

УДК 616.137.83-089.168.1-06+616.12

© I.K. ВЕНГЕР, О.М. ЗАРУДНИЙ, О.А. ЯКИМЧУК, О.І. ЗАРУДНА

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Корекція еферентною терапією системної запальної відповіді у хворих на облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок

I.K. VENHER, O.M. ZARUDNIY, O.A. YAKYMCHUK, O.I. ZARUDNA

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

CORRECTION OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE BY EFFERENT THERAPY IN PATIENT WITH ATHEROSCLEROTIC OBLITERATION OF ARTERIES

У статті наведена динаміка змін показників системної запальної відповіді та ендотоксикації під впливом еферентних методів лікування у хворих на облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок на етапі доопераційної підготовки. Встановлено позитивний вплив плазмаферезу у вигляді зниження активності системної запальної відповіді та ендотоксикозу.

The article shows dynamic of systemic inflammatory response data and endotoxycosis data in patient with atherosclerotic obliteration of arteries undergoing plasmapheresis before the surgical treatment. It was established positive effect of plasmapheresis procedures in decreased signs of systemic inflammatory response and level of endotoxycosis.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Системна запальна реакція при хронічній критичній ішемії з активацією вільного лейкоцитарного пулу супроводжується адгезією лейкоцитів на поверхні пошкоджених ендотеліальних клітин з утворенням лейкоцитарно-тромбоцитарних конгломератів і порушенням мікроциркуляції [2]. Висока адгезивно-агрегаційна здатність лейкоцитів та тромбоцитів провокує порушення цілісності ендотеліального шару, ініціює поглиблення атеросклеротичних змін, активізує процес згортання крові та сприяє мікро- і макротромбоутворенню. Віддзеркаленням запального характеру захворювання служить виявлення в атеросклеротично змінених судинах підвищеної експресії молекул клітинної адгезії і антигенів гісто-сумісності другого класу, продукція цитокінів хемоатрактантів, а також підвищення в крові рівнів маркерів неспецифічного пошкодження: С-реактивного білка, сироваткового амілоїду А, фібриногену. Поряд із вказаним, прояви системної запальної реакції у хворих пов'язані з гіпоксією великої маси м'язової тканини, яка сприяє підвищенню рівня згортальної системи крові, посиленню катаболічних процесів і зростанню клітин "швидкого реагування" (нейтрофільних лейкоцитів) як основних ефektorів запалення [1].

Наведені зміни посилюються при проведенні оперативного втручання на магістральних артеріях у хворих із хронічною критичною ішемією і можуть сприяти розвитку ряду ускладнень. У зв'язку з цим є необхідність проводити адекватну корекцію адгезивно-агрегаційних змін формених елементів крові, стану реології плазми [4, 5, 6]. Для цієї мети оптимальним може бути використання у поєднанні комплексу медикаментних заходів із методом еферентного лікування – плазмаферезом.

Мета роботи: вивчення ефективності корекції системної запальної відповіді шляхом застосування плазмаферезу в комплексній підготовці пацієнтів до реконструктивних операцій в умовах хронічної критичної ішемії.

Матеріали і методи. Обстежено 102 хворих з атеросклеротичною оклюзією стегно-підколінного сегмента із середньою тривалістю хвороби (8,2±2,3) року та віком (64,2±3,7) року. Всі пацієнти були поділені на 3 групи.

Першу групу склали 38 хворих із хронічною артеріальною недостатністю (ХАН) II ст., яким проводилась тільки консервативна терапія. 40 пацієнтів з ХАН III А-В ст. склали II групу, а 24 пацієнти із трофічними виразками та обмеженими некротичними змінами на стопі (ХАН IV ст.) скла-

ли III групи. Всім хворим II та III груп були виконані реконструктивні оперативні втручання на артеріях стегно-підколінного сегмента. Пацієнтів II та III груп було розподілено порівну на дві групи (по 20 та по 12 чоловік відповідно), де плазмаферез провели 32 пацієнтам у складі комплексної передопераційної підготовки. Мембранний плазмаферез виконували на апараті "Гемофенікс" із плазмодіалізатором "Роса".

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]. Активність ПОЛ оцінювали за величиною малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югат (ДК). Активність каталази (КТ) та молекули середньої маси (МСМ) визначали спектрофотометричним методом на довжинах хвиль 254 і 280 нм. Шифові основи (ШО) визначали за допомогою флуориметричного методу.

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

Результати досліджень та їх обговорення.

Після консервативного лікування у пацієнтів I 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.

У доопераційному періоді в пацієнтів II 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 пацієнтів III групи в доопераційному періоді показники гематологічних індексів інтоксикації змінювались незначно, на 15-20 %, зберігаючи попередні тенденції.

За даними таблиці 1, у пацієнтів II та III груп після включення до схеми передопераційної підготовки плазмаферезу спостерігали зниження лейкоцитарного індексу інтоксикації. Також помітними були зміни й інших розрахованих індексів, наприклад: зростання ЛІ в усіх пацієнтів у межах 13,7-16,7 %, зменшення ІЗЛ – 13,8-25,0 %, збільшення ЛІГ – (7,5 \pm 0,2) %, ІСЛМ – (5,55 \pm 0,13) % та падіння ІСНЛ – 11-15 %, ІСНМ – 9,6-14,2 %, ІСЛЕ – (11,15 \pm 1,25) %.

Зміни інтегральних гематологічних індексів у хворих II та III груп мають однонаправлений характер і сумарно свідчать про зменшення синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на облітеруючий атеросклероз нижніх кінцівок із критичною ішемією.

Динаміка змін в II та III групах, порівняно з I групою, вказує на виражену запальну реакцію тканин при їх ішемії, що пов'язано з альтеративною дією на них вільних радикалів кисню.

У хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок активація нейтрофільних лейкоцитів, лімфоцитів і клітин ендотелію в умовах ішемії супроводжується виділенням із них прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-4, ФНП), які 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 II групи на 12,6 %, а у хворих III 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 прозапальних цитокінів та ФНП як відповідь на операційну травму і прояв реперфузійного синдрому.

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

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

Асептичний запальний компонент у ділянці ішемії супроводжується зростанням у сироватці крові вторинних та кінцевих продуктів ПОЛ, однак активність каталази знижувалась. Значення МДА збільшувались у хворих із критичною ішемією на 10-15 %.

Таким чином, критична ішемія нижніх кінцівок викликає пригнічення активності антиоксидантної системи. Після застосування плазмаферезу у хворих із критичною ішемією спостерігалось зниження ДК у середньому на 12,25 %, зменшення МДА

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

Гематологічний індекс інтоксикації	I група	II група				III група			
Число обстежуваних	38	40				24			
		20		20		12		12	
		П/о підготовка	Після хірургічного лікування	П/о підготовка + плазмаферез	Після хірургічного лікування	П/о підготовка	Після хірургічного лікування	П/о підготовка + плазмаферез	Після хірургічного лікування
ЛП	1,14±0,25	1,25±0,3	1,37±0,3	1,19±0,24	1,30±0,24	1,38±0,38	1,42±0,38	1,26±0,25 P>0,05	1,36±0,25 P>0,05
ЛП	0,43±0,01	0,38±0,02	0,35±0,02	0,39±0,01 P<0,05	0,31±0,01 P<0,05	0,42±0,07	0,39±0,07	0,36±0,01 P<0,05	0,29±0,01 P<0,05
ІЗЛ	2,19±0,3	2,25±0,35	2,89±0,35	2,47±0,30	3,23±0,30	2,45±0,26	2,89±0,26	2,84±0,3 P<0,05	2,48±0,3 P<0,05
ІЛГ	3,73±0,35	3,74±0,32	3,52±0,32	3,68±0,34	3,11±0,34	3,89±0,12	3,48±0,12	3,75±0,35 P<0,05	3,08±0,35 P<0,05
ІСНЛ	3,42±0,2	3,73±0,3	3,41±0,3	3,63±0,17	3,38±0,17	4,15±0,40	3,35±0,40	4,10±0,2 P<0,05	3,32±0,2 P<0,05
ІСНМ	30,5±2,1	33,89±0,79	39,9±0,79	32,56±0,15	39,56±0,15	33,81±0,6	39,5±0,6	32,6±2,1 P<0,05	38,81±0,1 P<0,05
ІСЛМ	14,16±0,24	13,7±0,37	12,4±0,37	13,9±0,22	12,98±0,22	14,0±0,3	14,6±0,3	13,9±0,24 P<0,05	13,6±0,24 P<0,05
ІСЛЕ	14,67±0,44	17,86±0,22	20,86±0,22	16,90±0,39	19,90±1,39	17,97±0,3	20,95±0,3	17,2±0,44 P<0,05	20,3±0,44 P<0,05

на 3,5-7,5 % та зниження ШО майже на 10 % у піддослідних групах пацієнтів. Таке поліпшення показників перекисного окиснення ліпідів, яке, на перший погляд, здається несуттєвим, може відігравати важливу роль у зменшенні проявів реперфузійного синдрому в післяопераційному періоді.

Зростання ДК, МДА, ШО і зниження КТ є результатом тривалої ішемії, а їх динаміка після лікування вказує на наявність реперфузійного синдрому як в оперованих пацієнтів, так і лікованих консервативно.

Отже, реконструктивна операція супроводжується системною відповіддю організму як на оперативне втручання, так і на вихід токсичних речовин із зони ішемії. Клінічними проявами такої реакції є набряк кінцівки, гіперемія шкірних проявів, а іноді температурна реакція, що нівелювались після призначення нестероїдних протизапальних середників. Хронічна гіпоксія приводить до розпаду лізосом і звільнення гідролаз, які лізують клітини та тканини, що спричиняє наростання ендогенної інтоксикації. Як вказують дані таблиці 2, у всіх групах хворих відмічено початково високий рівень токсемії, проте у хворих із критичною ішемією показники ендогенної інтоксикації

перевищували контрольну групу на 10 %. 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 у механізмах ангіоспазму. Збільшення синтезу ET-1 сприяє розвитку вазоконстрикції, що можна розцінювати як механізм компенсації, тому що остання приводить до збільшення перфузійного тиску в ішемізованому органі.

У всіх групах хворих відмічено високий рівень токсемії, проте у пацієнтів, які пройшли курс плазмаферезу, показники ендогенної інтоксикації дещо нижчі.

Висновки. 1. Критична ішемія супроводжується активацією ПОЛ, пригніченням антиоксидантного захисту, підвищенням показників ендогенної інтоксикації.

2. Показники системної запальної реакції тісно пов'язані з активацією ПОЛ та ендогенною інтоксикацією у хворих із критичною ішемією нижніх

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

Число обстежуваних	I група		II група				III група			
	38	П/о підготовка	40				24			
			Після хірургічного лікування	П/о підготовка + плазмаферез	Після хірургічного лікування	П/о підготовка	Після хірургічного лікування	П/о підготовка + плазмаферез	Після хірургічного лікування	
ЛІ-1, нг/л	37,9±4,3	39,5±4,3	43,6±2,6	38,6±2,6	42,6±2,6	39,9±2,8	45,0±3,6	39,0±3,6	44,0±3,6	
ЛІ-4, нг/л	57,1±4,0	58,1±3,6	64,6±4,2	57,5±4,2	63,2±4,2	59,2±4,6	65,5±3,2	58,1±3,2	64,5±3,2	
ЛІ-6, нг/л	49,7±4,5	55,9±5,4	58,0±2,4	54,0±2,4	57,5±2,4	56,6±2,23	61,2±4,2	54,2±4,2	60,2±4,2	
ФНП-α, нг/л	66,6±2,6	68,1±5,1	74,2±4,9	67,2±4,9	73,2±4,9	69,9±6,2	76,86±5,3	68,66±5,3	75,82±5,3	
ET-1, нг/л	9,1±0,7	12,4±0,9 P₁<0,005	16,9±1,2 P₁<0,001 P₂<0,001	11,9±1,2 P₁<0,001 P₂<0,001	15,9±1,2 P₁<0,001 P₂<0,001	13,3±1,2 P₁<0,001	17,2±1,1 P₁<0,001 P₂<0,005	12,4±1,1 P₁<0,001 P₂<0,005	16,3±1,1 P₁<0,001 P₂<0,005	
МДА, мкмоль/л	2,34±0,30	2,58±0,14	2,64±0,31	2,45±0,31	2,60±0,31	2,69±0,18	2,75±0,3	2,53±0,3	2,65±0,3	
МСМ, ум. од.	0,26±0,02	0,3±0,03	0,36±0,02	0,27±0,02	0,32±0,02	0,32±0,02	0,37±0,02 P<0,05	0,29±0,02 P<0,05	0,34±0,02 P<0,05	
МГ, мкг/л	114,8±15,3	120,0±7,9	132,1±5,2	116,1±5,2	145,1±5,2	132,0±9,2	146,0±5,3	134,0±5,3	148,0±5,3	
ДК, мкмоль/л	7,21±0,80	8,21±0,64	7,32±0,80	7,48±0,80	7,21±0,80	8,32±0,83	7,46±0,82	7,95±0,82	7,39±0,82	
ШО, од./мл	0,039±0,002	0,044±0,006	0,040±0,002	0,042±0,002	0,040±0,002	0,045±0,002	0,041±0,002	0,043±0,002	0,039±0,002	
КТ, мкат/л	19,49±0,58 P<0,001	17,3±1,3	21,49±0,58 P<0,001	18,49±0,58 P<0,001	22,49±0,58 P<0,001	17,4±1,3 P<0,001	21,56±0,65 P<0,001	18,56±0,65 P<0,001	22,56±0,65 P<0,001	

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

кінцівок і залежать 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.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Евдокимов А.Г., Тополянский В.Д. Болезни артерий и вен: Справочное руководство для практического врача. – 2-е изд. – М.: Советский спорт, 2001. – С. 115.
- Похрип В.В., Сорока К.А., Андрейчук Ш.О. Новый подход к прогнозированию клинических исходов у больных с критической ишемией нижних конечностей // Хирургия. – 2006. – № 4. – С. 55-56.
- Lefer 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.
- 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.

4. Використання плазмаферезу на етапі передопераційної підготовки пацієнтів дозволяє констатувати поліпшення інтегральних гематологічних індексів та зменшення показників ендогенної інтоксикації, що в подальшому може слугувати профілактикою післяопераційного реперфузійного синдрому або зменшенню його проявів.

- Гавриленко А.В., Шабалтас Е.Д. Состояние микроциркуляции при реперфузионном синдроме после реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей // Хирургия. – 2003. – № 2. – С. 62.
- Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. – М.: Медицина, 1989. – С. 368.
- Ciuffetti G., Pasqualini L., Lombardini R., Mannarino E. Role of leucocytes in critical limb ischaemia // International Angiology. – 1995. – Vol. 14, № 1. – P. 179.
- Дрюк Н.Ф., Галич С.П., Лисайчук Ю.С. и др. Восстановительная микрохирургия при тяжелом повреждении и травматической ампутации дистальных отделов конечностей // Клін. хірургія. – 1997. – № 3-4. – С. 21-25.

Отримано 10.07.09