УДК: 617.58-005.4 : 612.13 : 615.03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЛОКАЛЬНОЙ ВНУТРИСОСУДИСТОЙ ГЕМОДИНАМИКИ, МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ИММУННОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

С.Б. Николаев, В.А. Лазаренко*, Н.А. Быстрова*, А.И. Конопля*

ГМУ «Курская областная клиническая больница», г. Курск
nsb-kursk@yandex.ru,
**ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Росздрава», г. Курск, main@kgmu.kursknet.ru*

Снижение уровня провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8 при критической ишемии нижних конечностей на фоне лечения серотонином адипинатом и мексикором достоверно коррелировало с улучшением основных показателей регионарной внутрисосудистой гемодинамики и микроциркуляции.

Ключевые слова: микроциркуляция, критическая ишемия, мексикор, серотонина адипинат, цитокины.

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF DISTURBANCES OF THE LOCAL INTRAVASCULAR HEMODYNAMIC, MICROCIRCULATION AND THE IMMUNE STATUS AT THE PATIENT WITH CRITICAL ISCHEMIA OF LOWER EXTREMITIES

S.B. Nikolaev, V.A. Lazarenko*, N.A. Bystrova*, A.I. Konoplya*

Kursk Regional Clinical Hospital, г. Kursk, nsb-kursk@yandex.ru
**Kursk State Medical University, Kursk, main@kgmu.kursknet.ru*

Depression of level of proinflammatory cytokines: FNO-α, IL-6, IL-8 at the patient with a critical ischemia of the lower extremities which were treated by a serotonin adipinas and mexicor authentically correlated with improvement of main indicators of regional intravascular hemodynamic and microcirculation.

Keywords: microcirculation, a critical ischemia, MEXICOR, SEROTONIN ADIPINAS, cytokines.

Симптомы хронической артериальной недостаточности имеют около 15-20% населения старше 60 лет. Частота развития критической ишемии нижних конечностей (КИНК) с последующей гангреной у этих больных остается высокой — до 25%. Часто выполнение реконструктивных операций сопряжено с огромным риском, а у 25-40%

пациентов выполнить вмешательство невозможно из-за распространенности окклюзионного процесса [5].

КИНК характеризуется развитием системной воспалительной реакции (СВР) [2]. Ее проявления связаны с гипоксией большой массы мышечной ткани, которая, по сути, и определяет тяжесть течения заболевания, способствует возникновению грубых нарушений обменных процессов. Отражением СВР являются изменения продукции основных про- и противовоспалительных цитокинов [3].

В связи с этим сохраняет свою актуальность поиск препаратов и их сочетаний, способных не только улучшать кровоснабжение нижних конечностей, но и одновременно уменьшать негативные последствия СВР.

Цель работы

Выявить взаимосвязь между нарушениями локальной внутрисосудистой гемодинамики, микроциркуляции и иммунного статуса у больных КИНК и выяснить возможность их коррекции включением в традиционную терапию мексикора и серотонина адипината.

Материалы и методы

Под наблюдением на базе отделения сосудистой хирургии Курской областной клинической больницы находилось 38 пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей в стадии критической ишемии без трофических расстройств и гангрены (согласно критериям Европейского консенсуса, 1992 г., соответствуя III степени хронической артериальной недостаточности по классификации А.В. Покровского) с наличием нереконструируемого поражения артериального русла. Протокол клинического обследования утвержден региональным этическим комитетом.

Все пациенты с КИНК, давшие информированное согласие на участие в исследовании, были распределены на 2 группы. В 1-й группе (сравнения) 20 пациентов получали стандартную фармакотерапию (пентоксифиллин, никотиновая кислота внутривенно и аспирин per os). Во 2-й группе (основной) у 18 пациентов стандартную терапию в течение 10 дней дополняли внутривенным введением серотонина адипината (10 мг/сутки) и мексикора (800 мг/сутки). Данные клинические группы были стандартизированы по полу (мужчины), степени хронической артериальной недостаточности (III ст.), уровню атеросклеротической окклюзии. Средний возраст в группе сравнения составил 57,4±2,3 года, а в основной группе — 60,2±2,8 года.

Исследование локальной внутрисосудистой гемодинамики артериального русла лимитирующей нижней конечности проводилось до и после лечения при помощи ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДГ) на аппарате ALOKA-4000, Япония. Доплерометрически определяли следующие показатели внутрисосудистой гемодинамики на задней большеберцовой артерии (ЗББА): PI — пульсационный индекс; MDV — средняя диастолическая скорость; VF — объемная скорость кровотока.

Показатели локальной микроциркуляции оценивались с помощью лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», г. Москва). При проведении окклюзионной пробы, позволяющей выявить функциональные возможности микроциркуляторного русла на лимитиру-

ющей конечности, оценивали следующие показатели [5]: М исх. — среднее значение показателя микроциркуляции (ПМ) в перфузионных единицах до окклюзии; М окл. — показатель микроциркуляции в процессе окклюзии; ПМ max — максимальное значение ПМ в процессе развития реактивной постокклюзионной гиперемии; РК — резерв кровотока, отношение ПМ max к М исх., выраженное в процентах; Т max — интервал времени в секундах от момента снятия окклюзии до достижения ПМ max. Также проводилось исследование транскутанного парциального напряжения кислорода на стопе (Тс pO_2) («ТСМ 2», RADIOMETER, Дания).

Количественная оценка уровней ФНОα, ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона-α (ИНФ-α), интерферона-γ (ИНФ-γ) проводилась с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», г. Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Контрольные значения иммунологических показателей были получены на группе из 25 практически здоровых добровольцев.

Достоверность статистических различий средних арифметических величин оценивалась в программном комплексе «БИОСТАТИСТИКА для Windows» с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA): критериев Стьюдента с поправкой Бонферрони (при нормальном распределении), Крускала-Уоллиса (при распределении, не являющемся нормальным). Взаимосвязи устанавливали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия с $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Из литературы известно, что использование вазопростана в условиях КИНК изолированно или после непрямых реваскуляризирующих операций способствует развитию коллатерального кровообращения, объективно выявляемого по изменению спектра доплеровского сдвига частот в дистальных отделах артерий голени [1]. Возможности коллатеральной компенсации кровотока при лечении КИНК серотонином адипинатом изолированно, а также в сочетании с мексикором ранее не исследовались. Поэтому представляло определенный интерес изучить показатели внутрисосудистой гемодинамики и коллатеральной компенсации методом УЗДГ на фоне проводимой консервативной терапии.

Установлено, что на фоне традиционной консервативной терапии статистически значимых изменений параметров внутрисосудистой гемодинамики в дистальных сегментах ЗББА лимитирующей нижней конечности выявлено не было. Напротив, при использовании серотонина адипината и мексикора достоверно повышались количественные показатели: средняя диастолическая скорость и объемная скорость кровотока. Пульсационный индекс, косвенно характеризующий состояние периферического сопротивления в исследуемом сосудистом бассейне, практически не изменялся. Таким образом, развитие коллатеральной компенсации кровотока, о чем свидетельствовало увеличение его скоростных характеристик в дистальных сегментах ЗББА, при отсутствии повышения периферического сопротивления должно обеспечивать

адекватную перфузию крови через микроциркуляторное русло в условиях КИНК на фоне сочетанного применения серотонина адипината и мексикора. Поэтому далее нами изучены изменения на уровне микроциркуляции при использовании разных стратегий консервативной терапии.

Установлено, что у больных с КИНК отмечается достоверное снижение показателя М исх., характеризующего микроциркуляцию до проведения окклюзионной пробы. Во время проведения окклюзионной пробы этот показатель еще больше снижается. В процессе развития постокклюзионной гиперемии показатель микроциркуляции у больных с КИНК превышает свои исходные значения, но остается достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев, что находит отражение в снижении резерва кровотока более чем в 2 раза, при этом время достижения максимального значения показателя микроциркуляции удлиняется в 3,3 раза. Задержка восстановления параметров кровотока в микроциркуляторном русле в данной пробе свидетельствует о поражении микроциркуляторного русла, обусловленного стазом и застоем в капиллярах в условиях критической ишемии (рис. 1).

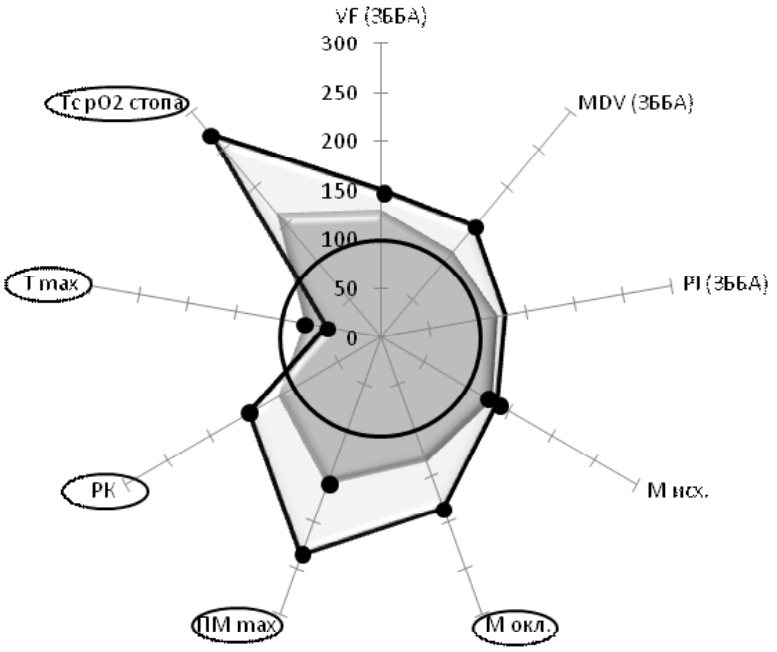

Рис. 1. Состояние локальной внутрисосудистой гемодинамики и микроциркуляции у больных КИНК после традиционного лечения и комбинированной терапии мексикором и серотонином адипинатом

Обозначения:

радиус окружности — показатели до лечения, принятые за 100%

— больные с КИНК, после традиционной терапии

— больные с КИНК, получавшие серотонина адипинат и мексикор

● *— $p<0,05$ по отношению к показателям до лечения*

⬭ *— $p<0,05$ между показателями 2 и 3 группы*

На фоне традиционной терапии отмечено достоверное увеличение базальной и максимальной постокклюзионной микроциркуляции, а также укорочение времени достижения пиковых значений в постокклюзионный период. При этом статистически значимого увеличения резервного кровотка отмечено не было. Это свидетельствовало о сохраняющихся нарушениях микроциркуляции вазоплегического характера на фоне традиционной терапии.

Напротив, в группе больных, получавших сочетанное лечение серотонином адипинатом и мексикором, отмечено достоверное увеличение показателя микроциркуляции как исходного, так и окклюзионного, и максимального. Но в отличие от группы с традиционной терапией у этой категории больных наблюдалось достоверное увеличение резервного кровотока и уменьшение времени достижения пиковых значений в постокклюзионный период. Выявленные изменения отражали процесс восстановления нарушенного в условиях КИНК физиологического механизма вазомоции под воздействием серотонина адипината и мексикора. Результатом улучшения микроциркуляции в лимитирующей нижней конечности при лечении серотонином адипинатом и мексикором явилось увеличение транскутанного напряжения кислорода на стопе с 11,5±1,9 до 37,1±5,2 мм рт.ст. (на 223%). У пациентов, получавших традиционное базовое лечение, достоверных изменений исследуемых показателей выявлено не было (рис.1).

Исследование цитокинового статуса у больных КИНК выявило значительное повышение в плазме крови провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ-α и ИНФ-γ). Умеренное повышение концентрации ИЛ-4, обладающего противовоспалительной активностью, в виде компенсаторного механизма не играло существенной роли в снижении активности первых, так как уровень другого провоспалительного антагониста — ИЛ-10 был достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев (рис. 2).

На фоне традиционной терапии через 10 суток у больных с КИНК сохранялся дисбаланс показателей, характеризующих цитокиновый статус. Статистически достоверно уменьшались концентрации ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, однако не достигая уровня здоровых добровольцев. Сочетанное использование серотонина адипината и мексикора в составе комплексной консервативной терапии КИНК позволяет нормализовать уровни ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-10 и достоверно уменьшить концентрацию ИНФ-α, ИНФ-γ, ИЛ-1α, ИЛ-1β (рис. 2).

Интересно было выяснить корреляционные взаимосвязи между цитокиновым статусом и основными показателями, характеризующими локальную внутрисосудистую гемодинамику и микроциркуляцию после проведенного лечения серотонином адипинатом и мексикором. При этом установлены высокие отрицательные корреляции между показателями, характеризующими объемную скорость кровотока, резервный кровоток, транскутанное напряжение кислорода, и уровнями трех провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8 (таблица). Полученные данные свидетельствуют о значимой роли гипоксической составляющей в индукции синтеза последних,

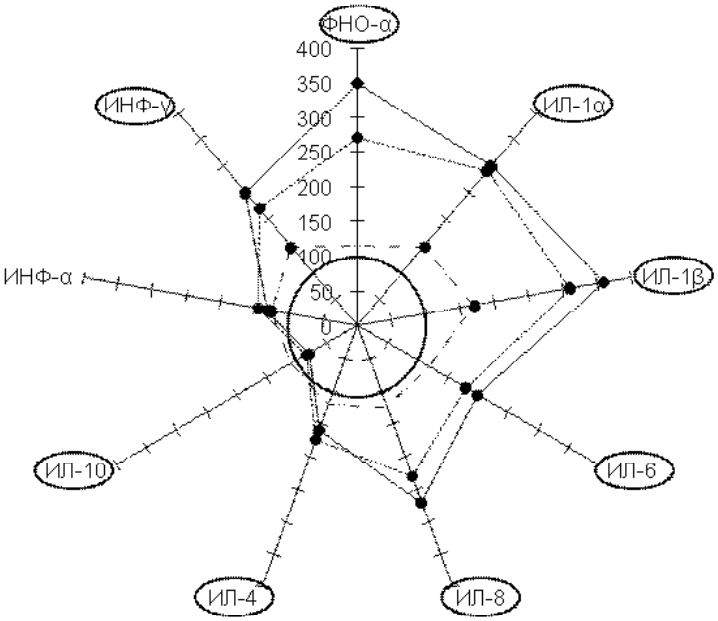

Рис. 2. Цитокиновый статус у больных КИНК на фоне традиционной терапии и сочетанного использования серотонина адипината с мексикором.

Обозначения:

радиус окружности — показатели здоровых доноров, принятые за 100%

——— — показатели больных с КИНК при поступлении в стационар (p<0,05 по отношению к здоровым донорам)

– – – – – — показатели больных с КИНК после традиционной консервативной терапии

— ·· — ·· — — показатели больных с КИНК, получавших серотонина адипинат и мексикор

● — p<0,05 по отношению к показателям здоровых доноров

⬭ — p<0,05 между показателями 3 и 4 группы

что подтверждается также литературными данными, полученными при исследовании цитокинового статуса при ишемической и нейроишемической формах синдрома диабетической стопы [4].

Таким образом, использование мексикора и серотонина адипината в комплексной терапии КИНК улучшает показатели локальной внутрисосудистой гемодинамики и микроциркуляции, что достоверно коррелирует со снижением уровня в плазме крови провоспалительных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8. Уменьшение концентрации ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИНФ-γ, хотя и носит достоверный характер, но не определяется гемодинамическими эффектами данных препаратов.

Корреляционные взаимосвязи между цитокиновым статусом и основными показателями локальной внутрисосудистой гемодинамики и микроциркуляции после лечения серотонином адипинатом и мексикором

Показатели	ФНО-α	ИЛ-1α	ИЛ-1β	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ИНФ-α	ИНФ-γ
VF (ЗББА)	**-0,72**	-0,32	-0,24	-0,27	**-0,66**	**-0,59**	0,12	-0,02	**-0,45**
РК	**-0,81**	0,41	-0,28	**-0,48**	**-0,71**	**-0,43**	0,07	0,06	-0,21
Тс pO_2	**-0,54**	-0,26	**-0,42**	-0,34	**-0,58**	**-0,50**	0,19	-0,06	-0,34

Примечание: жирным шрифтом указаны достоверные коэффициенты корреляции Спирмена (p<0,05)

Список литературы

1. Александрова Е.С., Зудин А.М. Оценка гемодинамики магистральных артерий дуплексным сканированием у неоперабельных пациентов пожилого и старческого возраста с хронической ишемией нижних конечностей // Клинич. геронтология. — 2008. — Т.14. — №7. — С.44 — 50.

2. Андрейчук К.А. Применение перфторана для коррекции системной воспалительной реакции при критической ишемии нижних конечностей: дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2007. — 167 с.

3. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса// Цитокины и воспаление. — 2007. — Т.6. — №4. — С.9–21.

4. Куликова А.Н. Роль воспаления в атерогенезе при сахарном диабете // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т.6. — №3. — С. 14– 19.

5. Особенности консервативной терапии больных старческого возраста с неоперабельными окклюзиями артерий нижних конечностей / М.Д. Дибиров, С.А. Терещенко, А.А. Дибиров и др. // Ангиол. и сосуд. хирургия. — 2007. — №2 — С. 53–54.