

УДК 616.137.83-089.168.1-06+616.12-005.4]-084

## Системна запальна реакція в умовах хронічної критичної ішемії при атеросклеротичній оклюзії стегно-підколінного сегмента

Л.Я. КОВАЛЬЧУК, А.Р. ВАЙДА, О.А. ЯКИМЧУК

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

### THE SYSTEM INFLAMMATORY REACTION IN CONDITIONS OF CHRONIC CRITICAL ISCHEMIA AT ATHEROSCLEROTIC OCCLUSION OF FEMORO-POPLITEAL SEGMENT

L.YA. KOVALCHUK, A.R. VAYDA, O.A. YAKYMCHUK

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

Проведено визначення рівня ендотоксемії у 114 хворих віком 56-72 роки з атеросклеротичною оклюзією стегно-підколінного сегмента, у 71 з яких діагностовано хронічну критичну ішемію, вивчено системну запальну відповідь організму. Встановлено, що системна запальна реакція тісно корелює з активацією ПОЛ та ендогенною інтоксикацією і посилюється після реконструкції стегно-підколінного сегмента.

It was determined the degree of endotoxemia in 114 patients, aged from 56 to 72, with atherosclerotic occlusion of femoro-popliteal segment, in 71 of which was diagnosed chronic critical ischemia, was studied system inflammatory response of the organism. It was established that degree of inflammatory response directly depends on the degree of lipid peroxidation and endotoxemia and considerably increases after the femoro-popliteal segment reconstruction.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** При атеросклеротичній оклюзії магістральних артерій нижніх кінцівок, особливо в стадії хронічної критичної ішемії, спостерігається недостатнє надходження в тканини поживних речовин і кисню [1].

Реперфузія має два корисні наслідки для ішемізованих тканин: відновлення надходження енергії і видалення токсичних метаболітів [2]. Проте повернення ендотоксинів у системну циркуляцію може призвести до серйозних метаболічних наслідків і підсилити місцеві пошкодження, викликані ішемією.

У пошкоджувальних механізмах провідне місце займає запальний компонент [2]. Вивчення механізмів реперфузійних ускладнень та системної запальної відповіді після ревазуляризуючих операцій [3, 4, 5] дасть можливість попередити їх розвиток та запобігти ампутаціям нижніх кінцівок.

Незважаючи на те, що патогенез реперфузійного синдрому на даний час вивчений доволі повно, обставини вимагають проведення подальших досліджень із метою уточнення ступеня впливу синдрому системної запальної реакції на розвиток реперфузійного синдрому, визначення чинників, що йому сприяють [4, 5, 6].

**Мета роботи:** вивчення системно-запальних проявів у пацієнтів із облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок в умовах хронічної критичної ішемії.

**Матеріали і методи.** Обстежено 114 хворих з атеросклеротичною оклюзією стегно-підколінного сегмента віком від 56 до 72 років. Всі пацієнти були поділені на 3 групи. Першу групу склали 43 хворих із хронічною артеріальною недостатністю (ХАН) II ст., яким проводилась тільки консервативна терапія. Враховуючи, що критична ішемія характерна лише для III і IV стадій ХАН, дані, отримані при їх обстеженні, подані лише з метою порівняння. 53 пацієнти з ХАН III ст. склали II групу, а 18 пацієнтів із трофічними виразками та обмеженими некротичними змінами на стопі (ХАН IV ст.) склали III групу. Всім хворим II та III груп були виконані реконструктивні оперативні втручання на артеріях стегно-підколінного сегмента. Серед них у 29 пацієнтів виконано стегно-підколінне алошунтування (19) або автовенозне шунтування (10) до колінної щілини, в 25 хворих – алошунтування (8) або автовенозне шунтування (17) після колінної щілини, стегно-тибіальне автовенозне шунтування у 12 пацієнтів і у 5 хворих – стегно-бітибіальне автовенозне шунтування. При цьому в 21 з них реконструкція доповнювалась ендартеректомією зі стегнової артерії та профундопластиком, а у 7 пацієнтів включалась у кровообіг низхідна артерія коліна, і 8 хворим реконструктивні операції були доповнені остеоперфорацією великогомілкової кістки.

Стан ендотоксемії визначали за даними показників лейкограми та гематологічних індексів інтоксикації: лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) за Кальф-Каліфом, лейкоцитарного індексу (ЛІ), індексу зсуву лейкоцитів (ІЗЛ), лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу (ЛІГ), індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ), індексу співвідношення нейтрофілів та моноцитів (ІСНМ), індексу співвідношення лімфоцитів та моноцитів (ІСЛМ), індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів (ІСЛЕ) [7, 8, 9]. Активність ПОЛ оцінювали за величиною малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югат (ДК). Активність каталази (КТ) та молекули середньої маси (МСМ) визначали спектрофотометричним методом.

Інтерлейкіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4), фактор некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ) визначали імуноферментним методом. Концентрацію ендотеліну-1 (ЕТ-1) визначали в плазмі крові з використанням імуноферментної тест-системи з попередньою екстракцією зразків у Атрег-колонках відповідно до інструкції виробника.

### Результати досліджень та їх обговорення.

Після консервативного лікування у пацієнтів І групи гематологічні індекси не перевищували норму. Лише у 23,0 % хворих зареєстровані відхилення від норми гематологічних індексів інтоксикації за рахунок індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів, що свідчить про неспецифічну активацію імунітету [8]. У доопераційному періоді в пацієнтів ІІ групи відмічено несуттєве, порівняно із контрольними даними, зростання лейкоцитарного індексу інтоксикації на 23,25 %, індексу зсуву лейкоцитів – на 13,31 %, індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів – на 10,58 % та зниження лейкоцитарного індексу на 10,2 %, що вказувало на наростання ендогенної інтоксикації, активацію запального процесу та зниження неспецифічної ланки імунного захисту. У перші 24 год післяопераційного періоду динаміка цих показників поглиблювалась. Разом з тим, порівняно із даними доопераційного періоду, спостерігається статистично достовірне зростання показників індексу співвідношення нейтрофілів та моноцитів (на 18,5 %), індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів (на 21,95 %) і зниження лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу (на 10,2 %) та індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів (на 12,96 %), що зумовлено активацією неспецифічної ланки імунітету, зокрема його макрофагальної ланки та аутоімунних процесів. Патологічні зміни виявлені в 75,5 % прооперованих хворих. Зростання лейкоцитарного індексу інтоксикації вище 1,5 слід вважати патологічним, а зниження числа еозинофільних лейкоцитів, яким притаманна детоксикацій-

на функція, а також лімфоцитів, моноцитів як прояв пригнічення імунітету, наявність в крові молодих та незрілих форм свідчить про напругу компенсаторних процесів, що забезпечують детоксикацію. У пацієнтів ІІІ групи в доопераційному періоді показники гематологічних індексів інтоксикації змінювались незначно, на 15-20 %, зберігаючи попередні тенденції. Проте у ранньому післяопераційному періоді (24 год) зареєстровано значне зростання лейкоцитарного індексу інтоксикації (на 134,88 %), індексу зсуву лейкоцитів, індексів співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів і співвідношення лімфоцитів та еозинофілів у 2-4 рази. Таким чином, наявність деструктивних процесів супроводжується спотвореною запальною реакцією та автосенсибілізацією, які виходять з-під контролю компенсаторних можливостей організму (табл. 1).

Динаміка змін вказує на виражену запальну реакцію тканин при їх ішемії, що пов'язано з альтернативною дією на них вільних радикалів кисню.

У хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок активація макрофагів, нейтрофільних лейкоцитів, лімфоцитів і клітин ендотелію в умовах ішемії супроводжується виділенням із них протизапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4, ФНП), що відіграють важливу роль у регуляції мікроциркуляторного кровотоку, підвищенні проникності капілярів, у тромбозі судин, пошкодженні (некрозі) тканин активними радикалами кисню.

Найбільших змін зазнавав показник ІЛ-6, який збільшувався у хворих ІІ групи на 12,6 %, а у хворих ІІІ групи – на 10 % порівняно з хворими, у яких ішемія не мала критичного характеру.

ІЛ-6 продукується моноцитами, макрофагами, а також ендотеліальними клітинами, які активуються у зоні критичної ішемії.

Після реконструктивних операцій спостерігався ріст всіх протизапальних цитокінів та ФНП як відповідь на операційну травму і прояв реперфузійного синдрому.

Зокрема ІЛ-1 зріс на 15 % у хворих ІІ групи та 19 % у хворих ІІІ групи, а ІЛ-4 – на 13 % в обох групах.

Подібну тенденцію зберігає ФНП – післяопераційні його значення зростали на 11-15 %.

Вивільнення надмірної кількості цитокінів тісно корелювалось з активацією ПОЛ. Так, значення МДА збільшувались у хворих із критичною ішемією на 10-15 %, а в післяопераційному періоді зростали у 2 рази. Таким чином, реконструктивна операція супроводжується системною відповіддю організму як на оперативне втручання, так і на вихід токсичних речовин із зони ішемії (табл. 2).

Клінічним проявом такої реакції був набряк кінцівки, гіперемія шкірних проявів, а іноді темпера-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1. Інтегральні гематологічні індекси у хворих на облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок ( $M \pm m$ )

Гематологічний індекс інтоксикації	Число обстежуваних				
	I група	II група		III група	
	43	53		18	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЛШ	1,29±0,25	1,59±0,3	2,85±0,55 P1<0,05 P2<0,05	1,60±0,38	3,03±0,7 P1<0,05
ЛП	0,49±0,01	0,44±0,02 P1<0,05	0,4±0,02 P2<0,001	0,42±0,07	0,36 ± 0,06 P1<0,05
ІЗЛ	2,48±0,3	2,81 ±0,35	3,43±0,32 P2<0,05	3,10±0,26	4,2 ±0,28 P1<0,001 P2<0,05
ІЛГ	4,45±0,35	4,30±0,32	3,61±0,28 P1<0,05	4,00±0,12	3,07 ±0,2 P1<0,001 P2<0,001
ІСНЛ	2,74±0,2	3,03±0,3	3,94±0,24 P1<0,05 P2<0,001	3,15±0,40	4,98±0,8 P1<0,001 P2<0,001
ІСНМ	34,6±2,1	37,89±2,79	44,9±3,9 P2<0,05	39,5±2,6	48,0±4,2 P1<0,001
ІСЛМ	14,9±1,24	14,2±1,37	12,7±1,4	14,0±1,3	9,8 ±1,6 P1<0,05 P2<0,05
ІСЛЕ	16,6±1,44	17,86±1,22	21,9±3,2	19,35±2,3	23,3±4,2 P1<0,05

Примітка. P1 – достовірна різниця між показниками групи контролю; P2 – достовірна різниця між показниками доопераційного та післяопераційного періоду.

Таблиця 2. Рівні запальних цитокінів, ET-1, МСМ та міоглобіну в обстежуваних пацієнтів

Число обстежуваних	I група	II група		III група	
	43	53		18	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІЛ-І, нг/л	37,9±4,3	39,5±4,3	43,6±2,6	39,9±2,8	45,0±3,6
ІЛ-4, нг/л	57,1±4,0	58,1±3,6	64,6± 4,2	59,2± 4,6	65,5± 3,2
ІЛ-6, нг/л	49,7±4,5	55,9±5,4	58,0±2,4	54,6±2,23	61,2±4,2
ФНП-α, нг/л	66,6±2,6	68,1±5,1	74,2± 4,9	69,9±6,2	76,86±5,3
ET-1, нг/л	9,1±0,7	12,4±0,9 P1<0,05	16,9±1,2 P 1<0,001 P2<0,001	13,3±1,2 P1<0,001	17,3±1,1 P1<0,001 P2<0,05
МДА, мкмоль/л	2,34±0,30	2,58±0,14	4,95±0,26 P1<0,001 P2<0,001	2,69±0,18	4,81±0,14 P 1<0,001 P2<0,001
МСМ, ум. од,	0,26±0,02	0,3±0,03	0,44±0,02 P1<0,001 P2<0,001	0,32±0,02 P1<0,05	0,4±0,02 P1<0,001 P2<0,05
МГ, мкг/л	111,8±15,3	120,4±7,9	142,3±12,8	132,8±9,2	146,7±11,4

Примітка. P1 – достовірна різниця між показниками групи контролю; P2 – достовірна різниця між показниками доопераційного та післяопераційного періоду.

турна реакція, які нівелювались після призначення нестероїдних протизапальних середників. Хронічна гіпоксія приводить до розпаду лізосом і звільнення гідролаз, які лізують клітини та тканини, що спричиняє до наростання ендогенної інтоксикації. Як вказують дані таблиці, у всіх групах хворих відмічено початково високий рівень токсемії, проте у хворих із критичною ішемією показники ендогенної інтоксикації перевищували контрольну групу на 10 %. Оперативне втручання супроводжувалось зростанням МСМ у 2 рази, а МГ на 30 % порівняно з доопераційними показниками. Поряд з цим, у пацієнтів III групи значення МГ навіть у доопераційному періоді були вищими на 20 %, що зумовлено вимиванням цих продуктів із ділянок некрозів. Організм сенсibiliзується продуктами розпаду білків. Виникають патологічні аутоімунні процеси, що ще більше порушують мікроциркуляцію та посилюють місцеву гіпоксію, некроз тканин. Підвищення проникності судин свідчить про наростаючу дисфункцію ендотелію, що проявилось зростанням ендотеліну-1, який відіграє значну роль в механізмах ангіоспазму. Збільшення синтезу ЕТ-1 сприяє розвитку вазоконстрикції, що можна розцінювати як механізм компенсації, тому

що остання приводить до збільшення перфузійного тиску в ішемізованому органі.

Найбільшого зростання ЕТ-1 зазнавав у хворих після реконструктивних операцій, у яких він збільшувався майже у 2 рази, але навіть в доопераційному періоді ці показники були високими і перевищували відповідні у пацієнтів із критичною ішемією на 36-46 %.

**Висновки.** 1. Критична ішемія супроводжується системною запальною реакцією, яка посилюється після реконструктивної операції і підтверджується зростанням вмісту запальних цитокінів у сироватці крові.

2. Системна запальна реакція тісно корелює з активацією ПОЛ та ендогенною інтоксикацією у хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок і залежить від наявності некротичних змін та проведеного оперативного втручання.

3. Хронічна ішемія супроводжується змінами гематологічних індексів інтоксикації, що зумовлено запальною реакцією, активацією неспецифічної ланки імунітету, зокрема його макрофагальної ланки, та автосенсибілізацією.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Евдокимов А.Г., Тополянский В.Д. Болезни артерий и вен: Справочное руководство для практического врача. – 2-е изд. – М.: Советский спорт, 2001. – С. 115.
2. Похрип В.В., Сорока К.А., Апдрейчук Ш.О. Новый подход к прогнозированию клинических исходов у больных с критической ишемией нижних конечностей // Хирургия. – 2006. – № 4. – С. 55-56.
3. Lefter D.J., Scalia R., Campbell B. et al. Peroxynitrite inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against ischemia-reperfusion injury in rats // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 99. – P. 684-691.
4. Blann A.D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2000. – Vol. 11, № 7. – P. 623-630.

5. Гавриленко А.В., Шабалтас Е.Д. Состояние микроциркуляции при реперфузионном синдроме после реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей // Хирургия. – 2003. – № 2. – С. 62.
6. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. – М.: Медицина, 1989. – С. 368.
7. Ciuffetti G., Pasqualini L., Lombardini R., Mannarino E. Role of leucocytes in critical limb ischaemia // International Angiology. – 1995. – Vol. 14, № 1. – P. 179.
8. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. – М.: Медицина, 1989. – С. 368.
9. Blann A.D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 2000. – Vol. 11, № 7. – P. 623-630.