

лительные эффекты, вызываемые ИЛ-6 и создавались благоприятные условия для заживления ран, отмечалась ранняя нормализация уровня ИЛ-10 в сыворотке крови и усиление противовоспалительного эффекта, которым обладает ИЛ-10. Наши исследования показали, что на фоне озонотерапии сокращались практически в 2 раза сроки стационарного лечения, в 8,7 раз снижалось количество повторных операций, в 3,3 раз уменьшилось число операций, заведомо ведущих к снижению функциональной полноценности кисти, вплоть до инвалидизации. А так же позволило уменьшить длительность пребывания хирургического больного на больничной койке, с учетом вышеуказанных осложнений и повторных операций продолжительность пребывания одного больного основной группы в стационаре до момента выписки составила в среднем $7,9 \pm 0,7$ койко-дней, в контрольной же группе средняя продолжительность составила $16,3 \pm 2,2$ койко-дней, что позволило существенно снизить расходы на лечение одного пациента (без учета расходов на лекарственные средства). Метод озонотерапии эффективен, экономически оправдан и доступен любому хирургическому стационару.

Литература

1. Бубнова Н. А. Эндолимфатические инфузии антибиотиков как профилактика инфекционных осложнений после травматических плановых хирургических вмешательств. Н. А. Бубнова, С. В. Петров, Г. Л. Плоткин Тезисы докл. VII Всероссийского съезда хирургов Краснодар 1995; 451-452.
2. Гостищев В. К. Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии. В. К. Гостищев, В. В. Омеляновский. Хирургия. 1997; 8: 11-15.
3. Конторщикова К. Н. Перекисное окисление липидов при коррекции гипоксических нарушений физико-химическими факторами: Автореф. дис. ...докт. биол. наук Санкт-Петербург. 1992; 30.
4. Куджаев Л. К. Панариций и их лечение у детей. Л. К. Куджаев, С. А. Божефатова. Охрана материнства и детства. Крымский мед. институт. Труды, Харьков, 1976; 71: 29-30.
5. Усольцева Е. В. Ошибки в диагностике и лечении заболеваний и травм дистальных фаланг пальцев кисти. Е. В. Усольцева. Вестник хирургии. 1989; 12: 95-100.
6. Юхтин В. И. Лечение суставного и костно-суставного панариция. В. И. Юхтин, А. П. Чадаев, А. Ц. Буткевич Хирургия. 1989; 8: 109-113.
7. Юхтин В. И. Сравнительная оценка результатов лечения глубоких форм панариция. В. И. Юхтин, А. П. Чадаев, А. Ц. Буткевич. Хирургия. 1988; 1: 117-118.
8. Bhallan D. K, Rasmussen R. E., Daniela D. S. Toxicol appl pharmacol. 1993; №2: 177-186.
9. Hand Infections Bacteriology and Treatment: A prospective Study. E.P. Dellinger, M.J. Werts, S.D. Miller, M.B. Coyle. Archives of Surgery, 1988; 123: 6: 745-750.

Патогенетическая модель атеросклеротической гангрены нижних конечностей

В. В. Кузьмин, Л. Н. Юрченко

Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом трансфузиологии
ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава;
Лаборатория системного воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Резюме

Перспективное контролируемое исследование проведено у 36 больных с атеросклеротической гангреной нижней конечности, госпитализированных в стационар в период с 2003 по 2005 гг. Проводили исследование гемостазиограммы, биохимических показателей и показателей функциональной системы детоксикации, уровня острофазных белков, цитокинов, стресс-гормонов. Установлено, что необратимость повреждения ткани при атеросклеротической гангрене нижних конечностей приводит к развитию основных патогенетических феноменов системных нарушений, а именно: стресс-реакция нейроэндокринной системы, системная воспалительная реакция, активация внутрисосудистого микросвертывания крови, оксидантный стресс, краш-подобный синдром, аутогенная интоксикация, латентные органические дисфункции, формирующие в совокупности патогенетически порочный круг с местными проявлениями, болевой реакцией и различными критическими осложнениями этого заболевания.

Ключевые слова: атеросклеротическая гангрена нижних конечностей, системные патогенетические феномены.

В. В. Кузьмин — д. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом трансфузиологии УГМА;
Л. Н. Юрченко — к. м. н., зав. лабораторией системного воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Неуклонное прогрессирование атеросклеротического поражения артерий приводит к возникновению критической ишемии нижних конечностей (КИНК) у 25-30% больных пожилого и старческого возраста, при которой угроза ампутации конечностей резко возрастает [3, 5, 6]. Госпитальная летальность после высоких ампутаций от инфаркта миокарда, инсульта и развития инфекционных осложнений достигает 16-37% [1, 8, 9, 10]. Однако следует признать, что причина высокой госпитальной летальности заключается не только в возрасте и разнообразной сопутствующей патологии пациентов с тяжелой артериальной недостаточностью, но и в патофизиологических изменениях, затрагивающих организм в целом.

На основании накопленных данных В. С. Савельев и В. М. Кошкин (1997) выделили ряд характерных для критической ишемии патофизиологических феноменов, проявляющихся на местном и системном уровне. Однако исследование ограничивалось хронической артериальной недостаточностью IIIA и IIIB стадий и не затрагивало IV стадии — стадии гангрены. Вместе с тем прогрессирование КИНК сопровождается патофизиологическими изменениями, которые сами могут становиться повреждающими факторами в патогенезе этого заболевания и определять его исход [2, 4, 5, 7].

Анализ зарубежной и отечественной литературы показал отсутствие исследований, расшифровывающих патофизиологические изменения на уровне целостного организма у пациентов с необратимой ишемией нижней конечности.

Целью работы явилось исследование на уровне целостного организма некоторых феноменов патогенеза атеросклеротической гангрены нижних конечностей.

Материалы и методы

Перспективное контролируемое исследование проведено в период с 2003 по 2005 гг. в ГКБ №40, ГКБ №14, ГКБ №7, Дорожной больнице г. Екатеринбурга у 36 пациентов (28 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 50 до 86 лет (средний возраст $66,3 \pm 9,2$ лет) с атеросклеротической гангреной нижней конечности. Исследование гемостазиограммы, острофазных белков, цитокинов, стресс-гормонов, биохимических показателей и показателей функциональной системы детоксикации проводили до операции. Группа контроля (госпитальный контроль) состояла из 20 пациентов в возрасте 60-76 лет (в среднем $67,9 \pm 4,4$) с умеренно выраженной сопутствующей патологией, обусловленной атеросклерозом, без клинических и лабораторных признаков острых воспалительных заболеваний.

Биохимические исследования проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «РОК1» (Россия) с использованием наборов реактивов «Ольвекс диагностикум». Определяли общий белок, глюкозу, билирубин, мочевины, креатинин, молочную кислоту. Также в образцах сыворотки крови определяли общую концентрацию альбумина (ОКА) и эффективную концентрацию альбумина (ЭКА). Измерения ОКА и ЭКА выполняли стандартным методом с помощью наборов реактивов «ЗОНД-Альбумин» НИМВЦ ЗОНД на анализаторе концентрации липидов АКЛ-01 (Россия). На основе измеряемых параметров рассчитывали две относительные величины: резерв связывания альбумина (РСА) по формуле и индекс токсичности (ИТ). Исследование продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты проводили на полуавтоматическом спектрофотометре СФ-46 (Россия). Интенсивность ПОЛ оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА) в плазме. Антиоксидантную систему (АОС) оценивали по антиокислительной активности (АОА) в сыворотке крови и по активности супероксиддисмутазы (СОД) в гемолизированной крови. Для оценки уровня цитокинов, острофазных белков, миоглобина и стресс-гормонов использовался иммунохемилюминесцентный метод на закрытом автоматическом анализаторе «Immulite» фирмы «DPC» (США). В плазме крови определяли интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-10 (ИЛ-10), растворимый рецептор интерлейкина-2 (ИЛ-2Р), фактор некроза опухоли альфа (ФНО α), С-реактивный белок (СРБ), липополисахарид-связанный с белком (ЛПС-СВ), миоглобин, кортизол, адренокортикотропный гормон (АКТГ).

В исследовании системы гемостаза изучали наиболее информативные показатели, отражающие основные этапы свертывания. Количество тромбоцитов в крови подсчитывали с помощью фазово-контрастной микроскопии в камере Горяева. Функциональная активность тромбоцитов оценивалась с помощью гемолизат-агрегационного теста (ГАТ). Определение антитромбина-III (АТ-III), фибриногена (ФГ), тромбинового времени (ТВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) проводили клотинговым методом с использованием автоматического анализатора Thrombolyzer Chrom фирмы «Behnk Electronic» (Германия).

Статистический анализ данных проводился с использованием программ «Microsoft Excel 2002» (Microsoft Corp.) и «STATISTICA 6.0»

Таблица Данные лабораторного обследования пациентов основной и контрольной группы и их сравнение

Показатели	Контрольная группа, n=20	Основная группа, n=36
ТНФа, пг/мл	4,54±1,56	13,35±12,31***
ИЛ-6, пг/мл	1,76±1,48	17,94±18,11***
ИЛ-8, пг/мл	7,84±3,93	46,81±57,18***
ИЛ-2Р, пг/мл	431,8±165,7	950,9±961,9***
СРВ, мг/дл	0,368±0,259	6,251±4,568***
ЛПС-СБ, мкг/мл	17,18±4,16	56,96±43,91**
Миоглобин, нг/мл	23,6±6,4	87,2±96,5***
Кортизол, нмоль/л	425,5±123,1	633,5±173,5***
МДА, моль/л	0,118±0,055	0,258±0,157***
АОА, %	43,9±10,5	32,3±16,3**
СОД, у.ед./гНв*мин	276,5±63,7	282,4±70,0
АЧТВ, сек	40,7±4,7	34,8±3,0***
ТВ, сек	16,6±1,4	16,1±2,6
ПВ, сек	13,9±1,7	13,9±0,9
МНО, ед.	1,09±0,15	1,04±0,09
Эуглобулиновый лизис, мин	27,0±18,5	61,4±25,0***
ФГ, гр.	2,8±0,7	4,8±1,1***
АТ-III, %	93,2±16,0	92,3±17,5
РФМК, мкг/мл	6,07±0,87	9,75±2,08***
Кол-во тромбоцитов, 10 ⁹ /л	177±35	169±29
ГАТ, сек	16,0±2,9	15,3±2,7
Д-димеры, %	0	38,9*
ЭКА, г/л	39,0±5,8	34,3±6,6**
ОКА, г/л	42,6±5,7	38,7±5,6*
РСА, %	91,7±8,2	88,2±8,5
ИТ, ед.	0,102±0,123	0,144±0,12
Общий белок, г/л	67,2±3,8	65,8±5,3
Лактат, ммоль/л	2,30±0,46	2,93±1,18*
Глюкоза, моль/л	5,35±1,01	5,74±1,21
Мочевина, моль/л	5,9±1,1	5,8±2,2
Креатинин, мкмоль/л	82,1±12,8	87,9±30,9
Билирубин, мкмоль/л	9,9±3,6	10,7±3,8

Примечание. *** — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$,
* — $p < 0,001$ с контрольной группой.

(StatSoft Inc.). Для оценки нормальности распределения количественных признаков применялась визуальная оценка частотного распределения с последующей оценкой нормальности с использованием критерия асимметрии, эксцесса. Для каждого показателя вычисляли среднее значение (M) и стандартное отклонение (δ). Анализ межгрупповых различий проводили с использованием t-критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни и χ^2 . Различия между группами считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Впервые проведенное исследование цитокинов и острофазных белков у пациентов с атеросклеротической гангреной нижних конечностей показало наличие не только местного воспаления, но и системной воспалительной реакции уже в дооперационный период. В группе больных с гангреной по сравнению с контрольной группой отмечено увеличение концентраций СРВ в 12,8 раза ($p < 0,001$), ЛПСБ в 2,6 раза ($p < 0,01$), фибриногена в 1,6 раза ($p < 0,01$), ФНОα в 2,9 раза ($p < 0,001$), ИЛ-6 в 10,1 раза ($p < 0,001$), ИЛ-8 в 5,9 раза ($p < 0,001$), ИЛ-2Р в 2,2 раза ($p < 0,001$). Уровни ИЛ-1β и ИЛ-10 в группе контроля не превышали порога чувствительности анализатора (5 пг/мл), в то же время в группах больных превышение пороговых значений констатировали в отдельных случаях: в 8,3% по ИЛ-1β и по ИЛ-10.

Патологические процессы в пораженной нижней конечности сопровождались изменениями в целостном организме в сравнении с группой контроля, что подтверждалось дистрессом нейроэндокринной системы с увеличением уровня кортизола на 32,9% ($p < 0,001$) и сахара крови на 6,8%; оксидантным стрессом с увеличением концентрации малонового диальдегида на 54,3% ($p < 0,001$) и снижением общей антиоксидантной активности плазмы на 11,6% ($p < 0,01$); активацией внутрисосудистого микросвертывания крови с укорочением АЧТВ на 14,5% ($p < 0,001$), увеличением уровня ФГ, времени эуглобулинового лизиса и уровня циркулирующих РФМК соответственно на 41,7% ($p < 0,001$),

57,0% ($p < 0,001$) и 37,8% ($p < 0,001$). Положительный латекс-тест на Д-димеры у больных с гангреной был выявлен в 38,9% случаев с концентрацией Д-димеров 3-6 мкг/мл ($p < 0,05$), в контрольной группе латекс-тест на Д-димеры был отрицательным. Уровень АТ-III, тромбиновое и протромбиновое время достоверно не различались. Уровень АКТГ в обеих группах не различался и не превышал пороговых значений анализатора.

У пациентов с необратимой ишемией впервые был выявлен новый патогенетический фе-

номен по типу краш-подобного синдрома в результате ишемически-гипоксического повреждения мышц, что подтверждалось увеличением концентрации миоглобина в 3,6 раза ($p < 0,001$). Также было обнаружено снижение общей и эффективной концентрации альбумина на 9,2% ($p < 0,01$) и 12,1% ($p < 0,05$) с увеличением индекса интоксикации на 29,2% ($p > 0,05$) и снижением резерва связывания альбумина на 3,5% ($p > 0,05$) в результате аутоксикоза, обусловленного поступлением в общий кровоток токсичных продуктов вследствие тканевого повреждения. Концентрации билирубина, мочевины и креатинина между группами контроля и пациентами с атеросклеротической гангреной достоверно не отличались.

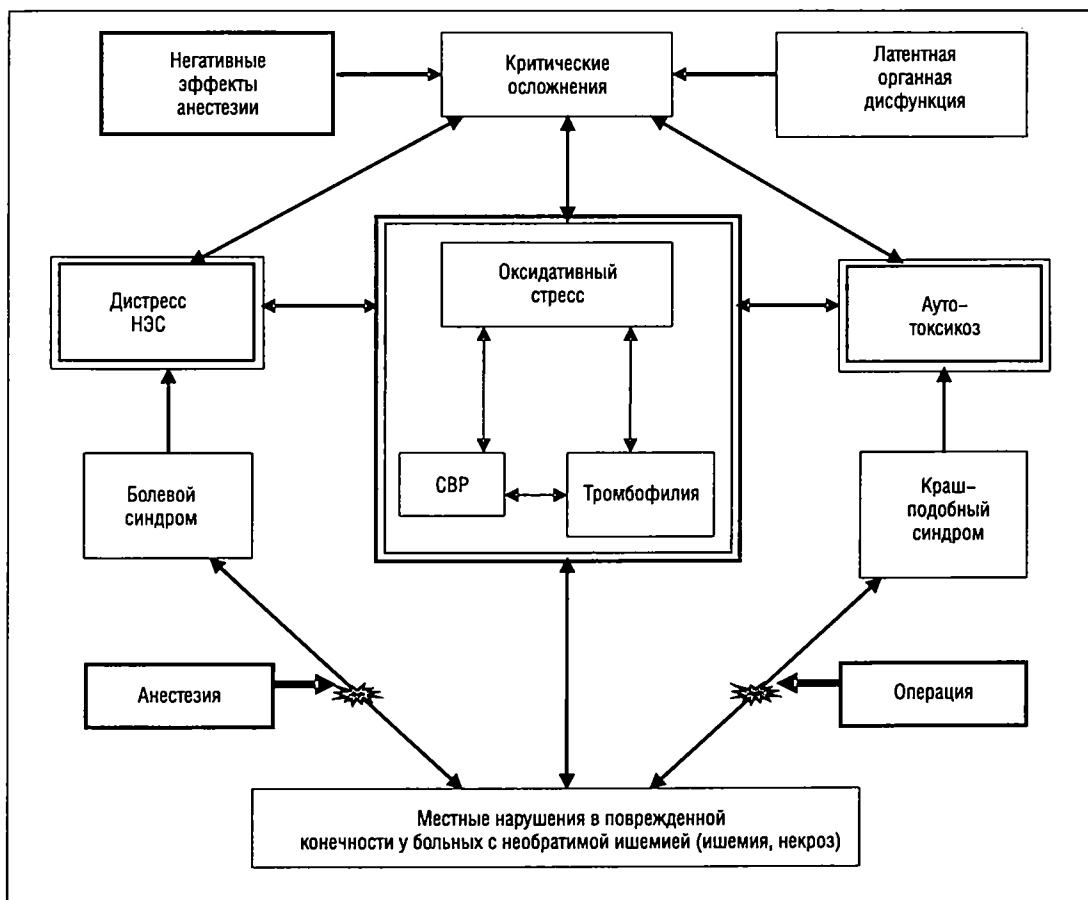
Обсуждение результатов

Впервые проведенное исследование цитокинов и острофазных белков у пациентов с атеросклеротической гангреной нижних конечностей показало наличие не только местного воспаления, но и системной воспалительной

реакции, что подтверждалось увеличением концентрации острофазных белков (фибриноген, СРБ, ЛПС-СБ) и провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2Р). У пациентов с необратимой ишемией нижних конечностей впервые был выявлен новый патогенетический феномен по типу краш-подобного синдрома в результате ишемически-гипоксического повреждения мышц, что подтверждалось трехкратным увеличением концентрации миоглобина. Также нами было обнаружено, что у пациентов с гангреной нижних конечностей наблюдалось снижение общей и эффективной концентрации альбумина и модификацией молекулы альбумина с уменьшением РСА и увеличением ИТ, обусловленное поступлением в общий кровоток токсичных продуктов в результате тканевого повреждения (ишемия и местная воспалительная реакция).

Исследование выявило активацию процессов свободно-радикального окисления липидов у пациентов с тяжелым атеросклеротическим

Схема Принципиальная патогенетическая модель атеросклеротической гангрены нижних конечностей



поражением сосудов нижних конечностей, что сопровождалось значительным увеличением концентрации конечного продукта ПОЛ — малонового диальдегида. Активация ПОЛ была обусловлена как системным проявлением атеросклероза с накоплением в крови избыточного количества продуктов ПОЛ, так и ишемическими нарушениями при атеросклеротическом поражении сосудов [3]. Одновременно с активацией процессов пероксидации у обследуемых больных с необратимой ишемией обнаружено снижение показателей активности ферментов АОС, ответственных за инактивацию продуктов ПОЛ. Наблюдаемое уменьшение активности ферментов АОС обусловлено истощением резервной мощности АОС для полной компенсации усилившегося ПОЛ вследствие длительности и тяжести атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей. Активность супероксиддисмутазы в эритроцитах крови у обследуемых больных достоверно не изменялась.

Исследование гемостаза у пациентов с атеросклеротической гангреной выявило нарушение в свертывающей и фибринолитической системе крови, которое следует расценивать как активацию внутрисосудистого микросвертывания крови. Гиперкоагуляция и гиперфибриногенемия в результате гипоксически-ишемических нарушений создают условия к нарушению микроциркуляции с развитием локальных тромбозов и тромбозмболий, что в свою очередь поддерживает тканевую гипок-

сию и способствует дальнейшему прогрессированию ишемии нижней конечности.

По нашему мнению, необратимость повреждения ткани при атеросклеротической гангрене нижних конечностей проводит к развитию основных патогенетических феноменов системных нарушений, а именно: дистресс нейроэндокринной системы, системная воспалительная реакция (СВР), тромбофилия, оксидантный стресс, краш-подобный синдром, аутоксикоз, латентная (субкомпенсированная) дисфункция различных органов систем (схема). Происходящие системные нарушения у больных с необратимой ишемией нижних конечностей могут привести к полиорганной недостаточности. Выявленные нами изменения характеризуют атеросклеротическую гангрену не только местными, но и, прежде всего, системными нарушениями гомеостаза, определяющие целостную картину патогенеза этого заболевания. Системные и местные изменения формируют порочный патогенетический круг — прогрессирования проявлений необратимой ишемии нижних конечностей и их вторичных осложнений. Разорвать сформировавшийся порочный круг возможно путем ликвидации очага нежизнеспособной ткани (прецизионное хирургическое пособие) и коррекции болевого синдрома (анестезия и послеоперационное обезболивание).

Выводы

1. Сутью патогенеза атеросклеротической гангрены является наличие комплекса вторич-

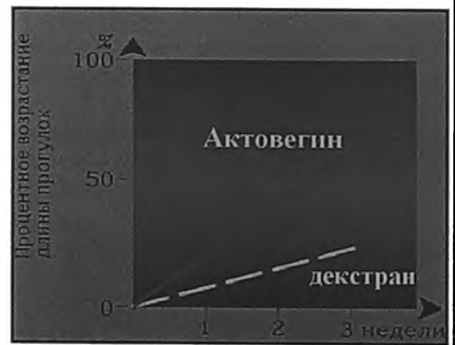
Рекомендуемая схема применения Актовегина при облитерирующих заболеваниях сосудов ног (II — III стадия по Фонтену)

- До 1000 мг/сутки в/в капельно 10–14 дней
- Затем 200–400 мг 3 раза в сутки per os 1–2 месяца
- Курс повторять 3 — 4 раза в год, либо проводить без перерыва (в зависимости от динамики процесса)

При наличии язвенного процесса — применять наружные формы



Динамика состояния пациентов с ишемией II Б стадии по Фонтену
Morl et al., 1985



ных системных изменений, а именно: стресс-реакция нейроэндокринной системы, системная воспалительная реакция, активация внутрисосудистого микросвертывания крови, оксидантный стресс, краш-подобный синдром, аутогенная интоксикация, латентные органические дисфункции, формирующие в совокупности патогенетически порочный круг с местными проявлениями, болевой реакцией и различными критическими осложнениями этого заболевания.

2. Наиболее информативными признаками, свидетельствующими о наличии системных патогенетических феноменов необратимой ишемии нижних конечностей являются: повышенные уровни в плазме крови Д-димеров и РФМК — маркеров тромбофилии, кортизола — стресс ассоциированного гормона, интерлейкина-6 — маркера цитокинового ответа, С-реактивного белка — маркера острого фазного ответа, малонового диальдегида — продукта перекисного окисления липидов, миоглобина — маркера деструкции мышечной ткани, а также снижение лигандсвязывающей активности альбумина в качестве критерия аутоксикоза.

Литература

1. Абышов Н. С., Закирджаяв Э. Д. Ближайшие результаты «больших» ампутаций у больных с окклюзивными заболеваниями артерий нижних конечностей. Хирургия. 2005; 11: 15-18.
2. Кротовский Г. С., Зудин А. М. Тактика лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей. М., 2005; 158.
3. Савельев В. С., Кошкин В. М. Критическая ишемия нижних конечностей. М.: Медицина, 1997; 186.
4. Barani J., Nilsson J. A., Mattiasson I. et al. Inflammatory mediators are associated with 1-year mortality in critical limb ischemia. J. Vasc. Surg. 2005; 45: 75-80.
5. Dawson D. L., Hagino R. T. Critical Limb Ischemia. Curr. Treat. Options. Cardiovasc. Med. 2001. 3: 237-249.
6. Dormandy J., Heeck L., Vig S. et al. Predicting which patients will develop chronic critical leg ischemia. Semin. Vasc. Surg. 1999; 12: 138-141.
7. Fiotti N., Giansante C., Ponte E. et al. Atherosclerosis and inflammation. Patterns of cytokine regulation in patients with peripheral arterial disease. 1999; 145: 51-60.
8. Halperin J. L. Evaluation of patients with peripheral vascular disease. Thromb. Res. 2002; 106: 303-311.
9. Management of Peripheral arterial Disease (PAD) TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2000. 20(Suppl A): 225-229.
10. Peng C. W., Peng C. W., Tan S. G. et al. Perioperative and rehabilitative outcomes after amputation for ischaemic leg gangrene. Ann. Acad. Med. Singapore. 2000; 29: 168-172.

Аспекты этапной реабилитации пациентов с венозными трофическими язвами

Д. И. Алехин, О. А. Михайлова, Д. Б. Сумная, Ж. А. Голощапова

Челябинский городской центр сердечно-сосудистой хирургии;
Челябинский Институт лазерной хирургии.

Резюме

Цель. Оценить возможность использования препаратов группы простагландинов E1 и иммунокоррекции в комплексной терапии пациентов с длительно существующими венозными трофическими язвами (ТЯ).

Материалы и методы. С 2002 по 2006 г. в клинике сосудистой хирургии ГКБ №3 г. Челябинска обследован 101 пациент с венозными ТЯ нижних конечностей, обусловленных хронической венозной недостаточностью. Изучались иммунный статус и показатели тканевой перфузии, цитология поверхности язв. Для лечения использовались препараты группы простагландинов E1 и иммунокорректирующая терапия (преднизолон и делагил), в последующем у части пациентов производилось хирургическое лечение (устранение вертикального и горизонтального рефлюксов). Результаты оценивались в ближайшем (30 суток) и отдаленном (2 года) периодах.

Результаты. Исходно у всех пациентов выявлено снижение показателей тканевой перфузии в области трофических изменений. При наличии длительно существующих венозных ТЯ (3 года и более) выявлены изменения иммунного статуса пациентов, сходные с изменениями иммунного статуса у пациентов с иммуноопосредованными ТЯ нижних конечностей. После проведения терапии отмечено до-

Д. И. Алехин — д. м. н., профессор кафедры физиологии УралГуфх, зав. отделением сосудистой хирургии МУЗ ГКБ №3;

О. А. Михайлова — врач ангиохирург МУЗ ГКБ №3;

Д. Б. Сумная — д. м. н., профессор кафедры биохимии УралГуфх, ведущий научный сотрудник института лазерной хирургии, г. Челябинск;

Ж. А. Голощапова — к. м. н., ст. научный сотрудник института лазерной хирургии, г. Челябинск.