $287,63 + 63,97$ г/л и приближение его показателей к норме. Такая же тенденция прослеживается с содержанием РФМК в плазме, так в 1-й группе отмечается повышение данного показателя на $1,32 + 0,57$ мг%, во 2-й группе РФМК уменьшился на $4,67 + 0,98$ мг%.

Наблюдения за 46 пациентами в первой группе и 47 во второй группе, с болезнью ОААНК, показала, что фибриноген и РФМК с вероятностью ($p = 0,95$) распределены по

нормальному закону. Проверка проводилась по показателям асимметрии и эксцесса, а также более точно по критерию согласия Пирсона (критерий Хи-квадрат). Таблица 4.

Таблица 4

Критерий согласия Пирсона

№	Выходная переменная (после лечения)	$\chi^2_{набл}$	$\chi^2_{кр}(0,05; k)$	р-уровень (χ^2)	Z	Ассиметрия	Эксцесс	гипотеза о нормальном распределении
1 группа	Д-димер	79,6	$\chi^2_{кр}(a; 4)=9,5$	0	Z=1,5 p=0,01	0,51	-1,48	отвергается
	РФМК	3,66	$\chi^2_{кр}(a; 3)=7,8$	0,29	Z=0,8* p=0,53	0,77	0,17	не отвергается
	Фибриноген	1,99	$\chi^2_{кр}(a; 3)=7,8$	0,36	Z=0,7* p=0,69	0,41	0,26	не отвергается
2 группа	Фибриноген	7,24	$\chi^2_{кр}(a; 4)=9,5$	0,12	Z=0,7* p=0,61	0,36	-0,80	не отвергается
	РФМК	9,81	$\chi^2_{кр}(a; 3)=7,8$	0,02	Z=0,9* p=0,32	0,26	-1,35	Отвергается по χ^2 , не отвергается по Z
	Д-димер	42,96	$\chi^2_{кр}(a; 3)=7,8$	0	Z=1,56 p=0,01	1,58	1,68	отвергается

Примечания: Z – значение критерия Колмогорова – Смирнова; *(p>0,05).

Согласно этим данным, применять регрессионный анализ целесообразно в первой группе к выходным переменным РФМК и Фибриногену. Во второй группе – к Фибриногену и РФМК на основании критерия Колмогорова – Смирнова.

Уравнение множественной регрессии построено с помощью ППП Statistica. Также нами проведена проверка значимости и адекватности регрессионной модели.

Таким образом, мы видим, что в 1-й группе взятые нами все три входных предиктора не значимы (p>0,05). Расчетное F-отношение меньше табличного, линейная регрессионная модель не адекватна (табл. 5).

Таблица 5

Результаты линейного регрессионного анализа, зависимый показатель РФМК, 1 группа

Параметры модели	plaz	gom	at3
Модель	$rfmk(1)=5,33+0,103*plaz+0,289*gom-0,121*at3$ (1)		
Значимость коэффициентов	0,098	0,114	0,189
Значимость коэффициентов	-	-	-

Во 2-й группе отмечается наличие трех значимых предикторов, это at3, aчtv, fibz. Таким образом, модель, содержащая данные показатели, признается состоятельной. Таб.6.

Таблица 6

Результаты линейного регрессионного анализа, зависимый показатель РФМК, 2 группа

Параметры модели	at3	aчtv	fibz	proc	ddim	tv
Модель	$Fib(1)=29-0,083*at3-0,218*aчtv-0,532*fibz+0,045*proc+0,002*ddim-0,369*tv$ (2)					

Значимость коэффициентов	0,01	0,02	0,03	0,07	0,18	0,19
Значимость коэффициентов	+	+	+	-	-	-

Такой зависимый показатель, как фибриноген, в 1-й группе зависит от трех предикторов – *pros*, *proc*, *pti*. Значимость ($p < 0,05$). Расчетное F-отношение больше табличного, линейная регрессионная модель адекватна (табл. 7).

Таблица 7

Результаты линейного регрессионного анализа, зависимый показатель фибриноген, 1 группа

Параметры модели	<i>pros</i>	<i>proc</i>	<i>pti</i>	<i>tr</i>	<i>fibz</i>
Модель	$Fib(1) = 6,655 + 0,031 * pros - 0,037 * proc - 0,019 * pti + 0,003 * tr - 0,044 * fibz$ (1)				
Значимость коэффициентов	0,024	0,049	0,050	0,068	0,167
Значимость коэффициентов	+	+	+	-	-

Во 2-й группе отмечается наличие одного значимого предиктора, это *achtv*. Таким образом, модель, содержащая данные показатели, признается состоятельной (табл. 8).

Таблица 8

Результаты линейного регрессионного анализа, зависимый показатель фибриноген, 2 группа

Параметры модели	<i>achtv</i>	<i>plaz</i>	<i>at3</i>
Модель	$Fib(2) = 3,967 - 0,09 * achtv + 0,012 * plaz + 0,009 * at3$ (2)		
Значимость коэффициентов	0,003	0,143	0,299
Значимость коэффициентов	+	-	-

Выводы

1. Проведенное комплексное лечение у больных благотворно сказывается на улучшении показателей гемокоагуляции. Эти показатели более выражены у больных во 2-й группе, где в комплексе с консервативной терапией дополнительно применялась озонотерапия и пайлер-свет.
2. Безопасность и эффективность озонотерапии совместно с пайлер-светом позволяют рекомендовать ее для применения в комплексной терапии критической ишемии нижних конечностей.
3. При составлении нами регрессионных моделей наиболее значимой оказались модели во второй группе.

Список литературы

1. Заболевания периферических артерий / под ред. Э. Р. Молера III, М. Р. Джаффа; пер. с англ. под ред. М. В. Писарева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 224 с.
2. Клиническая ангиология / под ред. А. В. Покровского. – М.: Медицина, 2004. – Т.2. – 154 с.
3. Клиническая хирургия / под ред. В. С. Савельева и А. И. Кириенко: в 3 т. – М.: ГЭОТАР, 2008.
4. Кохан Е. П., Пинчук О. В., Савченко С. В. Ранние тромботические осложнения после бедренно-подколенного шунтирования // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. – № 7. – С. 83-87.
5. Кошкин В. М., Богданец Л. И., Наставшева О. Д., Алексеева Е. А. Место Трентала (пентоксифиллина) в программе лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий конечностей и различных сосудистых осложнений // РМЖ. – 2009. – Т.17, № 5. – С. 354–456.
6. Савельев В. С., Кошкин В. М., Каралкин А. В., Тарковский А. А. Критическая ишемия нижних конечностей: определение понятия и гемодинамическая характеристика // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1996. – № 3. – С. 84-90.
7. Чупин А. В. Артериальные трофические язвы нижних конечностей // Хирургия. – 2002. – Т.2, № 6. – С. 35-41.
8. Dormandy J. A., Heeck L., Vig S. The fate of patients with critical ischaemia. *Semin. Vasc. Surg.* 1999; 12: 142-147.
9. Meijer W. T., Hoes A. W., Rutgers D. et al. Peripheral arterial disease in the elderly of the Rotterdam Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 185-192.
10. Stoffers H., Rinkens P., Kester A. et al. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int. J. Epidemiol.* 1996; 25: 282-290.

Рецензенты:

Мещеряков В. В., д.м.н., профессор кафедры детских болезней факультета последипломного образования ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа – Югры», г. Сургут.

Гирш Я. В., д.м.н., профессор кафедры ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа – Югры», г. Сургут.

Адамчик А. С., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Щуковский Валерий Владимирович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела новых технологий в нейрохирургии и вертебродологии, ФГБУ "Саратовского НИИ травматологии и ортопедии", г. Саратов.