

**КАЛАШОВ  
ПАВЕЛ БОРИСОВИЧ**

**ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНЫХ ПРОГРАММ  
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ  
ОБЛИТЕРИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ  
КОНЕЧНОСТЕЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ**

14.00.51 - Восстановительная медицина  
14.00.27 - Хирургия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук  
в форме научного доклада

Москва  
2009

Работа выполнена в лечебно-диагностическом центре Городской клинической больницы №1 им Н.И. Пирогова г. Москвы

**Официальные оппоненты:**

**Дубровский Андрей Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по хирургии Городской клинической больницы №4, г.Москва

**Кузнецов Максим Робертович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии вечернего отделения РГМУ, г.Москва

**Непомнящих Владимир Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ, профессор Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова, г. Москва.

**Ведущее учреждение:**

Российская академия медико-социальной реабилитации,  
г.Москва, пер. Васнецова, д.2

Защита состоится 23 декабря 2009 г. в 15.00 на заседании диссертационного совета Д.001.014.51 по адресу:  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10а, РУДН, аудитория 41.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке  
Института регенеративной биомедицины РАЕН

Диссертация в форме научного доклада разослана 25 ноября 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Горбунов А.Э.

## Оглавление

	Стр.
<b>Введение.....</b>	<b>5</b>
<b>Предмет и методы исследования.....</b>	<b>18</b>
Характеристика обследованных больных.....	19
Методы исследования.....	20
<b>Результаты проведенных исследований.....</b>	<b>21</b>
-Факторы риска.....	21
-Основные недостатки лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.....	27
-Основные направления и принципы лечебной программы, проводимой больным хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в амбулаторных условиях.....	28
-Сравнительные результаты различных вариантов лечения больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.....	31
-Сравнительный анализ эффективности клинической и поликлинической моделей лечения.....	33
-Анализ отдаленных результатов консервативного лечения больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.....	35
-Отдаленные результаты консервативной терапии больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, перенесших хирургические вмешательства.....	36
-Оценка эффективности препарата клопидогрель.....	39
-Оценка эффективности препарата пентоксифиллин.....	42
-Разработка методов оценки тяжести артериальной недостаточности нижних конечностей.....	44
-Организационные, методологические и методические принципы диспансерного контроля.....	45
-Экономическое обоснование амбулаторно-поликлинической модели.....	47
<b>Обсуждение материалов исследования.....</b>	<b>48</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>56</b>
<b>Практическая реализация работы.....</b>	<b>58</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>59</b>

## Список сокращений

АД – артериальная гипертензия

АСК – ацетилсалициловая кислота

ББДХ – безболевая дистанция ходьбы

ЗПА – заболевание периферических артерий

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КДЦ – клиничко-диагностический центр

КТ – консервативная терапия

ЛВП – липопротеиды высокой плотности

ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ОААНК – облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей

ПХ – перемежающаяся хромота

ФР – факторы риска

ХОЗАНК – хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей

## **ВВЕДЕНИЕ**

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей является неотъемлемой частью наиболее актуальной в настоящее время проблемы - лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. При этом основное внимание уделяется ишемической болезни сердца и поражению экстра- и интракраниальных сосудов. Что же касается атеросклероза развивающегося в артериях нижних конечностей, то специальных исследований по этой проблеме крайне недостаточно и они, в основном, посвящены хирургическим аспектам (существуют и другие заболевания артерий конечностей, но их число относительно невелико и поэтому в данной работе они рассматриваются только с позиций имеющихся патофизиологических особенностей).

Тем не менее в последние годы было опубликовано несколько пособий для врачей посвященных проблемам консервативной терапии, признана приоритетность амбулаторно - поликлинического этапа лечения. Определена важность консервативной терапии в послеоперационном периоде для улучшения отдаленных результатов. Достаточно полно вопросы консервативной терапии больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК) изложены (под руководством академика РАМН А.В. Покровского, Москва, 2007) в рекомендациях Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов «Диагностика и лечение больных с заболеваниями периферических артерий» (созданы на основе трансатлантических согласительных документов по ведению больных с заболеваниями периферических артерий: TASC 1, 2000 год и TASC 2, 2007 год). Вопросам консервативной терапии были также посвящены Российские консенсусы «Рекомендуемые стандарты для оценки результатов лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей» (2001) и «Диагностика и лечение пациентов с критической ишемией нижних

конечностей» (2002). Тем не менее число нерешенных вопросов достаточно велико [22, 39, 40, 41].

Лечением больных ОААНК в настоящее время занимаются, в основном, хирурги поликлиник, которые либо вообще не имеют специальной подготовки в области терапевтической ангиологии, либо знакомы с ней крайне поверхностно. Особенно это касается вопросов консервативного лечения - его стратегии и тактики, оценки новых препаратов и нефармакологических методов лечения.

В работе проведен анализ накопленного нами материала в области терапевтической ангиологии, который включает вопросы патогенеза, диагностики, профилактики и консервативного лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий конечностей. В основном речь идет о больных со 2б стадией хронической артериальной недостаточности, которая наиболее часто встречается в амбулаторной практике.

### **Актуальность проблемы**

При обсуждении вопросов лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) речь обычно идет об оценке эффективности какого-либо отдельного препарата или нефармакологического метода лечения. Работы, посвященные комплексной программе лечебных мероприятий, при данном заболевании практически отсутствуют, причем как в нашей стране, так и за рубежом.

Значимость проблемы лечения больных ХОЗАНК определяется, прежде всего, их распространенностью. Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей - достаточно широко распространенное заболевание, составляющее 2-3% от общей численности населения. Если же учесть недиагностированные формы, то число больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей становится, примерно, в 2 раза выше. Частота этой патологии тесно связана с возрастом пациентов: от 1,1%

в 40 лет, до 5,2% в 70 лет. По данным J.Dormandy [27, 53], в США и Западной Европе у 6,3 млн лиц после 50 лет выявлена перемежающаяся хромота. При этом в действительности ХОЗАНК страдают 18,5 млн человек (9,5% всего населения старше 50 лет). Эти данные подтверждены Роттердамским исследованием (обследовано около 8 тысяч пациентов старше 55 лет), из которого следует, что клинические проявления артериальной недостаточности нижних конечностей верифицированы у 6,3% пациентов, субклинические формы (лодыжечно-плечевой индекс меньше 0,9) обнаружены у 19,1%, то есть в 3 раза чаще. Подобные результаты были получены рядом других авторов, подтвердивших, что субклинические (асимптомные) формы встречаются в 3—4 раза чаще, чем перемежающаяся хромота. При этом процент встречаемости ХОЗАНК у пациентов моложе 50 лет ниже 5%, старше 50 лет — более 20% [1, 3, 5, 11, 51, 52, 58, 66, 68, 81]. Выявление столь большого числа пациентов с асимптомными формами ХОЗАНК крайне важно, поскольку им в настоящее время не уделяется должного внимания и они обычно не получают никакой терапии, направленной на лечение и профилактику дальнейшего развития сосудистой недостаточности. У данной группы пациентов часто развиваются фатальные и нефатальные ишемические синдромы обусловленные атеросклерозом (инфаркт миокарда, инсульт, тромбозы периферических артерий), частота которых и процент летальности близки к таковым у больных с перемежающейся хромотой [56, 60, 78, 82, 85, 86].

По данным американских исследований (Italian National Health Service, 1996), от 15 до 20% населения в возрасте старше 60 лет имеют признаки хронической ишемии нижних конечностей, требующей специального лечения, в том числе хирургической коррекции. Также отмечено, что у данной категории больных смертность от сердечнососудистых причин втрое больше чем в популяции. Атеросклероз магистральных сосудов конечностей приводит к стойкой инвалидизации у 10-50% пациентов [2, 3, 6, 20, 27]. Прогрессирование процесса в 10-40% случаев определяет необходимость

ампутации пораженной конечности в первые 5 лет заболевания [4, 7, 12, 13, 33].

Высокий операционный риск больных с хронической ишемией нижних конечностей, при выполнении стандартных реконструктивных операций, значительная послеоперационная летальность при выполнении первичных ампутаций, и в то же время, нарастающая необходимость в улучшении качества жизни, заставляют пересматривать некоторые стандартные ангиохирургические решения в лечении больных [20, 30, 31, 37]. Именно актуальность данной проблемы, необходимость совершенствования хирургической помощи больным старшей возрастной группы с выраженной ишемией нижних конечностей, послужила причиной повышенного интереса к ней в последние годы ангиохирургов [27, 28, 35, 67].

Что касается прогноза данного заболевания, по данным Dormany J.A. с соавт. (1999) в популяции более 55 лет в течение 5 лет у 1% больных развивается критическая ишемия пораженной конечности, 30% больных умирают, у 20% развиваются нефатальные острые ишемические эпизоды (инсульт, инфаркт). Из оставшихся больных 4% выполнена высокая ампутация пораженной конечности, 7% - оперативное вмешательство, у 16% пациентов отмечено ухудшение и у 73% процесс стабилизировался [53].

Прогноз у больных ХОЗАНК в значительной степени определяется распространенностью атеросклеротического процесса с поражением коронарных, экстра - и интракраниальных артерий и пр. По нашим данным у больных ХОЗАНК ишемическая болезнь сердца (ИБС) наблюдается, примерно, в 60—70% случаев, частота поражения экстракраниальных артерий еще выше. При этом через 5 лет после постановки диагноза ХОЗАНК летальность составляет около 30%, через 10 лет — 60% [42, 48, 62, 65, 69, 70, 73]. Обнаружена достаточно четкая корреляция между степенью снижения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и выраженностью ИБС [61, 64, 72, 79, 85].



Основной причиной смерти данных больных являются инсульт или инфаркт миокарда, то есть заболевания, в основе которых лежит атеросклеротический процесс, одним из тяжелых осложнений которого является атеротромбоз, что требует одновременного участия в диагностическом и лечебном процессе, наряду с хирургами, кардиологов или терапевтов, а также невропатологов.

Крайне высок процент инвалидизации и смертности пожилых пациентов от других, более неблагоприятных проявлений атеросклероза - ИБС и цереброваскулярной патологии [3]. Причинами смерти у лиц старшей возрастной группы считают: в 53,3% случаев ИБС и в 14,7% инсульт [13, 42].

В последние годы увеличивается выявление пациентов с множественным поражением артериальных бассейнов: патология артерий нижних конечностей сочетается с окклюзирующим процессом висцеральных ветвей брюшной аорты, церебральных и коронарных сосудов [5, 9, 21, 23, 25, 38]. Это оказывает значительное влияние на организацию оказания специализированной помощи данному контингенту больных: необходимость многоэтапного оперативного лечения, продолжительной реабилитации и обязательной диспансеризации пациентов [16, 20, 26, 29, 33]. Если схемы консервативного лечения больных с ХОЗАНК уже разработаны и широко используются, то принципы медикаментозного лечения распространенных форм атеросклероза в амбулаторных условиях еще не определены [8, 10, 17, 18, 24, 28, 29, 34].

Отсутствием полноценной амбулаторной терапии больных после выписки пациентов из стационара в подавляющем большинстве случаев можно объяснить дальнейшее прогрессирование заболевания [19, 29]. По мнению В.С.Савельева (2001), именно отсутствием адекватной консервативной терапии, проводимой после операции в условиях амбулаторной практики, можно объяснить неудовлетворительные отдаленные результаты [26]. По данным многих отечественных авторов, у больных с хронической ишемией нижних конечностей необходимость

ампутации в отдаленном периоде достигает 42% и утрата трудоспособности достигает 52% [35]. Отмечено, что за 5 лет 23,9% больных подвергаются ампутации, а 14,4% - умирает [9]. Процент летальности особенно велик у пациентов пожилого возраста, страдающих распространенными формами атеросклероза. При наличии тяжелой ишемии конечности он достигает 70% [37]. Удельный вес хороших отдаленных результатов в настоящее время не имеет тенденции к росту. Даже при идеально выполненной операции микроциркуляция не нормализуется и через 2-3 года даже ухудшается из-за продолжающегося прогрессирования основного патологического процесса [26]. Это определяет крайнюю важность терапии, проводимой в амбулаторном периоде [17, 20, 29, 34].

Успешная реализация изложенных выше принципов лечения больных атеросклерозом возможна только в условиях пожизненного диспансерного контроля, которому подлежат абсолютно все эти больные [32, 34, 36]. Адекватная терапия данной патологии в условиях амбулаторной практики является «наиболее радикальным и единственным путем» улучшения прогноза при распространенном атеросклерозе (в том числе и после операции), сохранения больными удовлетворительного качества жизни, снижения числа ампутаций и летальных исходов [26].

Таким образом, значительная часть больных ХОЗАНК становятся инвалидами. Частота стойкой потери трудоспособности колеблется от 10,5% до 51,1%, в том числе в допенсионном возрасте [22, 26, 29, 61].

Анализ сложившейся в настоящее время ситуации показывает практически полное отсутствие публикаций, посвященных программе лечения больных ХОЗАНК - имеются лишь работы по оценке эффективности отдельных препаратов, причем об их месте в общей лечебной программе, как правило, ничего не сообщается. Актуальной проблемой является также повышение эффективности лечения данных больных, в частности консервативного. Однако по этой теме число научных публикаций явно недостаточно. Она также практически не отражена в ВУЗовских учебниках.

Практически отсутствуют данные об эффективности консервативного лечения больных ХОЗАНК в условиях поликлиник с анализом причин неудовлетворительных результатов. Недооценена крайняя важность этого звена лечебного процесса.

Консервативная терапия представляет обоснованное применение наиболее эффективных лечебных средств и медикаментозных препаратов (дезагрегирующего, липостабилизирующего профиля и препаратов общего генерализованного влияния на метаболические процессы организма).

Главными средствами прямого патогенетического действия являются дезагреганты (курантил, тиклид, ацетилсалициловая кислота, плавикс, пентоксифиллин и т.д.)

Выбор наиболее применяемого препарата для амбулаторно-поликлинического использования до настоящего времени остается открытым (эффективность действия, простота введения препарата, продолжительность действия, экономическая целесообразность, отдаленные результаты и т.д.)

Одним из наиболее широко применяемых в стационарных условиях лечения больных ХОЗАНК препаратом является пентоксифиллин. Оригинальный пентоксифиллин (Трентал®) впервые был синтезирован компанией Hoechst и с 1972 года используется в Германии (несколько позднее в США - 1984 год). Внедрение в клиническую практику клопидогреля привело к качественному изменению приоритетов в консервативной терапии периферических ангиопатий, в частности отказу от использования миотропных спазмолитиков (папаверин, но-шпа) и переходу на реологически активные препараты, основной задачей которых является улучшение микроциркуляции [54, 55, 76, 83, 84].

Пентоксифиллин (окспентифиллин) - производное метилксантина обладающее высокой активностью в отношении влияния на реологию крови. Впервые он был зарегистрирован в качестве средства для лечения перемежающейся хромоты (в дальнейшем показания к применению пентоксифиллина существенно расширились и в настоящее время, наряду с

лечением нарушений периферического кровообращения, они включают терапию диабетической ангиопатии, трофических нарушений, нарушений мозгового кровообращения, ишемических и постинсультных состояний, нарушений кровообращения в сетчатке глаза, патологии сосудов внутреннего уха и пр.).

Терапия пентоксифиллином вызывает различные изменения в клетках крови, которые играют важную роль во многих патофизиологических состояниях. Было показано, что пентоксифиллин улучшает пластичность эритроцитов за счет повышения в них АТФ. Деформационная способность эритроцитов в микрососудах - важный, но не единственный фактор определяющий сосудистую перфузию. Ее нарушению способствует также сокращение микрососудов, агрегация эритроцитов, агрегация тромбоцитов, повышение уровня фибриногена и повышение активности лейкоцитов. Пентоксифиллин оказывает позитивное влияние на все эти параметры [45, 50, 77, 80]. Если раньше основное внимание специалистов, изучающих реологические свойства крови, привлекали изменения, главным образом, эритроцитов, то в последнее время получены данные указывающие на то, что первостепенное значение для вязкости крови и перфузии в микрососудах имеют лейкоциты, определяющие, в частности, иммуномодулирующие свойства препарата. Они включают повышение деформационной способности и хемотаксиса лейкоцитов, снижение их адгезии, дегрануляцию и выделение эндоперексидей в нейтрофилах, снижение продукции моноцитарного фактора некроза опухоли, снижение чувствительности лейкоцитов к интерлейкину, подавление активации Т- и В-лимфоцитов, снижение активности естественных киллеров. В результате повреждения клеток эндотелия происходит стимуляция адгезии лейкоцитов, продукции медиаторов воспалительной реакции (цитокинов), адгезии тромбоцитов, активации тромбоцитов, повышение сосудистого сопротивления. Пентоксифиллин вызывает дозозависимое повышение концентрации цАМФ в мононуклеарах и полиморфонуклеарах. Считают, что этот процесс

обусловлен подавлением активности фосфодиэстеразы. Стимуляция адгезии полиморфоядерных клеток происходит благодаря стимулирующему действию ФНО- $\alpha$ . Есть данные, что он оказывает прямое токсическое влияние на клетки эндотелия, которое блокируется пентоксифиллином. ФНО- $\alpha$  участвует также в процессах развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови путем стимуляции эндотелиальной продукции прокоагуляционного тканевого фактора и снижению уровня эндотелиального тромбомодулина, что приводит к снижению активации протеина С [50, 55, 76].

Образование и разрушение сгустков крови представляет собой динамический процесс, включающий взаимодействие стенки поврежденного сосуда, тромбоцитов, системы свертывания крови, фибринолиза, кининовой системы, напряжений сдвига возникающих в кровотоке и развитие воспалительной реакции, которое осуществляется при участии большого числа медиаторов. Улучшение состояний, связанных с повышенной свертываемостью крови, предполагает снижение агрегации и адгезии тромбоцитов, повышение уровня активатора плазминогена и плазмина, повышение уровня антитромбина III, снижение фибриногена, уровня  $\alpha_2$  - антиплазмина, снижение уровня  $\alpha_1$  - антитрипсина и снижение  $\alpha_2$  - макроглобулина. В этих процессах активно участвует пентоксифиллин [47, 49, 55, 71 76].

Многие физиологические процессы, вызываемые пентоксифиллином, участвуют в заживлении ран. На это влияют изменения в соединительной ткани с повышением активности коллагеназ, фибробластов, снижение продукции коллагена, фибронектина и гликозаминогликана.

Негативное влияние курения на эффективность лечения пентоксифиллином связано с увеличением его метаболизма, что проявляется снижением плазменной концентрации препарата на 20%.

При проведении клинических испытаний пентоксифиллина его эффективность оценивается, прежде всего, по динамике безболевого ходьбы

или максимально переносимой дистанции ходьбы (в случае компенсированного кровотока) и по наличию и выраженности «боли покоя» при декомпенсации периферического кровообращения (3 стадия артериальной недостаточности). Учитывается также время необходимое для прекращения ишемической боли заставляющей больного останавливаться, выраженность этой боли, величина регионарного АД (или лодыжечно-плечевого индекса), транскутанное рО<sub>2</sub>, данные исследования микроциркуляции (лазерная доплеровская флоуметрия с ишемической пробой и другие методики), различные показатели отражающие функциональное состояние клеток крови.

Клинических, плацебо-контролируемых испытаний пентоксифиллина было проведено много. Подавляющее большинство из них показали явное преимущество этого препарата перед плацебо-группой. Позитивный эффект пентоксифиллина при этом составлял 59-74%, в то время как при использовании плацебо - от 5% до 29%. Клиническое улучшение у многих больных плацебо-группы было связано с тем, что все они выполняли тренировочную ходьбу и исключали (если это было возможно) факторы риска, такие как курение, сахарный диабет, артериальная гипертония и пр.

Феномен «обкрадывания» при лечении пентоксифиллином не отмечен. Степень улучшения связана, главным образом, с исходной тяжестью заболевания. В ряде случаев были отмечены даже лучшие результаты при более тяжелом поражении сосудов. Максимальный положительный эффект достигался, примерно, через 6-8 недель лечения [15]. Большинство исследований включало больных со 2б стадией хронической артериальной недостаточности. Средний процент увеличения дистанции безболевого ходьбы - 99% для пентоксифиллина и 47% - для плацебо.

Пентоксифиллин широко исследовали и в открыто планируемых исследованиях, применяя дозы 800 - 1600 мг в день в течение 6 недель и больше. Было получено, что, в среднем, частота клинического улучшения колебалась в пределах 61-100%. В трех больших исследованиях, с оценкой

результатов более чем у 14 тысяч пациентов, применяли 600 мг препарата в течение 2-х месяцев. Получено, что более чем у 3100 и 1050 пациентов (доза, соответственно, 800 и 1200 мг в день в течение 2-х месяцев) получен хороший клинический эффект, в основном, базирующийся на увеличении дистанции безболевого ходьбы [55, 76, 77].

Вряд ли можно считать удовлетворительными и отдаленные результаты хирургических вмешательств у больных ХОЗАНК. Остается высоким процент ампутаций, повторных операций, прогрессирования ишемии пораженной конечности, велика также смертность больных. Результатом этого является социальная несостоятельность пациентов, низкое качество жизни, необходимость значимых материальных затрат, связанных с приобретением все более дорогих лекарственных средств, многократная госпитализация пациентов для повторных операций или интенсивной терапии, необходимость их реабилитации после ампутации пораженной конечности.

Практически, сложилась ситуация, когда неадекватное консервативное лечение в значительной степени дискредитирует эффективность хирургических вмешательств. Тем не менее исследований, оценивающих роль консервативной терапии в отдаленных результатах хирургического лечения больных ХОЗАНК практически нет.

Иными словами, вне поля зрения исследователей остаются важнейшие вопросы пролонгированной терапии больных ХОЗАНК, решение которых в наибольшей степени могло бы повлиять на эффективность лечения этих больных в целом.

В связи с вышеизложенным, **целью** работы явилось повышение эффективности лечения больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в условиях амбулаторной практики (в районных поликлиниках и в специализированном ангиологическом центре) и определение ее роли в отдаленных результатах хирургического лечения, а также оценка эффективности антитромбоцитарной терапии.

Для достижения этой цели поставлены следующие задачи:

1. Проведение анализа эффективного лечения больных ХОЗАНК, наблюдаемых в поликлиническом звене;
2. Сравнение результатов лечения больных ХОЗАНК в условиях районных поликлиник и в специализированном ангиологическом центре;
3. Оценка роли консервативной терапии больных ХОЗАНК в отдаленных результатах хирургического лечения;
4. Определение эффективности основных применяемых в клинической практике, в настоящее время препаратов, «клопидогрель» (плавикс) и «пентоксифиллин» (трентал) при лечении больных ХОЗАНК.
5. Обоснование преимуществ и методов диспансерного наблюдения больных ХОЗАНК

### **Научная новизна работы**

Впервые на большом клиническом материале в условиях амбулаторной практики проведен анализ состава больных ХОЗАНК с точки зрения тяжести артериальной недостаточности, наличия и частоты сопутствующих заболеваний, факторов риска и пр.

Впервые оценены результаты лечения больных ХОЗАНК, проводимого в условиях районных поликлиник, в сравнении с лечением в специализированном ангиологическом центре.

Впервые в нашей стране выполнено сравнительное исследование и доказана высокая эффективность антитромбоцитарной терапии больных ХОЗАНК и определено ее место в общей программе лечения данных пациентов.

### **Практическая значимость работы**

Разработана специальная карта самоконтроля пациента, отражающую возможность его безболевого ходьбы - наиболее важного показателя оценки стадии артериальной недостаточности.



Доказана высокая эффективность консервативного лечения больных ХОЗАНК, выполняемого в условиях специализированного ангиологического центра, по сравнению с лечением в обычных районных поликлиниках. Это относится как к неоперированным больным, так и к больным, которым были выполнены различные хирургические вмешательства на артериях. При этом выявлено, что именно консервативная терапия является основным фактором, обеспечивающим благоприятное течение послеоперационного периода, в том числе отдаленного. Подтверждена высокая эффективность и важность антитромбоцитарной терапии больных ХОЗАНК, являющейся одним из основных направлений лечения при данной патологии.

В работе, применительно к амбулаторной практике, обоснованы принципы комплексной программы восстановительного лечения больных ХОЗАНК в амбулаторных условиях.

Разработана и апробирована модель диспансерного ведения больных с ХОЗАНК в различных лечебно-профилактических учреждениях поликлинического звена.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты, диссертационной работы внедрены в практическую деятельность хирургических отделений и лечебно-диагностического центра городской клинической больницы №1 им Н.И. Пирогова г. Москвы.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовало 10 работ. Из них: 1-ни усовершенствованные медицинские технологии «Лечение больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в условиях амбулаторной практики», 1- в центральном журнале, 8 - в материалах различных конференций.

## **ПРЕДМЕТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В основу работы положены результаты клинико-статистического анализа 757 случаев. Из них 88 больных с отдаленным результатом хирургического лечения, а также данные по оценке эффективности лечения 26 больных с использованием антитромбоцитарного препарата «клопидогрель». Все больные разделены на 5 групп. Всего обследованию подвергнуто 757 пациентов с ХОЗАНК.

В первую группу включены пациенты, ранее лечившиеся в районных поликлиниках (без специального их отбора), направленные на консультацию в специализированный ангиологический центр, функционирующий на базе городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова. Проведен опрос больных по специально подготовленным схемам.

Вторую группу составили больные, наблюдавшиеся в ангиологическом центре ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова не менее 1 года. Их лечение проводилось в соответствии с разработанными в клинике факультетской хирургии рекомендациями, опубликованными в печати в виде статей, тезисов различных конференций, методических рекомендаций или пособий для врачей.

Третью группу составили больные, перенесшие различные хирургические вмешательства на сосудах, выполненные в клинике хирургических болезней РГМУ, руководимой член-корр. РАМН, профессором И.И. Затевахиным.

В четвертую группу вошли больные, которым было проведено исследование эффективности антитромбоцитарного препарата «клопидогрель», представляющего одно из основных направлений консервативного лечения больных ХОЗАНК.

В пятую группу включены пациенты, которым было проведено исследование эффективности препарата «пентоксифиллин», одного из важных компонентов комплексного консервативного лечения больных ХОЗАНК.

## Характеристика обследованных больных

Ниже приведенные данные, характеризующие больных в целом, в которых проведен анализ наблюдений за 611 больными, вошедшими в первую и вторую группы (результаты отражают данные, полученные в процессе анкетирования), а также 88 больных третьей группы с исследованием отдаленных результатов хирургического лечения, 26 больных, вошедших в 4 группу и 32 больных составивших 5 группу.

Средний возраст обследованных больных составил  $66,8 \pm 11,4$  лет (от 35 до 85 лет), из которых 76% составили мужчины. Отмечено при этом, что наиболее часто ХОЗАНК наблюдается в возрасте 60-64 года. Снижение числа больных более пожилого возраста можно объяснить только их смертью.

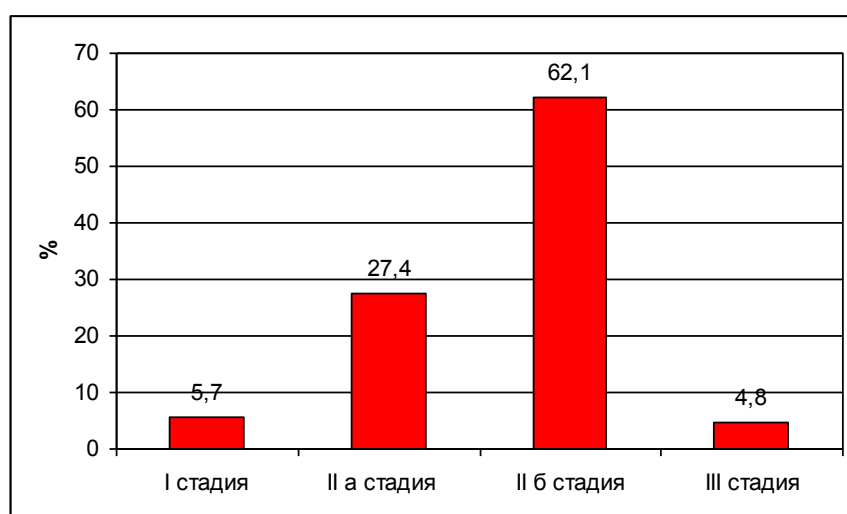


Рис. 1. Распределение больных по стадии недостаточности периферического кровообращения.

По стадии недостаточности периферического кровообращения по классификации Fontaene в модификации А.В. Покровского все наблюдаемые больные распределились следующим образом: I стадия - 5,7%; 2а стадия - 27,4%, 2б стадия - 62,1%, 3 стадия - 4,8%, т.е., явно преобладают больные со стадией 2б, что вплотную приближается к более тяжелой стадии артериальной недостаточности с развитием декомпенсации периферического кровообращения и критической ишемии пораженной конечности (см. рис. 1).

## Методы исследования

Эффективность лечения больных оценивали, прежде всего, по клиническим данным (регистрация дистанции безболевой ходьбы и оценка других субъективных жалоб больных - выраженность боли, зябкость, время необходимое для остановки при достижении ишемической боли). Из инструментальных методов использовали ультразвуковую доплерометрию с регистрацией лодыжечно-плечевого индекса (всем больным, наблюдавшимся в консультативно-диагностическом центре). У ряда больных исследовали липидный спектр крови, показатели свертывания и реологию крови, выполняли ультразвуковое ангиосканирование и рентгеноконтрастную ангиографию (см табл. 1).

Таблица 1. Методы оценки

Методы оценки	
Субъективные	Объективные
1. Выраженность боли	1. Ультразвуковая доплерометрия с регистрацией лодыжечно-плечевого индекса
2. Зябкость	2. Липидный спектр крови
3. Время необходимое для остановки при достижении ишемической боли	3. Систему свертывания и реологию крови
4. Карта самоконтроля	4. Ультразвуковое ангиосканирование
	5. Рентгеноконтрастную ангиографию

С целью более тщательной оценки состояния пораженной конечности и эффективности лечения части больных нами разработана специальная карта самоконтроля, отражающую возможность его безболевой ходьбы - наиболее важного показателя оценки стадии артериальной недостаточности. В этой карте больные самостоятельно (после соответствующей инструкции) регистрировали количество шагов до появления ишемической боли в пораженной конечности. При этом условия регистрации были унифицированы с точки зрения скорости ходьбы и интенсивности ишемической боли. Такой подход позволил нам получать информацию, обычно не регистрируемую. Кроме карты самоконтроля мы предлагали

пациентам и карту назначений, которая должна находиться у больного. Это делалось для упрощения и облегчения восприятия даваемых рекомендаций, что позволяло пациенту и врачу лучше ориентироваться в проводимом лечении и определении дальнейших назначений.

Консервативная терапия, которую проводили больным ХОЗАНК в амбулаторных условиях в ангиологическом центре, была разработана нами в клинике факультетской хирургии РГМУ (В.С. Савельев с соавт., 1990). В ее основе лежит обязательный пожизненный диспансерный контроль за этими больными с осмотрами не менее 2-х раз в год, непрерывность лечения и его комплексный характер, т.е. использование всех доступных лечебных средств (медикаментозная терапия, физиотерапия, соблюдение диеты, лечебная физкультура и пр.), дифференцированный подход к лечению с учетом данной нозологической формы и стадии артериальной недостаточности, обязательное информирование больного о сути имеющегося заболевания, его прогнозе, принципах лечения и самоконтроля.

Консультации в ангиологическом центре при ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова и последующее лечение больных ХОЗАНК осуществляли сотрудники клиники факультетской хирургии им. СИ. Спасокукоцкого РГМУ в соответствии с вышеизложенными принципами.

Анализ полученных данных произведен при помощи статистической программы Microsoft Excel, входящей в обеспечение персональной ЭВМ. Проведен анализ различных вариантов консервативного лечения больных ХОЗАНК.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Факторы риска**

Мы считаем, что вся гамма лечебных мероприятий при ХОЗАНК определяется наличием «факторов риска» (ФР), которые сначала способствуют возникновению болезни, затем становятся звеньями ее

патогенеза, на коррекцию которых и направлена наша лечебная программа. В соответствии с нашими данными ФР можно разделить на 3 группы:

- **не подлежащие коррекции** (пол пациента, его возраст, ранее перенесенные заболевания, оперативные вмешательства, такие как аппендэктомия, тонзилэктомия, заболевания сердечно-сосудистой системы у близких родственников, ранее перенесенный инфаркт миокарда или инсульт);
- **коррекция возможна полностью** - курение, злоупотребление алкоголем, нерациональное питание, недостаточная физическая активность (особенно это важно для лиц ранее активно занимавшихся спортом и пр.);
- **коррекция ФР возможная лишь частично**. К ним относятся: артериальная гипертония, наличие ИБС и ишемической болезни мозга, сахарный диабет, дислипидемия, гомоцистеинемия, оксидантный стресс, избыточный вес (особенно абдоминальное ожирение при сахарном диабете), тромбогенные факторы (угнетение фибринолиза, дефицит АТ- III, повышение функциональной активности клеток крови, эндотелиальная дисфункция и пр.).

ФР (вторая и третья группа) подлежат непрерывной коррекции с помощью различных фармпрепаратов и нефармакологических лечебных мероприятий в различных сочетаниях и с разной продолжительностью (многие из них пожизненно, например тромбоцитарные дезагреганты, липидокорректирующие средства, различные кардиологические препараты и пр.). В результате наших исследований установлено, что наибольший риск прогрессирования болезни имеют пациенты с проявлением атеросклероза многих локализаций. А факторы риска имеют строгую иерархизацию для изученного вида патологии (см рис. 2).

### **Курение**

Связь между курением и развитием заболевания периферических артерий (ЗПА) была впервые показана еще в 1911 году, когда Erb

опубликовал сообщение о том, что перемежающаяся хромота (ПХ) в три раза чаще встречается среди курящих по сравнению с некурящими. Предполагается, что связь между курением и развитием ЗПА даже сильнее, чем между курением и ИБС, диагноз ЗПА ставится на 10 лет раньше у курящих по сравнению с некурящими. Тяжесть ЗПА коррелирует с количеством выкуриваемых сигарет. Злостные курильщики имеют в четыре раза больший риск развития ПХ по сравнению с некурящими,

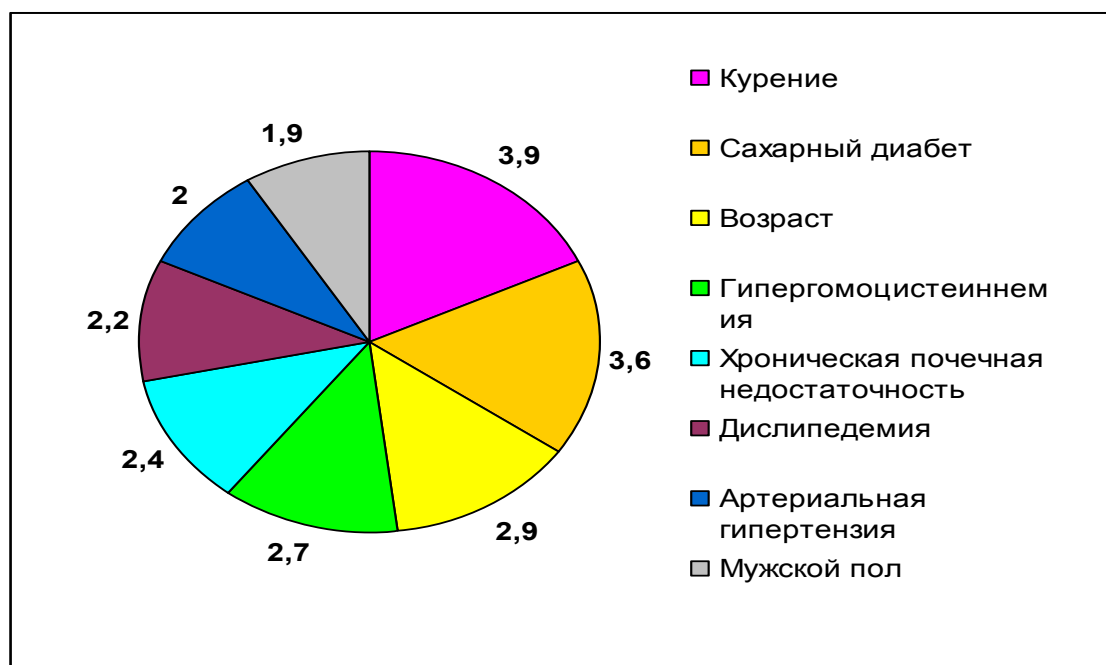


Рис. 2. Соотношение факторов риска.

тогда как отказ от курения ассоциируется со снижением частоты ПХ. Результаты Edinburgh Arterial Study [57] показывают, что относительный риск ПХ у курящих составляет 3,7 по сравнению с 3,0 у бросивших курить в течение последних 5 лет.

### Сахарный диабет

Во многих исследованиях была продемонстрирована связь между сахарным диабетом и развитием ЗПА. В целом, ПХ встречается в два раза чаще среди диабетиков по сравнению с недиабетиками. У больных диабетом каждое увеличение гликированного гемоглобина А1с на 1% приводит к 26% увеличению риска развития ЗПА. За последние десять лет появляется все больше свидетельств в пользу того, что инсулинорезистентность играет

ключевую роль в группировании кардио-метаболических факторов риска, включающих гипергликемию, дислипидемию, гипертензию и ожирение. Инсулинорезистентность - фактор риска развития ЗПА даже у людей без диабета, повышающий этот риск примерно на 40-50%. ЗПА у больных диабетом значительно агрессивнее, с ранним вовлечением крупных сосудов вкупе с дистальной симметричной нейропатией. Необходимость высокой ампутации у диабетиков возникает в 5-10 раз чаще по сравнению с недиабетиками. Свой вклад в увеличение частоты ампутаций вносит и сенсорная нейропатия в связи со снижением резистентности к развитию инфекционных осложнений. Американская Диабетическая Ассоциация рекомендует проводить скрининг пациентов с диабетом на ЗПА и измерение ЛПИ каждые 5 лет.

### **Артериальная гипертензия**

Гипертензия связана с развитием всех форм сердечно-сосудистых заболеваний, включая и ЗПА, хотя относительный риск развития ЗПА при артериальной гипертензии ниже, чем при диабете или курении.

### **Гиперлипидемия**

Во Фрамингемском исследовании уровень холестерина натощак больше 7 ммоль/л (270 мг/дл) ассоциировался с удвоением заболеваемости ПХ, однако большей прогностической силой обладало отношение общего холестерина к липопротеидам высокой плотности (ЛВП). В другом исследовании у больных с ЗПА по сравнению с контрольной группой значительно повышался уровень триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), триглицеридов очень низкой плотности, протеинов очень низкой плотности липопротеидов промежуточной (низкой) плотности, триглицеридов промежуточной плотности и снижался уровень липопротеидов высокой плотности. Несколько исследований показали, что уровень общего холестерина является мощным независимым фактором риска развития ЗПА, в других эта зависимость не была продемонстрирована. Также предполагается, что табакокурение усиливает эффект гиперхолестеринемии.



Существуют свидетельства того, что лечение гиперлипидемии снижает как темпы прогрессирования ЗПА, так и заболеваемость ПХ. Имеется информация о связи между ЗПА, их прогрессированием системными осложнениями, и гипертриглицеридемией. Липопротеин также является значимым независимым фактором риска развития ЗПА.

### **Маркеры воспаления**

Было выявлено, что у асимптомных пациентов, у которых в последующие 5 лет разовьется ЗПА, повышен уровень содержания С-реактивного белка по сравнению с больными схожего возраста, но остающихся асимптомными.

### **Повышенная вязкость крови и гиперкоагуляционные состояния**

У больных с ЗПА отмечаются повышенные уровни гематокрита и вязкости крови, что, возможно, является последствием курения, выявлены высокий уровень фибриногена плазмы, что также является фактором риска развития тромбоза. Также было показано, что и повышенная вязкость крови и гиперкоагуляция являются маркерами плохого прогноза.

### **Гипергомоцистеинемия**

Среди сосудистых больных чаще встречается гипергомоцистеинемия, чем в общей популяции, где заболеваемость ею составляет 1%. Гипергомоцистеинемия встречается у 30% молодых больных с ЗПА. Предположение о том, что гипергомоцистеинемия может быть независимым фактором риска развития атеросклероза, было доказано в нескольких исследованиях. Гипергомоцистеинемия может быть даже более значимым фактором риска развития ЗПА, чем ИБС.

### **Хроническая почечная недостаточность**

Существует связь между почечной недостаточностью и ЗПА, которую доказывают некоторые исследования. В исследовании HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) почечная недостаточность независимо ассоциировалась с развитием ЗПА в будущем у женщин в постменопаузе.

При оценке табакокурения выявлено, что пациентов, никогда не куривших, было лишь 15,2%. 40,9% продолжали курить уже при развитии ХОЗАНК (см. рис. 3). Выявлено, что около 56,2% пациентов имеют генетическую предрасположенность к развитию атеросклероза в виде

Рис. 3 Факторы риска развития ХОЗАНК в %.



инфаркта миокарда, ИБС, ГБ, заболеваний периферических сосудов у ближайших родственников.

Избыточный вес, как маркер метаболических нарушений, обнаружен у 48,9% пациентов. Выявлено, что более четверти пациентов в прошлом интенсивно занимались спортом (26,4%).

Количество больных, ранее перенесших

аппендэктомию, составило, в среднем, 28% (в то время как общая заболеваемость аппендицитом среди населения составляет 0,05%). Тонзиллэктомия была проведена у 8,6% больных.

14,6% обследованных больных перенесли инфекционный гепатит. Производственные вредности присутствовали у 19,7%. При этом с вибрацией сталкивались 3,8% пациентов, различные химические вещества на производстве - у 12,8%, радиация - у 1,6%, другие факторы - 1,4%.

Таким образом для ХОЗАНК нами выделены наиболее значимые факторы риска и построена их иерархия важности для данного вида

патологии, что очень важно для профилактики построения индивидуальной эффективной схемы амбулаторного лечения.

Что касается сопутствующих заболеваний при ХОЗАНК, то ишемическая болезнь сердца обнаружена у 58,4% обследованных пациентов, 68% из них имели 2б-3 стадии артериальной недостаточности пораженной конечности. Инфаркт миокарда перенесли 18,6% пациентов (все больные имели 2б-3 стадии). Нарушения сердечного ритма отмечено у 13,6% пациентов (90% из них имели 2б-3 стадии). Гипертоническая болезнь отмечена у 32,5% больных. Острое нарушение мозгового кровообращения имело место, в среднем, в 6,8% случаев, с равномерным распределением по всем группам больных, сахарный диабет выявлен у 8,47% пациентов, обратившихся в ангиологический центр.

### **Основные недостатки лечения больных ХОЗАНК**

В работе проанализированы и достоверно определены основные критические моменты в организации системы амбулаторно-поликлинического наблюдения и лечения больных с ХОЗАНК.

В общем оценить сложившуюся ситуацию с лечением больных ХОЗАНК можно следующим образом:

- низкая эффективность лечения больных ХОЗАНК (по нашим данным около 40% положительных результатов), связанная, прежде всего, с недостаточной компетенцией врачей поликлиник в вопросах терапевтической ангиологии (78% врачей не имеют первичной специализации);
- недооценивается важность консервативного лечения больных ХОЗАНК в амбулаторных условиях, многие врачи считают достаточным лишь проведение курсов стационарного лечения 1-2 раза в год;
- в послеоперационном периоде подавляющее большинство больных не получает достаточного лечения (по нашим данным их около 80%), что крайне негативно сказывается на отдаленных результатах;

- лечебные рекомендации в выписке из истории болезни при завершении стационарного этапа лечения, в большинстве случаев непонятны не только пациентам, но и врачам;
- не выявляются и, соответственно, не лечатся больные с субклиническими формами ХОЗАНК;
- отсутствует методическая литература, посвященная вопросам амбулаторной ангиологии;
- несмотря на широкое распространение заболеваний периферических сосудов (артерий, вен, лимфатических сосудов), специальность "ангиология" не существует, что резко ограничивает перспективы повышения эффективности лечения данных пациентов.

### **Основные направления и принципы лечебной программы, проводимой больным ХОЗАНК в амбулаторных условиях**

Конкретные направления консервативной терапии больных ХОЗАНК сводятся к следующему:

1) устранение или ограничение влияния факторов риска развития заболевания (гиподинамия, курение, нерациональное питание, злоупотребление алкоголем, производственные или экологические вредности);

2) медикаментозная терапия, включающая:

- прием антитромбоцитарных препаратов (различные формы аспирина, клопидогрель);
- мероприятия, направленные на коррекцию нарушений липидного обмена (соблюдение диеты, отказ от курения, адекватные физические нагрузки, фармакотерапия);
- антиоксидантную терапию (танакан - EGb 761, витамин E), отказ от курения;
- прием вазоактивных препаратов: пентоксифиллин (Трентал-400), производные никотиновой кислоты, дипиридамол и пр.;

- назначение препаратов метаболического действия (витамины, системная энзимотерапия, солкосерил и пр.).

Крайне важную роль играют также нефармакологические методы лечения, в частности тренировочная ходьба (с обязательным достижением ишемической боли в пораженной конечности), физиотерапия и санаторно-курортное лечение, квантовая гемотерапия (УФО крови, лазерное облучение крови), плазмаферез.

Что касается устранения факторов риска, то здесь прежде всего необходим отказ от курения, о неблагоприятном влиянии которого на атерогенез и другие метаболические процессы должно быть сообщено больному. Это влияние сводится к следующему:

- увеличение концентрации свободных жирных кислот, липопротеидов низкой плотности и снижение уровня липопротеидов высокой плотности;
- повышение атерогенности ЛПНП за счет их окислительной модификации;
- токсическое действие на эндотелий, сопровождающееся снижением синтеза простациклина, NO и увеличением тромбоксана A<sub>2</sub>;
- пролиферация гладкомышечных клеток и увеличение синтеза соединительной ткани в сосудистой стенке;
- снижение фибринолитической активности крови, повышение уровня фибриногена;
- повышение уровня карбоксигемоглобина и ухудшение кислородного обмена;
- повышение агрегации тромбоцитов и снижение эффективности антиагрегационных препаратов;
- усугубление имеющегося дефицита витамина С, что в сочетании с неблагоприятными экологическими факторами отрицательно влияет на механизмы иммунной защиты.

Выбор метода отказа от курения зависит от различных факторов, в частности от стажа курения. В случае, если он ограничивается сроком 5-10

лет и пациент в среднем выкуривает до пяти сигарет в день, следует рекомендовать методику быстрого отказа от курения. При большем стаже и большей интенсивности курения рекомендуется способ самостоятельного, постепенного отказа от этой привычки.

Основываясь на накопленном опыте, мы считаем, что стратегия лечения больных ХОЗАНК должна определяться следующим:

- 1) амбулаторная консервативная терапия необходима абсолютно всем больным ХОЗАНК, независимо от стадии заболевания или выполненного хирургического вмешательства. Чем раньше начато лечение, тем выше его эффективность. Отсутствие адекватной консервативной терапии на ранних стадиях заболевания приводит к его прогрессированию и необходимости более сложного и дорогостоящего лечения;
- 2) лечение должно быть непрерывным и комплексным, с использованием всех доступных лечебных воздействий: устранение факторов риска, соблюдение рекомендованного режима питания и программы физических нагрузок, фармакотерапия, физиотерапия, санаторно-курортное лечение. При этом нужно учитывать, что характер лечебных мероприятий во многом зависит от генеза сосудистого поражения, наличия и выраженности сопутствующих заболеваний;
- 3) больной должен быть в достаточной степени информирован об особенностях своего заболевания и причинах его возникновения, а также уметь контролировать свое состояние. Активная позиция пациента во многом определяет успех лечения.
- 4) основой общей лечебной программы у больных ХОЗАНК – терапия проводимая в амбулаторно;
- 5) лечение в стационаре является дополнением к амбулаторному и выполняется при тяжелых стадиях артериальной недостаточности;
- 6) решение вопроса о необходимости и возможности оперативного вмешательства предполагает оценку предшествующего консервативного лечения (адекватного), характера поражения сосудистого русла и наличия

сопутствующих заболеваний.

Несоблюдение указанных принципов, по данным нашего анализа, приводит к следующим ошибочным вариантам лечебной тактики. Больные либо:

- 1) практически не получают ни амбулаторного, ни стационарного лечения;
- 2) лечатся эпизодически и только в стационаре;
- 3) амбулаторную терапию получают нерегулярно, в стационаре не лечатся;
- 4) амбулаторную терапию получают эпизодически, но лечатся регулярно в стационаре.

Все перечисленные варианты являются неэффективными или мало эффективными, с низким процентом удовлетворительных результатов (около 40%). Лечение же, проводимое в соответствии с рекомендациями врачей ангиологического центра, когда больные получают консервативную терапию непрерывно амбулаторно или же с добавлением курсов стационарного лечения (при этом используются вполне доступные лекарственные средства, а также другие профилактические и лечебные факторы), оказалось эффективным в 83-87% случаев.

### **Сравнительные результаты различных вариантов лечения больных ХОЗАНК**

Важность консервативной терапии (КТ) больных ХОЗАНК трудно переоценить, поскольку именно ее эффективностью определяется стабилизация или регресс клинических проявлений заболевания. Без адекватной КТ невозможно рассчитывать на сохранение результатов хирургического вмешательства в течение длительного времени.

В представленной работе нами проведено сравнение различных вариантов КТ, когда больной: 1) практически не получает ни амбулаторного, ни стационарного лечения; 2) лечится эпизодически только в стационаре; 3)

амбулаторную терапию получает, хотя и нерегулярно, в стационаре не лечится; 4) амбулаторную терапию получает эпизодически, но регулярно лечится в стационаре; 5) постоянно получает КТ в амбулаторных условиях; 6) постоянно получает амбулаторную КТ и дополнительно лечится в стационаре.

Два последних варианта лечения проводились в соответствии с нашими рекомендациями во время консультации в КДЦ. При этом использовали вполне доступные препараты в сочетании с рекомендациями по режиму питания, физическим нагрузкам, тренировочной ходьбе. 1-4 варианты лечения выполнялись в условиях районных поликлиник до обращения больных в нашу клинику. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2. Варианты консервативной терапии и их результаты.

Варианты КТ	улучшение	стабилизация	ухудшение	число больных
1	0	3 (12,0 %)	22 (88,0%)	25
2	0	2 (28,6%)	5(71,4%)	7
3	4 (19,0%)	7 (33,3%)	10(47,6%)	21
4	1 (8,3%)	5(41,7%)	6 (50,0%)	12
5	17 (73,9%)	5 (21,7%)	1 (4,3%)	23
6	34 (68,0%)	12 (24,0%)	4 (8,0%)	50

Всего: 138 больных

Из приведенных в таблице данных следует:

- 1) полное отсутствие КТ обрекает больных ХОЗАНК, в подавляющем большинстве случаев (88%), на ухудшение их состояния. Лишь у 12% больных процесс стабилизировался;
- 2) эпизодическое стационарное лечение, без дополнительной амбулаторной терапии, по полученным результатам мало отличается от предыдущей группы;
- 3) проведение амбулаторной (хотя и нерегулярной) терапии, даже без лечения в стационаре, существенно улучшает результаты лечения (47,6%



неудовлетворительных результатов и в 19% отмечено улучшение);

4) добавление к нерегулярной амбулаторной терапии систематического стационарного лечения заметно не улучшает полученные результаты;

5) последние два варианта лечения (адекватная амбулаторная КТ - либо как самостоятельный метод лечения, либо в сочетании с лечением проводимым в стационаре) значительно более эффективны, по сравнению с предыдущими. Существенные различия между ними, независимо от проводимого стационарного лечения, отсутствуют.

Таким образом, консервативная терапия проводимая в амбулаторных условиях выступает как наиболее важный компонент лечения больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.

### **Сравнительный анализ эффективности клинической и поликлинической модели лечения.**

Нами произведен сравнительный анализ эффективности лечения, проводимого в районных поликлиниках и по предложенной нами программе консервативного лечения больных ХОЗАНК в условиях ангиологического центра. Проанализированы отдаленные результаты консервативного лечения 324 больных, находившихся под наблюдением в ангиологическом центре при ГКБ №1 им Н.И. Пирогова. Продолжительность лечения - от одного до восьми лет.

Все пациенты, находившиеся под наблюдением в ангиологическом центре, также как и в сравниваемых 1-4 группах, по вариантам консервативной терапии были разделены на две группы (5 и 6 гр), когда больные (рис. 5):

- постоянно получали консервативную терапию амбулаторно;
- постоянно получали амбулаторную КТ и дополнительно лечились в стационаре (1-2 раза в год).

В среднем, явное улучшение после начала лечения в 5-6 группах больных, наблюдавшихся в ангиологическом центре, отмечено в 69,9% случаев (для

сравнения, в группах больных, наблюдавшихся в районных поликлиниках - всего лишь 7,7%). Патологический процесс стабилизировался в 23,3% случаев в 5-6 группах (в 26% случаев - в 1-4 группах). Ухудшение, несмотря на лечение, развилось у 6,8% в 5-6 группах. Это были, в основном, пациенты пожилого возраста ( $70,2 \pm 11,9$  лет) и началом лечения уже в тяжелых стадиях патологического процесса (ухудшение в 1-4 группах отмечено у 66,2% пациентов). Сразу после начала лечения улучшение произошло в 11% случаев в 1-4 группах и в 52,4% в 5-6 группах, что говорит о различной адекватности проводимой консервативной терапии в районных поликлиниках и в ангиологическом центре. В общем, положительные результаты лечения получены в 87% случаев в 5-6 группах против 34% в 1-4 группах. Важно при этом отметить, что добавление к амбулаторно проводимому лечению периодических курсов интенсивной терапии, проводимой в стационаре 1-2 раза в год существенно не влияло на конечный успех лечения. Это говорит, прежде всего, о важности принципа непрерывности лечения больных ХОЗАНК.

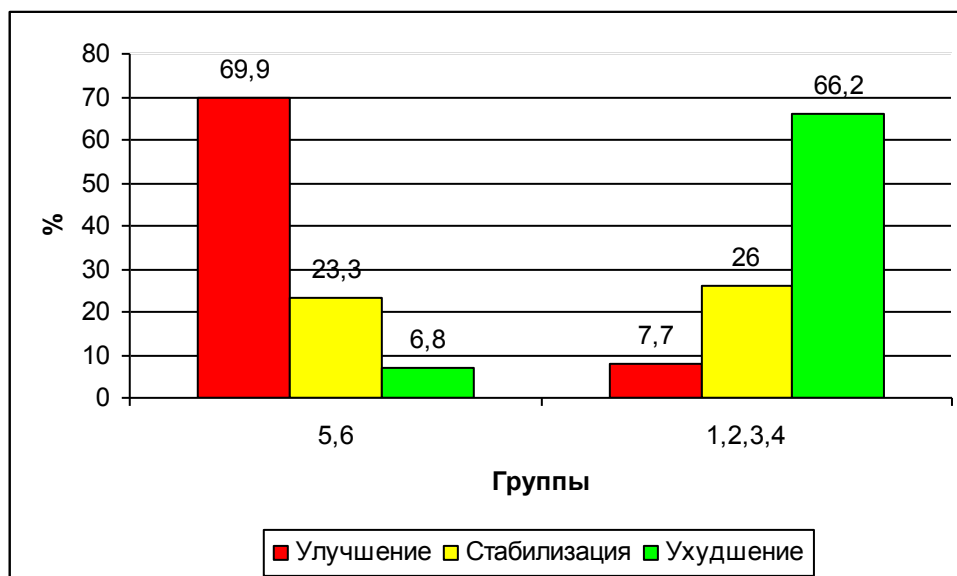


Рис. 5 Результаты лечения больных ХОЗАНК в районных поликлиниках (1-4 гр) и в специализированном ангиологическом центре (5 и 6 гр) в зависимости от вариантов консервативной терапии.

Таким образом, выявлены существенные различия в качестве лечения в условиях районных поликлиник и в специализированном ангиологическом центре. Полученные нами данные показывают, что эффективность амбулаторной консервативной терапии больных ХОЗАНК может быть весьма высокой при соблюдении принципиальных установок, к которым, главным образом, относятся: 1) непрерывность лечения; 2) комплексность; 3) ориентация больного в своем заболевании, понимание им принципов лечения и оценки своего состояния.

### **Анализ отдаленных результатов консервативного лечения больных с ХОЗАНК**

При анализе отдаленных результатов лечения у данных больных выявлено, что в общем, явное улучшение отмечено всего у 7,7%. Из них в 1-й и во 2-й группах улучшения не было ни у кого и только у 4 пациентов (19%) в 3-й группе и у одного пациента 4-й группы (8,3%) отмечена положительная динамика заболевания. У 11% больных имело место улучшение состояния пораженной конечности на фоне проводимой терапии, но после ее отмены состояние больных ухудшилось (консервативную терапию у этих больных мы оценили как эффективную).

Стабилизация процесса произошла у 12% в 1-й группе, у 28,6% во 2-й группе, у 33,3% в 3-й группе и 41,7% - в 4-й группе. Всего – стабилизация процесса отмечена у 26,3% из числа больных, наблюдавшихся в районных поликлиниках.

Ухудшение отмечено у 88% в 1-й группе, у 71,4% - во 2-й группе, у 47,6% - в 3-й группе и у 50% - в 4-й группе. Всего - ухудшение произошло у 66% обследованных пациентов, лечившихся в районных поликлиниках. Обращают на себя внимание высокие цифры неудовлетворительных результатов лечения в первых двух группах, когда консервативная терапия практически не проводилась. Но даже в группе, где стационарное лечение проводилось регулярно, процент ухудшения составил 50%. Это подчеркивает

важность непрерывного амбулаторного лечения. Полученные результаты представлены на рис.4.

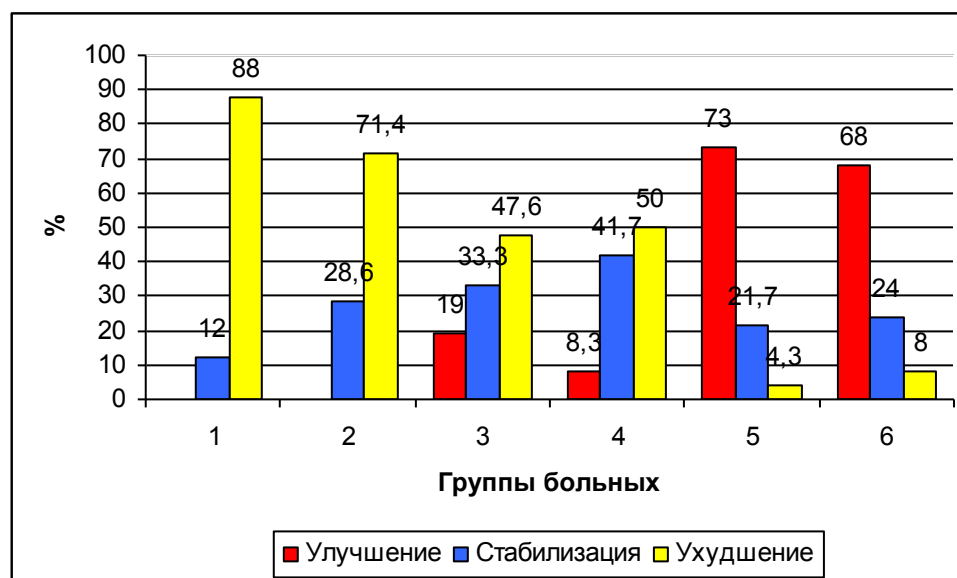


Рис.4 Варианты консервативной терапии и их результаты.

Таким образом, всего положительных результатов во всех группах пациентов, наблюдаемых в районных поликлиниках - около 34%, причем, главным образом, за счет стабилизации процесса, а не улучшения.

### **Отдаленные результаты консервативной терапии больных ХОЗАНК, перенесших хирургические вмешательства**

Несмотря на успехи современной ангиохирургии, отдаленные результаты у пациентов, перенесших реконструктивные операции, далеки от желаемого и нуждаются в улучшении. Одной из причин этого, на наш взгляд, является отсутствие преемственности в наблюдении и лечении больных после их выписки из стационара, т.е. в условиях поликлиники.

Для подтверждения необходимости и значимости консервативной терапии, проводимой после хирургического лечения больных ХОЗАНК были изучены отдаленные результаты 88 пациентов, оперированных в сроки от 2 до 5 лет. Возраст больных составил от 42 до 76 лет (в среднем, 63,4 +3,2 года). Анамнез заболевания, в среднем, 6,5 + 1,4 года (от 4 до 12 лет). На

момент первичной операции большинство больных (77%) имели 2б стадию хронической артериальной недостаточности нижних конечностей.

Анализ отдаленных результатов во всей этой группе больных показал следующее. Ухудшение состояния отметили 52% пациентов, повторно оперировано 58% больных, ампутации выполнены - у 28% . Почти 31% больных умерли, смертность была особенно высока через 2-5 лет после операции, т.е. она никак не может быть связана с самим оперативным вмешательством. Обращает на себя внимание высокий удельный вес в структуре летальности сердечно-сосудистых заболеваний, что подтверждает системность патологического процесса. Таким образом, отдаленные результаты хирургического лечения больных ХОЗАНК весьма неутешительны. Для выяснения причин этого мы проанализировали адекватность амбулаторного консервативного лечения данных больных. Выяснилось, что 55% больных лечились нерегулярно и только в поликлинике. 15% больных регулярно получали лечение в стационаре, но нерегулярно - амбулаторно, 14% практически вообще не лечились. И только 16% больным лечение было проведено относительно адекватно (1 группа).

При сравнении эффективности лечения больных, лечившихся адекватно (1 группа), с результатами, полученными у остальных пациентов (2 группа), было получено следующее (рис.6). В 1 группе за все время наблюдения ампутаций и смертности не было, повторные плановые операции выполнены только 2 пациентам, ухудшение своего состояния не отметил ни один больной. У больных 2 группы в течение первых 6 месяцев после операции артериальная недостаточность стала прогрессировать у 2-х больных, повторные операции были выполнены 3 пациентам, ампутаций и смертей не было. Через 2 года во 2 группе ухудшение отмечено почти у 30% больных, повторные операции выполнены у 16% пациентов, ампутации - у 9%, четверо больных умерли. За 5 лет наблюдения прогрессирование ишемии в той же группе отмечено в 52% случаев, повторные операции выполнены у 61% больных и ампутации - у 30%. Резко возросла смертность - 31%. Таким

образом, изложенные выше неблагоприятные последствия оперативного вмешательства наблюдались у больных, недостаточно эффективно лечившихся в амбулаторных условиях, что обосновывает наш принцип непрерывного пожизненного лечения.

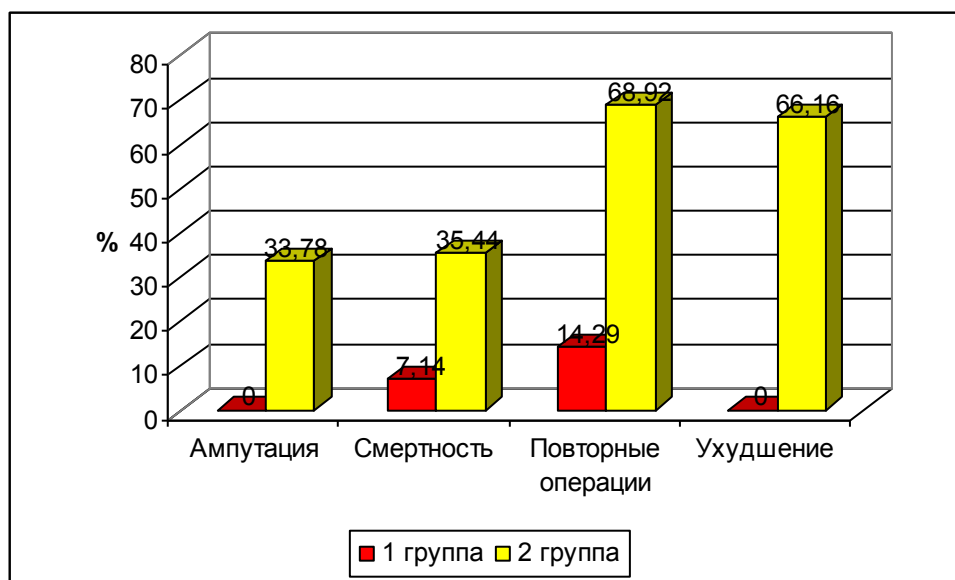


Рис.6 Отдаленные результаты лечения больных ХОЗАНК в зависимости от адекватности амбулаторного консервативного лечения.

Ниже приведены наши данные по оценке эффективности двух наиболее важных препаратов применяемых в лечебной практике: клопидогреля (плавикс) и трентала (пентоксифиллин).

Что касается отдельных лечебных мероприятий и применяемых препаратов, то все упомянуть практически невозможно в связи с их многообразием. Тем не менее мы считаем целесообразным коснуться некоторых из них, учитывая их приоритетность и новизну. Среди них особое место, с точки зрения предупреждения тромботических осложнений и профилактики атеросклеротического процесса, занимают ингибиторы повышенной активности тромбоцитов (тромбоцитарные дезагреганты). Из них в настоящее время наиболее часто используется ацетилсалициловая кислота (АСК), популярность которой, во многом, основана на ее доступности. К недостаткам АСК следует отнести ulcerогенное действие, отсутствие четкой дозозависимости и, довольно часто, отсутствие

клинического эффекта, что в значительной степени связано с высоким процентом резистентности к данному препарату. Последнее, даже при снижении ulcerогенного действия (создание кишечнорастворимых форм и комбинаций с антацидами) заставляет относиться к этому препарату с осторожностью.

Сказанное послужило основанием для создания новых, более эффективных и лучше переносимых препаратов такого же направления действия, в частности производных тиенопиридинов — тиюгопидина и клопидогреля (последний препарат при сопоставимой эффективности имеет лучшую переносимость). Безопасность и эффективность клопидогреля (плавикса), в сравнении с АСК, при первичной и вторичной профилактике ишемических нарушений, была оценена методом двойного слепого кодирования (исследование CAPRIE). Продолжительность наблюдений — от одного до 3 лет. Прием клопидогреля привел к статистически значимому снижению частоты ишемических катастроф, по сравнению с АСК (особенно благоприятная тенденция проявилась в отношении снижения риска развития инфаркта миокарда — почти на 23,2%) [44, 46, 59, 63].

### **Оценка эффективности препарата клопидогрель**

Крайне важную роль в патогенезе ХОЗАНК играет активация тромбоцитов, развивающаяся в результате поражения артериальной стенки и эндотелиальной дисфункции. При этом выделяют два основных механизма этой активации: усиленное образование тромбина (наиболее мощного физиологического активатора тромбоцитов) и замедленное движение тромбоцитов в сосуде, приводящее к связыванию коллагена с его рецепторами на тромбоцитах и тромбина со специфическим рецептором на тромбоцитах - PAR-1.

Активация тромбоцитов сопровождается:

- 1) изменением их формы и повышенной адгезией к эндотелию;
- 2) образованием тромбоцитарных агрегатов;

3) секрецией содержимого гранул, приводящей к:

- высвобождению факторов свертывания и ингибиторов ферментов свертывания (фибриноген, факторы XI, IX, V, XIII, фактор фон Виллебранда);
- высвобождению адгезивных белков: P-селектина, тромбоспондина, фибриногена, фибронектина, витронектина, факторов роста (TGF, PDGFab), 3-тромбоглобулина, фактора 4 тромбоцитов, а также серотонина, АДФ, тромбоксана A<sub>2</sub>;
- в комбинации с тромбином и факторами роста - к стимуляции пролиферации субэндотелиальных фибробластов и гладкомышечных клеток артерий.

Нами была изучена эффективность одного из наиболее мощных современных средств ингибирования повышенной активности тромбоцитов - клопидогреля в составе комплексного лечения и в качестве монотерапии. Эффективность лечения оценивали по длительности безболевого дистанции ходьбы (ББДХ). С этой целью использовали специально разработанную схему, в которой сами больные ежедневно регистрировали ББДХ в шагах. Средняя продолжительность лечения - 2 или 3 месяца. У тех больных регистрировали ББДХ только в начале и в конце лечения: при комплексной терапии она возросла почти на 80%, при монотерапии - на 49%. У части больных ББДХ регистрировали ежедневно. Получено, что действие клопидогреля у них проявляется через 1-4 дня от начала лечения, через 2 недели ББДХ возрастает, по отношению к исходу на 49%, к концу лечения - на 115% (рис.7).

После отмены клопидогреля и продолжении базовой комплексной консервативной терапии, включающей аспирин, ББДХ начинала снижаться - через 2 недели до 100% по отношению к исходу, а через 2 месяца стабилизируется на уровне, превышающем исход на 28%.



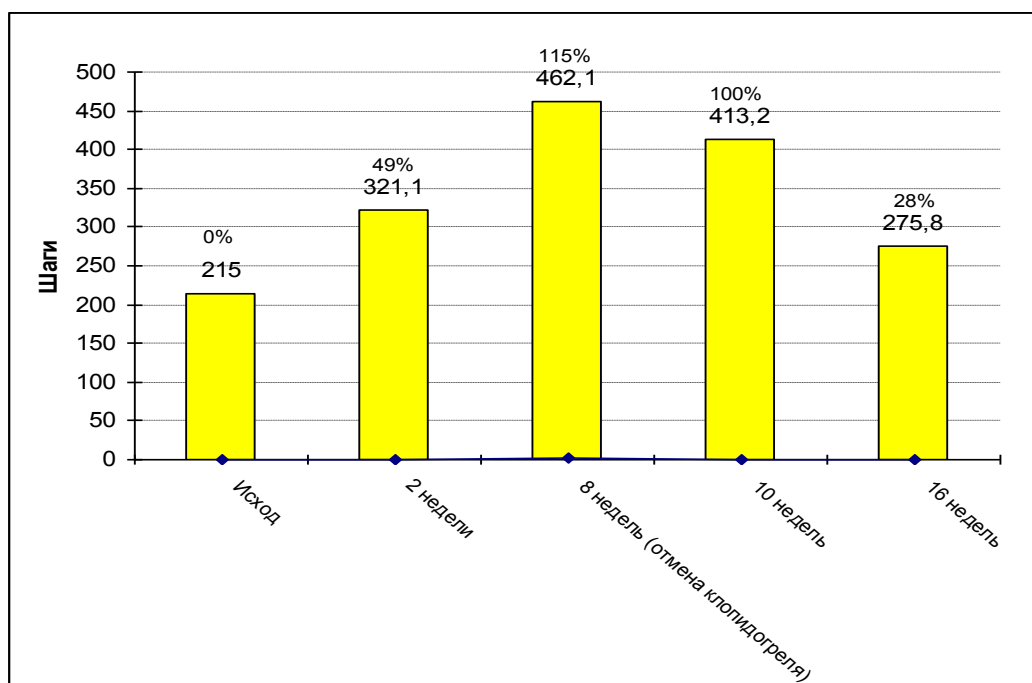


Рис.7. Динамика безболевого ходьбы (в шагах) у больных ХОЗАНК при добавлении к ранее проводимому стандартному лечению клопидогреля

Полученные данные демонстрируют высокую эффективность клопидогреля в составе комплексной терапии и позволяют более обоснованно рекомендовать его использование в клинической практике с учетом фармакокинетических особенностей. При этом нужно учитывать, что у большинства больных после отмены клопидогреля происходит постепенное снижение ББДХ с ее приближением к исходным данным. Для продления полученного клинического эффекта следует максимально продуктивно использовать данный период времени и интенсивно использовать возможности других лечебных методов. Полученные данные обосновывают также необходимость длительного применения клопидогреля.

С целью оценки эффективности клопидогреля в комплексном лечении больных ХОЗАНК нами было обследовано 30 больных, которым проводилась монотерапия данным препаратом и 26 больных, получавших клопидогрель в сочетании с пентоксифиллином (1200 мг в сутки). Средний возраст больных составил 62 года, продолжительность заболевания — 4,8 лет. Стадия артериальной недостаточности 2а и 2б. Курс лечения 2—3 месяца. Дозировка клопидогреля — 75 мг один раз в сутки. Эффективность

лечения определяли по возможности ходьбы, оценивая ее в метрах или в шагах (последнее более точно). Установлено, что при монотерапии клопидогрелем к концу курса лечения происходит увеличение дистанции безболевой ходьбы на 49%. У больных получавших комбинацию "клопидогрель + пентоксифиллин", эта дистанция возросла на 80%. После отмены клопидогреля и назначения вместо него АСК (в сочетании с тем же пентоксифиллином) отмечено постепенное снижение дистанции безболевой ходьбы с превышением через 2 месяца лечения исходных величин лишь на 28%.

Из приведенных данных можно сделать три вывода: 1) комбинация "клопидогрель + пентоксифиллин" более эффективна, чем монотерапия клопидогрелем; 2) комбинация "клопидогрель + пентоксифиллин" более эффективна, чем "пентоксифиллин + АСК"; 3) отмена клопидогреля сопровождается прогрессированием артериальной недостаточности пораженной конечности, из чего следует необходимость длительного (пожизненного) приема этого препарата.

У больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей клопидогрель значительно более эффективен, чем АСК. В программе комплексной терапии больных ХОЗАНК использование клопидогреля (или других тромбоцитарных дезагрегантов) следует считать базовой терапией и использовать его как в виде монотерапии (например, при лечении больных с субклиническими формами ХОЗАНК), так и в комплексе с другими лечебными средствами (никотиновой кислотой, дипиридамолом, липидоснижающими препаратами).

### **Оценка эффективности препарата пентоксифиллин**

Эффективность лечения препарата пентоксифиллин оценивали по раннее предложенной нами методике – регистрация безболевой дистанции ходьбы. Доза препарата составляла в большинстве случаев 1200 мг в сутки per os для приема во время еды. Максимальный положительный эффект

достигался на 6-8 недели лечения. Так, клинический эффект как хороший в начале лечения отметили лишь 7,5% пациентов, то к моменту окончания 2-го месяца лечения, количество респондентов, положительно оценивающих результаты лечения возросло до 56%. В ряде случаев лучшие результаты были получены при большей тяжести атеросклеротического поражения магистральных сосудов.

Пентоксифиллин остается в настоящее время одним из наиболее часто применяемых препаратов в ангиологической практике, что связано с его эффективностью, универсальностью действия, хорошей переносимостью, возможностью сочетания с многими другими лекарственными средствами. При этом доза препарата и длительность курса лечения могут широко варьировать в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Одновременное применение циметизина и пентоксифиллина сопровождается повышением уровня последнего в плазме крови, примерно, на 30%. Целесообразно применение пентоксифиллина с тиклопидином. Оба препарата снижают уровень фибриногена. При этом реже встречаются неврологические симптомы. Достоверно чаще неблагоприятные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются при применении комбинаций «аспирин-дипиридамол-буфломедин». На фоне терапии, сочетающей прием пентоксифиллина одновременно с пероральными антикоагулянтами, у некоторых больных отмечалось увеличение протромбированного времени выше ожидаемого уровня. Отмечен синергизм при применении пентоксифиллина с блокаторами рецепторов серотонина.

### **Разработка методов оценки тяжести артериальной недостаточности нижних конечностей**

Оценка тяжести артериальной недостаточности у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) - необходимый компонент диагноза. Без этой информации невозможно определить прогноз заболевания, лечебную

тактику, оценить эффективность лечебных мероприятий. Наиболее популярным способом оценки данного параметра до сих пор остается хорошо известная классификация Fontaine, модифицированная А.В.Покровским, которая ориентирована на оценку возможности ходьбы, то есть на клинический показатель, что является ее несомненным преимуществом. Однако, в реальной жизни данный способ оценки тяжести артериальной недостаточности используется крайне некорректно - не учитывается скорость ходьбы, место проведения пробы, степень ишемической боли в пораженной конечности. Иначе говоря, пациент должен быть подробно инструктирован о методике проведения данного теста (лучше всего с этой целью использовать специально подготовленную инструкцию, выдаваемую каждому больному). Нами установлено, что в целях диагностики скорость ходьбы должна быть не менее 3 км/час, как наиболее часто используемая и наиболее соответствующая возможностям ходьбы больных ХОЗАНК. Необходимо регистрировать дистанцию безболевого ходьбы, а не максимальную дистанцию ходьбы, поскольку обе эти величины, как правило, хорошо коррелируют между собой, а регистрация максимальной дистанции ходьбы не всегда возможна из-за наличия сопутствующей ишемической болезни сердца. Оценивать можно пройденное расстояние как в метрах, так и в шагах (последнее для многих больных проще, а расстояние в метрах, при необходимости, легко вычислить). Информация по результатам проведенной пробы должна ежедневно регистрироваться пациентом в специальной таблице, которая должна выдаваться, наряду с инструкцией, каждому больному.

Наш опыт консультативной работы с амбулаторными больными и показал, что выполнение вышеуказанных мероприятий значительно упрощает и уточняет оценку состояния больных и эффективность отдельных лечебных препаратов. Кроме того, появляется возможность оправданной обратной связи между больными и врачом, что, на наш взгляд, совершенно необходимо.

Что касается тредмил-теста, особенно расширенного, то он, безусловно, является высокоинформативным и мог бы быть главным методом оценки степени артериальной недостаточности, если бы не три обстоятельства: 1) не все лечебные учреждения имеют тредмил; 2) частое проведение тредмил-теста у конкретного больного невозможно; 3) далеко не все больные ХОЗАНК могут благоприятно перенести данное исследование из-за наличия таких сопутствующих заболеваний, как ИБС, гипертоническая болезнь, нарушение церебрального кровотока и пр. (по нашим данным проведение этого метода оказалось возможным только в 44 % случаев).

Сказанное не только лишней раз обосновывает необходимость субъективной оценки всеми больными ХОЗАНК возможности ходьбы (с соблюдением установленных в инструкции правил), но и сопоставления между собой данных полученных при использовании тредмил-теста и без него. В этой связи рекомендуется скорость ходьбы, как было отмечено ранее, 3 км\час, наклона дорожки быть не должно (это не только позволяет в большей степени обеспечить возможность сопоставления результатов обоих способов оценки возможности ходьбы, но и несколько расширить показания к исследованию на тредмиле, делая его менее нагрузочным) и регистрироваться должна лишь безболевая дистанция ходьбы.

### **Организационные, методологические и методические принципы диспансерного контроля**

По результатам нашей работы сформулированы общие организационные, методологические и методические принципы диспансерного контроля за больными облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей

Лечение больных ХОЗАНК может быть эффективным только при тщательном диспансерном контроле, задачами которого являются:

- постоянный контакт врача и пациента, что позволяет своевременно и целенаправленно выполнять рекомендованную диагностическую и лечебную

программу;

- обследование больного, предполагающее, наряду с оценкой клинических данных (дистанции безболевого ходьбы), выполнение ультразвуковых исследований (доплерографии или дуплексного ангиосканирования), целью которых является не только определение динамики состояния кровообращения в пораженной конечности, но и контроль за течением атеросклеротического процесса в других сосудистых регионах. Кроме того, два раза в год следует анализировать липидный спектр крови;
- плановые сроки консультации больных — не менее двух раз в год, необходимость более частой консультации определяется тяжестью состояния больного;
- контроль за течением других заболеваний;
- хорошо зарекомендовали себя разработанные нами схемы лечения больных благодаря своей наглядности и доступности как для пациентов, так и врачей, эффективное лечение больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий конечностей без использования этих схем невозможно [14, 15].

Наши исследования показали, что, при соблюдении вышеприведенных условий, достоверной разницы между дистанцией безболевого ходьбы полученной при проведении тредмил-теста с горизонтальной дорожкой и при контролируемой врачом ходьбе по коридору нет. Субъективная оценка больными проходимого до боли расстояния без проведения соответствующего предварительного инструктажа у трети больных не совпадает с контролируемой ходьбой.

Изложенный подход к оценке тяжести артериальной недостаточности у больных ХОЗАНК не только крайне важен для практической работы, но и позволяет осуществлять сравнительную оценку результатов различных научных исследований.

## **Экономическое обоснование амбулаторно-поликлинической модели**

Принцип непрерывности лечения, осуществляемого в амбулаторных условиях, ставит вопрос об экономической целесообразности данного подхода. На первый взгляд, периодически проведенные отдельные курсы-терапии более дешевы. Однако, если это сопоставить с результатами, полученными в рассматриваемых группах, которые отражают характер лечебного подхода (лечебную тактику), то мы, с экономической точки зрения, отметили явное предпочтение именно принципа непрерывности лечебного процесса, позволяющего у подавляющего большинства больных предотвратить дальнейшее прогрессирование заболевания. Анализ нашего опыта показал, что прерывистое лечение эффективно менее чем у половины больных, причем у подавляющего большинства из них происходит не улучшение, а лишь стабилизация клинических проявлений заболевания. В результате, как минимум, 50% больных ХОЗАНК, в связи с прогрессированием артериальной недостаточности, требуют через некоторое время применения более сложных и дорогих лечебных схем при меньшей эффективности лечения. Наши расчеты показали, что его годовая стоимость (имеются в виду только расходы на лекарства) при начальных и умеренно выраженных стадиях артериальной недостаточности нижних конечностей составляет 12-15 тысяч рублей в год (1000 рублей в месяц, причем эта сумма может быть существенно ниже для больных, имеющих право на получение ряда препаратов бесплатно). При более тяжелых стадиях стоимость лечения возрастает не менее чем до 20-ти тысяч рублей в год, а при критической ишемии - почти до 60 тысяч рублей в год. Еще дороже обходятся лечение и реабилитация больных после ампутации пораженной конечности, существенно превышая даже расходы, связанные с выполнением реконструктивных сосудистых операций.

Таким образом, неадекватная консервативная терапия больных хроническими облитерирующими и заболеваниями артерий нижних

конечностей при нетяжелых стадиях заболевания приводит в большинстве случаев к последующему значительному увеличению числа больных, требующих существенно более дорогостоящего лечения, в том числе в условиях стационара. Иначе говоря, весьма умеренное увеличение расходов на амбулаторное лечение при ранних стадиях заболевания (связанное с непрерывностью терапии) полностью себя оправдывает за счет почти 90%-го предупреждения дальнейшего прогрессирования патологического процесса. Это в конечном счете существенно сокращает расходы самого больного, государственных лечебных учреждений и органов социальной защиты.

### **ОБСУЖДЕНИЕ МАТЕРИАЛОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Результаты работы свидетельствуют о необходимости и целесообразности регулярного, пожизненного, квалифицированного диспансерного контроля, в том числе за больными, оперированными по поводу ХОЗАНК. Это требует создания соответствующей амбулаторной службы по типу полностью оправдавших себя кардиологических, ревматологических, противотуберкулезных и других диспансеров. Значительный экономический эффект, повышение качества жизни, связанное с улучшением результатов лечения больных ХОЗАНК полностью оправдывает затраты на организацию амбулаторно-поликлинической службы. В настоящее время наиболее реальной перспективой повышения эффективности лечения данных больных является подготовка врачей поликлиник в области терапевтической ангиологии (В.С. Савельев, В.М. Кошкин, 1999) [26].

Без адекватной консервативной терапии проводимой в амбулаторных условиях решить проблему лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) невозможно, даже несмотря на успешное хирургическое вмешательство. Отдельные курсы интенсивной терапии в стационаре (обычно 1 или 2 раза в год) также не решают проблемы лечения этих больных. Только пожизненная,



непрерывная терапия, проводимая, главным образом, амбулаторно может остановить развитие заболевания. Понятно, что это может быть реализовано только при постоянном диспансерном контроле. Что же касается оперативного вмешательства или отдельных курсов стационарного лечения, то их следует рассматривать лишь как эпизоды общей комплексной лечебной программы. Наш опыт показывает, что прерывистое лечение, в частности отдельными стационарными курсами, как правило, в целом малоэффективно, если оно не поддерживается адекватной амбулаторной терапией. Однако, несмотря на кажущуюся очевидность вышеизложенного, в настоящее время значение постоянной амбулаторной терапии явно недооценивается.

Необходимость непрерывной амбулаторной терапии ХОЗАНК (в том числе после оперативных вмешательств) обусловлена патофизиологическими особенностями атеросклеротического или аутоиммунного процесса имеющего место в сосудистой стенке, а также тем, что многие препараты требуют постоянного длительного применения. К ним относятся, в частности, тромбоцитарные дезагреганты (после их отмены в течение достаточно короткого времени тромбоцитарная активность вновь возрастает), гиполипидемические средства, антиоксиданты.

Из сказанного следует, что необходим комплексный подход к лечению. Ограничиваться реализацией лишь одного из этих направлений (например, только коррекции липидного обмена) явно недостаточно. В этой связи представляют интерес препараты комплексного, преимущественно метаболического действия, которые без ограничений могут применяться в амбулаторной практике. Что же касается повышения качества амбулаторной терапии, то, прежде всего, следует повысить уровень квалификации поликлинических врачей в вопросах ангиологии - как с позиции лечебной тактики, так и их информированности о современных лекарственных препаратах, основанной на опыте ведущих лечебных учреждений нашей страны.

Задачей диспансерного контроля за больными с поражением артерий конечностей, осуществляемого на уровне поликлинических лечебных учреждений и проводимого с учетом современных представлений о патогенезе этих заболеваний и принципах их лечения с рациональным использованием комплекса диагностических мероприятий, как при первичном обследовании, так и при контроле за динамикой патологического процесса является в конечном счете существенное улучшение уровня медицинской помощи. В результате повышается качество жизни больных, снижается число инвалидов и пациентов с тяжелыми формами сосудистой недостаточности, уменьшаются летальность, а также финансовые затраты. Следует отметить, что обязанность врача поликлиники (как правило, хирурга) - лечение и патологий периферических артерий, и всех вариантов поражения периферических сосудов - в частности вен и лимфатической системы.

Реализация данной задачи врачами поликлиник предполагает прежде всего первичную диагностику заболеваний периферических сосудов, что подразумевает:

- дифференциальный диагноз между действительным заболеванием периферических сосудов и различными вторичными сосудистыми синдромами. Это относится к поражению артерий конечностей и вторичным сосудистым реакциям, развивающимся на фоне поражения опорно-двигательного аппарата или неврологических нарушений;
- уточнение характера поражения сосудистого русла, локализации патологического процесса и его выраженности, определение нозологической формы заболевания, оценку динамики патологического процесса, выявление факторов риска его возникновения и развития, уточнение характера и адекватности ранее проводимой терапии. Полученная таким образом информация позволяет планировать стратегию лечебных мероприятий, то есть необходимость хирургического вмешательства и сроки его выполнения, лечение в стационаре или только в амбулаторных условиях, а также

индивидуализировать лечебную программу; выяснение факторов риска, предполагающее наряду с анамнестическими сведениями проведение ряда лабораторных исследований, в частности оценку состояния системы свертывания крови, расстройств липидного обмена, а также гиподинамии, сахарного диабета и пр.;

- выявление сопутствующих заболеваний, в том числе тех, которые патогенетически связаны с поражением периферических артерий, чтобы иметь представление о наличии и выраженности поражений экстракраниальных сосудов, кардиологическом статусе, гипертонической болезни или сахарном диабете. Это тем более важно, что не существует полного параллелизма в развитии атеросклеротического процесса в разных сосудистых регионах. Наличие, например, выраженного поражения сосудов нижних конечностей еще не означает, что у данного больного обязательно должно иметь место столь же выраженное поражение коронарных и экстракраниальных сосудов.

Принципиально важно отметить, что, несмотря ни на какие обстоятельства (лечение в стационаре, направление на консультацию к другим специалистам, хирургические вмешательства), абсолютно все ангиологические больные должны наблюдаться в амбулаторных лечебных учреждениях, где главным образом должен осуществляться лечебный процесс. Врач поликлиники непосредственно несет ответственность за пациента. Именно к нему возвращаются больные из стационара, сосредотачивается вся необходимая диагностическая информация и поступают рекомендации других специалистов. При этом приоритет в лечении данных больных принадлежит тем врачам, которые курируют наиболее выраженную патологию. Реализация этой диагностической и лечебной программы, естественно, требует высокой квалификации поликлинических врачей в области ангиологии и организации системы их подготовки.

Говоря об организации лечения в условиях поликлиники, нельзя забывать о социальной адаптации ангиологических больных и о психологической стороне процесса взаимодействия врача и больного. Так, опыт, ранее накопленный при работе ангиологических кабинетов Санкт-Петербурга, показал, что половина больных с заболеваниями периферических сосудов считает, что они больше не могут вести полноценную жизнь. Редкая, несмотря на это, обращаемость данных больных в поликлинику может быть связана с их неплохим общим самочувствием при имеющихся характерных жалобах. Другая причина - недоверие больных к лечащему врачу. В результате зачастую упускается возможность своевременного начала лечения и не обеспечивается его непрерывность, что во многом определяет дальнейший неблагоприятный прогноз заболевания.

Несмотря на кажущуюся очевидность сказанного, анализ сложившейся в настоящее время ситуации показывает, что значение поликлиники как важнейшего звена лечебного процесса явно недооценивается и приоритет отдается лечению в стационаре. В результате амбулаторная терапия оказывается в большинстве случаев недостаточной, что главным образом и определяет неудовлетворительные отдаленные результаты лечения больных с патологией артерий конечностей, в том числе после операции.

Лечебный процесс может быть адекватным только при его регулярном контроле, который подразумевает:

- постоянную оценку пациентом возможности ходьбы - основного клинического показателя состояния нижних конечностей, причем желательно, чтобы каждый больной после соответствующего инструктирования ежедневно регистрировал этот показатель в специальной схеме (точнее и удобнее в шагах);

В последнее время для оценки тяжести артериальной недостаточности нижних конечностей стали использовать тредмил (бегущую дорожку). Наш опыт показал, что в тех случаях, когда проведение данного исследования возможно (это примерно половина больных ХОЗАНК), оно позволяет

получить важную диагностическую информацию. Однако наличие большого числа противопоказаний не позволяет рекомендовать его для широкого клинического применения. Что касается сопоставления данных тредмил-теста с обычной клинической оценкой возможности ходьбы, то, по данным Е.М. Носенко и Л.В. Дадовой, это возможно лишь при горизонтальном положении дорожки и скорости ходьбы 3 км в час.

- регистрацию величины регионарного АД с расчетом лодыжечно-плечевого индекса с использованием ультразвуковой доплерографии (как минимум 1 раз в год, а при наличии у больного жалоб, свидетельствующих об ухудшении, то есть при сокращении безболевого расстояния ходьбы, - чаще);

- мониторинг динамики атеросклеротического процесса с помощью дуплексного ангиосканирования как артерий пораженной конечности, так и других наиболее часто поражаемых сосудистых регионов (обычно сонных артерий). Это важно, поскольку увеличение максимальной дистанции ходьбы, в частности за счет коллатеральной компенсации и улучшения текучих свойств крови, не всегда сопровождается одновременным регрессом или стабилизацией атеросклеротического процесса в артериях (в этих случаях необходимо усилить терапию, направленную на нормализацию липидного обмена);

- контроль за показателями липидного обмена (1-2 раза в год);
- при сопутствующем сахарном диабете - обязательный постоянный контроль за адекватностью сахароснижающей терапии (в том числе за значениями гликированного гемоглобина).

Сроки посещения больными своего лечащего врача определяются тяжестью заболевания, опытом и дисциплинированностью больных (когда есть уверенность в том, что они четко выполняют все предписанные рекомендации и сами могут определить необходимость внеплановой экстренной консультации). В случае стабильной ситуации достаточно 2-х консультаций в год (вопрос об объеме обследования при этом решается

индивидуально: обычно проводится доплеровское исследование для оценки состояния периферического кровообращения и величины лодыжечно-плечевого индекса). При тяжелых стадиях артериальной недостаточности консультативный прием больных проводится чаще - с перерывами от 1 недели до 1-2 месяцев (в зависимости от необходимости).

Крайне важное значение имеет четкость и доступность для больного рекомендаций врача, в частности последовательность приема препаратов, длительность их применения на фоне комплексной терапии и пр. Поэтому каждому пациенту необходимо выдавать заключение врача с диагнозом и изложением всех необходимых лечебных мероприятий, а также схему назначения препаратов, примеры которых приведены в Приложении.

В амбулаторных условиях возможно также проведение интенсивного лечения больных с тяжелыми формами ХОЗАНК (стадии ИБ-ША), в частности курса внутривенных вливаний различных препаратов (Трентал, вазапостан или алпростан и др.) или фототерапии. Это, по сравнению с лечением в стационаре, экономически выгодно и более доступно для населения.

Отдельного внимания требуют пациенты с сосудистыми поражениями, развившимися при сахарном диабете (особенно 2-го типа), частота которых крайне велика и которые в конечном счете приводят больных к тяжелой инвалидизации и смерти. Решение проблемы лечения таких больных предусматривает (наряду с созданием центров «диабетическая стопа», куда они направляются главным образом для проведения интенсивной терапии) выполнение лечебных и профилактических мероприятий в районных поликлиниках практически сразу же после установления диагноза «сахарный диабет». Важнейшей задачей этих мероприятий являются профилактика и лечение тесно связанных между собой микроангиопатии и нейропатии. В частности, этим больным следует рекомендовать устранение факторов риска (курение, употребление алкоголя, гиподинамия, избыточный вес), пожизненный прием тромбоцитарных дезагрегантов (аспирин или Плавикс),

антиоксидантов (витамин Е, препараты альфа-липоевой кислоты, аевит, танакан и др.), а также проведение комплекса мероприятий по улучшению липидного обмена. Именно в повышении качества амбулаторной медицинской помощи данным больным с обязательной организацией диспансерного (междисциплинарного) контроля и заключается решение проблемы профилактики и лечения диабетических ангиопатий.

Накопленный опыт и практическая реализация изложенного выше подхода к лечению больных с заболеваниями периферических сосудов, приоритетным направлением которого является лечение, проводимое в условиях поликлиники, убеждают нас в его эффективности. Только тогда полностью обеспечивается преемственность лечения, проводимого в стационаре и в поликлинике. Необходимо подчеркнуть, что данный подход не требует специальных, дополнительных материальных затрат, меняя главным образом идеологию лечения больных с заболеваниями периферических сосудов. Именно программа лечебных мероприятий, осуществить которую можно при диспансерном контроле в условиях поликлиники, а не эпизодическое бессистемное применение каких-либо отдельных, возможно даже очень эффективных, лекарственных средств позволит сделать существенный шаг в повышении качества медицинской помощи больным с заболеваниями артерий конечностей. В основе практической реализации изложенных выше лечебных установок прежде всего лежит квалификация поликлинических врачей, повышение которой может быть осуществлено на специальных курсах системы послевузовского образования.

Проведение консервативной терапии в соответствии с указанными выше принципами в условиях ангиологического консультативно-диагностического центра позволяет повысить ее эффективность до 83-87% (сюда же входят больные с III стадией артериальной недостаточности нижних конечностей и с сахарным диабетом).

## **ВЫВОДЫ**

1. Около 80% больных ХОЗАНК в послеоперационном периоде или консервативного лечения в клинико-диагностическом центре ГКБ №1 в дальнейшем не получают квалифицированной медицинской помощи в лечебно-профилактических учреждениях амбулаторного звена.
2. ХОЗАНК протекает на фоне общего атеросклероза, что предопределяет мультифокальность поражения артерий и проявляется сопутствующей ИБС (58,4%) и поражением экстракраниальных сосудов (56,2%).
3. Факторами риска развития ХОЗАНК являются: курение (84,8%), заболевания печени и желчевыводящих путей (14,6%), наследственная предрасположенность (12,6%), сахарный диабет (8,47%), ранее выполненные операции на иммунокомпетентных органах - тонзиллэктомия (8,6%) и аппендэктомия (28%), производственные вредности (19,7%).
4. Среди больных ХОЗАНК преобладает возраст 60-64 года. В амбулаторной практике чаще всего (62,1%) отмечается 2б стадия хронической артериальной недостаточности нижних конечностей.
5. Эффективность лечения больных ХОЗАНК в условиях районных поликлиник по критерию стабилизации патологического процесса составляет 34%, в специализированном ангиологическом центре - 87%.
6. Основной причиной неудовлетворительных результатов лечения, проводимого в поликлиниках, является его неадекватность, связанная с недооценкой значимости амбулаторной консервативной терапии, отсутствием четких медицинских стандартов в этой области, а также с недостаточной профессиональной подготовкой поликлинических врачей (свыше 70% врачей не имеют первичной специализации по ангиологии).
7. Внедрение в практику амбулаторного комплексного лечения пациентов ХОЗАНК – разработанных нами диагностических методов, схемы и принципов лечения снижают инвалидизацию пациентов на 18%, а



также необходимость ампутаций пораженной конечности в первые 5 лет на 24%.

8. Ингибирование повышенной активности тромбоцитов - крайне важное и патогенетически оправданное направление лечения больных ХОЗАНК. Наиболее эффективным антитромбоцитарным препаратом для лечения больных ХОЗАНК, является клопидогрель. Применение клопидогреля при лечении больных ХОЗАНК приводит к клиническому улучшению в 49% при монотерапии и в 80% - в составе комплексного лечения.
9. Непосредственный эффект от лечения препаратом клопидогрель наступает на 2-ой неделе. Отмена препарата сопровождается прогрессированием артериальной недостаточности пораженной конечности, что предопределяет необходимость длительного пожизненного приема этого препарата.
10. У пациентов с ХОЗАНК, имеющих повышенную вязкость крови, избыточную ломкость форменных элементов крови наибольший клинический эффект наблюдается при применении пентоксифиллина.
11. Препаратом выбора в поликлинической ангиологической практике является пентоксифиллин, что связано с его эффективностью, универсальностью действия, хорошей переносимостью, а также возможностью сочетания со многими другими лекарственными средствами. Терапия, сочетающая прием пентоксифиллина одновременно с пероральными антикоагулянтами (фенилин, синкумар, варфарин), приводит к увеличению протромбированного времени. Наибольший клинический эффект (увеличение ББДХ) наблюдается при комплексном применении пентоксифиллина с блокаторами рецепторов серотонина.
12. Наиболее оптимальна, в качестве поддерживающей терапии комбинация препаратов клопидогрель + пентоксифиллин. Наименьшая

продолжительность курса лечения – 3 месяца. Частота повторных курсов определяется тяжестью патологического процесса.

13. Терапия, проводимая по разработанным в клинике принципам, основными из которых являются комплексность, преемственность, непрерывность лечения, экономически значительно более выгодна (трудопотери и инвалидизация) благодаря своей эффективности и, соответственно, снижению числа больных с тяжелыми стадиями артериальной недостаточности.

### **ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ РАБОТЫ**

1. Модель диспансерного ведения больных ХОЗАНК апробирована на ряде лечебно-профилактических учреждений поликлинического звена: 7-ая городская клиническая больница г. Волгограда, медсанчасть ВМПЗ и др.
2. В настоящее время нами разработаны инструкции по применению новых диагностических методов для амбулаторно-поликлинического лечения и оценки тяжести состояния больных ХОЗАНК для амбулаторно-поликлинических учреждений Департамента здравоохранения г. Москвы.
3. Утвердить в Департаменте здравоохранения рекомендации лечебно-профилактическим учреждениям амбулаторно-поликлинического звена, а также схемы комплексной модели ведения больных ХОЗАНК.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абалмасов К.Г., Бузиашвили Ю.И., Мороозов К.М., Папоян С.А. Качество жизни больных с хронической ишемией нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия.-2004.-№2.-С.8-14.
2. Абзианидзе Г.А. Пути оптимизации хирургического лечения пораженных атеросклерозом терминального отдела аорты и магистральных артерий нижних конечностей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- Тбилиси, 1994.- 42с.
3. Аронов Д.М. Профилактика и лечение атеросклероза.- М.- 2000.- 274с.
4. Афонин А.А. Прогноз и оптимизация хирургического лечения больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей в стадии критической ишемии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.-Р-н/Д., 2003.-21с.
5. Белов Ю.В., Степанко А.Б., Генс А.П., Халилов И.Г. Оценка результатов хирургического лечения больных с множественными поражениями артерий нижних конечностей // Хирургия. – 2001. - №10. – С.33-35
6. Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Евсеев Ю.Н., Новосельцев О.С. Лечение хронической артериальной недостаточности нижних конечностей мидокалмом у больных пожилого и старческого возраста // Хирургия.-2000.-№4.- С.52-55.
7. Гавриленко А.В., Скрылев С.И., Кузубова Е.А. Оценка качества жизни у пациентов с критической ишемией нижних конечностей // Ангиол. и сос. хир.-2001.-Т.7,№3.-С.8-14.
8. Гусева Л.В. Комплексное лечение больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в поликлинике: Автореф. дис. ... канд.и.ед. наук.- Самара, -2001.-24с.
9. Дуданов И.П., Петровский В.И., Субботина Н.С. Мультифокальный атеросклероз: клинико-патогенетические аспекты ишемических органических осложнений.- Петрозаводск.-2004.-238с.
10. Еропкина А.Г. Тимин Е.Н., Курочкина А.И. и др. О стандартах медицинской помощи хирургическим больным в клиническом стационаре // Хирургия.-2000.-№11.-С.44-46.
11. Карпов В.С., Дудко В.А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение.- Томск.- 1998.- 314с.
12. Кательницкий И.И. Оптимизация хирургического лечения атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Р-н/Д., 2004.-28с.
13. Князев М.Д., Белорусов О.С, Савченко А.Н. Хирургия аорто-подвздошных окклюзии.- Минск: Беларусь, 1980.- 255с.
14. Кошкин В.М., Кириенко А.М., Богачев В.Ю., Золотухин И.А., Носенко Е.М., Дадова Л. Л. В. Принципы организации специализированной ангиологической помощи в амбулаторной практике. Методические рекомендации. М. 2002; 44.
15. Кошкин В. М., Кузнецов М. Р., Калашов П. Б. Лечение больных

- хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в условиях амбулаторной практики:  
Усовершенствованные медицинские технологии / Под ред. академика В. С. Савельева, М. 2005, С.
16. Кошкин В.М. Основы диспансерного контроля за больными хроническими облитерирующими заболеваниями артерий конечностей // Методические рекомендации для врачей.- М.- 1998.-12с.
  17. Кошкин В.М., Кунижев А.С. Адекватное амбулаторное лечение хронических облитерирующих заболеваний артерий конечностей - основа их реабилитации после хирургических вмешательств на сосудах // «Современные технологии медико-социальной и профессиональной реабилитации: задачи, проблемы, перспективы» Мат. Междун. научн.- практич. конф.-М.-1999.-С. 183-184.
  
  18. Кошкин В.М., Кунижев А.С. Консервативная терапия больных облитерирующими артериопатиями и вопросы фармакоэкономики // «Материалы 6 Всероссийского съезда сердечно сосудистых хирургов».-М.-2000.-С.122.
  19. Кошкин В.М., Кунижев А.С. Эффективность различных вариантов амбулаторной консервативной терапии ХОЗАНК // «Материалы 6 Всероссийского съезда сердечно сосудистых хирургов».-М.-2000.-С. 123
  20. Кунижев А.С. Консервативное лечение больных с ХОЗАНК в амбулаторных условиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- М., 2003.- 22с. 157
  21. Лебедев Л.В., Дуданов И.П. Хирургическое лечение сочетанных атеросклеротических поражений ветвей дуги аорты, брюшной аорты и артерий нижних конечностей//Ангиол. и сос. хир.- 1995.- № 1.- С. 111-119.
  22. Покровский А.В. Диагностика и лечение больных с заболеваниями периферических артерий Рекомендации Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. Москва 2007г, 112с.
  23. Покровский А.В., Дан В.Н. Наша тактика при сочетанных поражениях артериальных сосудов // Тез. научн. конф.: «Хирургическое лечение больных с мультифокальным атеросклерозом».- М.- 1996.- С. 37.
  24. Принципы организации специализированной ангиологической помощи в амбулаторной практике / Метод, рекоменд. под ред. В.С.Савельева.- М- 2002.- 44с.
  25. Проценко Н.В., Петин Г.И., Красавин В.А. Успешное хирургическое лечение сочетанных множественных поражений ветвей дуги аорты и ее терминального отдела // Вестн. хир.- 1992.- № 1.- С. 42-43.
  26. Савельев В.С., Кошкин В.М. Адекватная амбулаторная консервативная терапия - основа улучшения отдаленных результатов хирургическим вмешательству больных хроническими

- облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // Ангиол. и сос. хир.-2001.-№3 (прил.).- С.121-122.
27. Савельев В.С., Кошкин В.М. Критическая ишемия нижних конечностей.-М.-Мед,- 1997.-160С.
  28. Савельев В.С., Кошкин В.М., Кунижев А.С. Критическая ишемия как следствие неадекватного лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей на амбулаторном этапе // Ангиол. и сос.хир.-2004,-Т.10,№1.-С.7-11.
  29. Савельев В.С., Кошкин В.М., Кунижев А.С., Первозванский Б.Е. Поликлиника - основное звено лечебной помощи больным с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий конечностей // В сб. «Прогресс и проблемы в диагностике и лечении заболевания сердца и сосудов»/ Материалы юбилейной конференции.-С-Пб.-2000.- С. 167-169.
  30. Савин В.В. Сравнение показателя качества жизни у больных пожилого и старческого возраста с критической ишемией нижних конечностей после сосудисто-реконструктивных операций и ампутаций // Ангиол. и сос. хир.-2001. - Т.7, №1.-С.54-61.
  31. Савин В.В. Хирургическое лечение больных пожилого и старческого возраста с критической ишемией нижних конечностей при атеросклеротическом поражением сосудов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- М., 2001.-21с.
  32. Савин Ю.Н., Воробьев В.В. Перспективы развития и совершенствование амбулаторно-поликлинической помощи// Воен.-мед. журн.-1999.-№8.-С.11-14.
  33. Сапожников Ю.В. Комплексное лечение пациентов с хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей в центре амбулаторной хирургии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Ярославль, 2003.-22с.
  34. Сапожников Ю.В. Миначенко В.К. Рациональная организация помощи больным с хронической артериальной недостаточностью в центре амбулаторной хирургии // «Современные проблемы практической ангиологии и сосудистой хирургии». Сб. научн. работ.- Кострома.- 2001.- С.221-228.
  35. Сидоров В.Н. Особенности лечения критической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза у больных пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Петрозаводск, 2002.-23с.
  36. Тихонова Н.В. Комплексная реабилитация лиц пожилого возраста на базе геронтологического центра: Автореф. дис... канд. мед. наук.- Красноярск,2002.-23с.
  37. Хаев С.Х. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей: контингент больных и роль консервативной терапии, проводимой в амбулаторной практике: Автореф. дис. ... канд.

- мед. наук.- М., 1993.- 26с.
38. Швальб П.Г., Сигаев А.А. Ишемическая болезнь сердца у больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей // Ангиол. и сос. хир.- 1995.-№1.-С.133-139.
  39. 1TASC Management of peripheral arterial disease (PAD). Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC), Eur J Vasc Endovasc Surg 2000; 19 (Suppl A): Siexxviii. SleS250.
  40. 2 TASC. Management of Peripheral Arterial Disease (PAD) TransAtlantic Intersociety Consensus (TASC). J Vase Surg 2000;31 (1 part 2) :SleS287.
  41. 3TASC. Management of peripheral arterial disease (PAD).Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC). Int Angiol 2000;19(1 Suppl.1):IeXXIV. le304.
  42. ADA. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care 2003;26(12):3333e3341.
  43. AHCPR. United States Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research, Acute pain management: operative on medical procedures and trauma. [107]. Rockville MD, AHCPR, 1993.
  44. Bergqvist D., Almgren B., Dickinson J. P. Reduction of the requirement for leg vascular surgery during long- term treatment of claudicant patients with ticlopidin: results from the Swedish Ticlopidine Multicentre Study (STIMS). Eur, J. Vase. Endovasc. Surg. 1995; 10:69-76.
  45. Bessler H., Gilgal R., Djaldetti M. et al. Effect of pentoxifylline on the phagocytic activity, cAMP levels and superoxide anion production by monocytes and polymorphonuclear cells. J Leukoc Biol 1986; 40: 747-5.
  46. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996; 348:1329-1339.
  47. CLEMENT DL, BOCCALON H, DORMANDY J, DURAND-ZALESKI I, FOWKEE G, BROWN T. A clinical approach co the management of the patient with coronary (Co) and/or carotid (Ca) artery disease who presents with leg ischaemia (Lis), Int Angiol 2000; 19(2):97e125.
  48. Criqui M. H, LagerR. D., Fronek A., Feigelson H. S. et al. Mortality over a period of 10 years in patiens with peripheral arterial disease. N. Engl. J. Med. 1992; 326: 381-386.
  49. CRIQUI MH, FRONEK A, BARRETT-CONNOR E, KLAUBER MR, GABRIEL S, GOODMAN D, The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population, Circulation 1985;71(3):510e551.
  50. Cummings D.M., Ballas S.K., Ellison M.J. Lack of effect of pentoxifylline on red blood cell deformabilityJ Clin Pharmacol 1992; 32: 1050-3.
  51. De Bakey M.E., Crawford E.S., Morris G.C. Late results of vascular surgery in the treatment of atherosclerosis // J. Cardiovasc. Surg.-1964.-V.1, N5.- P.473-480.
  52. DORMANDY J, BELCHER G, BROOS P, EIKELBOOM B, LASZLO O, KONRAD Petal. Prospective study of 713 below-knee amputations for

- ischaemia and the effect of prostacyclin analogue on healing. Hawaii Study Group. *Br J Surg* 1994; 81(1):33e37.
53. Dormandy J.A., Heeck L., Vig S. The fate of patients with critical ischaemia. *Semin. Vasc. Surg.* 1999; 12: 142-147.
  54. Ehrly A.M. Improvements in the flow properties of blood: a new therapeutical approach in occlusive arterial disease. *Angiology* 1976; 227: 188-192.
  55. Ely H. Is pentoxifylline the drug of the decade ? *J Amer Academy Dermatol* 1994; 30: 603-621.
  56. Folk E., Fernandes- Ortiz A. Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications. *Am. J. Cardiol.* 1995;75:5B-11B.
  57. FOWKES FG, HOUSLEY E, CAWOOD EH, MACINTYRE CC, RUCLEY CV, PRESCOTT RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence off symptomatic arterial disease. *Diabetes Care* 2005;28(8):1981e1987.
  58. Harris L.M., Peer R., Curl G.R. et all. Long-term follow-up of patients with early atherosclerosis // *J. Vasc. Surg.*- 1996.- V.23, №4.- P.576-580.
  59. Herbert J. M., Frehel D., Vallee E. et al. Clopidogrel a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardio- vasc. Drag. Rev.* 1993; 11:180-198.
  60. HIATT WR, HOAG S, HAMMAN RP, Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1995;91(5):1472e1479.
  61. HIRSCH AT, HASKAL ZJ, HF.RTZER NR, BAKAL CW, CREAGER MA, IIALPERIN JL et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of International Raidology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood institute; Society for Vascular Nursing; Trans Atlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1239e1312.
  62. Howell M.A, Colgan M.P., Seeger R.W. et al. Relationship of severity of lower limb peripheral vascular disease to mortality and morbidity: a six-year follow- up study. *J. Vasc. Surg.* 1989; 9: 691-697.
  63. Janzon L., Bergqvist D., Boberg J. et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication effects of ticlopidin: results from STIMS the Swedish Ticlopidin Multicenter Study. *J. Intern. Med.* 1990; 227: 301 - 308. Erratum *J. Intern. Med.* 1990; 228: 659.
  64. KANNEL WB, SKINNER Jr JJ, SCHWARTZ MJ, SHURTLEFF D. Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study. *Circulation* 1970;41(5):875e883.

65. Kornitzer M., Dramatic M., Sobolsky J., Degre S., De Backer G. Ankle-arm pressure index in asymptomatic middle-aged males — an independent predictor of ten-year coronary heart disease mortality. *Angiology*. 1995; 46: 211-219.
66. Leng G. C, Lee A.J., Fowkes F. G. et al. Incidence natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int. J. Epidemiol.* 1996; 25: 1172-81.
67. MCDERMOTT MM, CRIQUI MH, GREENLAND P, GURALNIK JM, LIU K, PEARCE WH et al. Leg strength in peripheral arterial disease; associations with disease severity and lower-extremity performance. *J Vase Surg* 2004;39(3):523e530.
68. Meijer W. T., Hoes A. W., Rutgers D. et al. Peripheral arterial disease in the elderly of the Rotterdam Study. *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 1998; 18:185-192.
69. Murabito J.M., Evans J. C, Larson M. G., Nieto D., Wilson P. W. F. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke coronary disease and death: the Framingham Study. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1939-1942.
70. Newman A.B., Shemanski L., Manolio T.A. et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality hi the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* 1999; 19: 538-545.
71. O'HAREAM, VITINGHOFF E, HSIA J, SHLIPAK MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol* 2004;15(4):1046e1051.
72. SENTI M, NOGUES X, PEDRO-BOTET J, RUBIES-PRAT J, VIDALBARRA-QUER F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. Role of Intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes. *Circulation* 1992;85(1):30e36
73. Reunanen A., Takkunen B., Aromaa A. Prevalence of intermittent claudication and its effect on mortality. *Acta Med. Scand.* 1982.
74. RIDKER PM, STAMPFBH M.J, RIFAI N- Novel risk factors for systemic atherosclerosis; a comparison of C-reactiv protein, fibrinogen, homocystein, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285 (19):2481e2485.
75. ROTHWELL PM, ELIASZIW M, GUTNIKOV SA, WARLOW CP, BAENETT HJ. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004;363(9413):915e924.
76. Samlaska C.P. et al. Pentoxifylline. *J.Am.Acad.Derm.* 1994; 30: 603-621
77. Sato Y., Miura T., Suzuki Y. Interaction of pentoxifylline with human erythrocytes. Effects of pentoxyfilline on the erythrocyte membrane. *Chem Pharm Bull* 1990; 38: 555- 8
78. SELVIN E, ERLINGER TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and



- Nutrition Examination Survey, 1999e2000. *Circulation* 2004; 110(6): 738e743.
79. Smith G.D., Shipley M.J, Intermittent claudication heart disease risk factors and mortality. The Whitehall Study. *Circulation*. 1990; 82: 1925-1931. 15
  80. Stevanovich V. et al. Effekt von Pentoxifyllin auf das zyklische-AMP-System in Thrombozyten. *Med Welt* 1975; 26: 2230-33
  81. 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.
  82. TUNIS SR, BASS EB, STEINBERG EP. The use of angioplasty, bypass surgery, and amputation in the management of peripheral vascular disease. *N Engl J Med* 1991;325(8);556e562.
  83. Ward A., Clissold S.P. Pentoxifylline: a review of its pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 34: 50-97
  84. Ward A., Clissold S.P. Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 34: 50-97
  85. WIDMER L, BILAND L. Risk profile and occlusive peripheral arterial disease. *Proceedings of 13th International Congress of Angiology* 1985:20.
  86. Zheng Z., Sharrett A., Chambless L. E. et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke, and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 1997; 131:115-125.