

МОЖЛИВОСТІ ФОРСОВАНОГО ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ ТКАНИН НИЖНІХ КІНЦІВОК

С. В. Сандер

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

POSSIBILITIES OF THE FORCED INTRAARTERIAL INJECTION OF MEDICINAL PREPARATIONS IN A COMPLEX OF TREATMENT FOR THE LOWER EXTREMITIES CHRONIC ISCHEMIA

S. V. Sander

Vinnitsya National Medical University named after M.I. Pyrogov

Реферат

Оцінено ефективність і прогностичне значення форсованого внутрішньоартеріального введення (ФВАВ) лікарських засобів (ЛЗ) у комплексі лікування хворих з приводу хронічної ішемії тканин нижніх кінцівок (НК). В експерименті при блокаді магістрального кровотоку ФВАВ ЛЗ сприяло звільненню судин від агрегатів клітин і згортків крові; при ішемії II — IIIa ступеня — зумовлювало більш виражене клінічне покращення. Поява реактивної гіперемії стопи у строки понад 2 хв свідчила про безперспективність її збереження.

Ключові слова: хронічна ішемія тканин нижніх кінцівок; внутрішньоартеріальне введення лікарських засобів.

Abstract

The efficacy and prognostic significance of the forced intraarterial injection of medicinal preparations in complex of treatment in patients, suffering chronic ischemia of the lower extremities tissues, was studied. In experimental conditions of the main blood flow blockade the forced intraarterial injection of medicinal preparations have promoted the release of vessels from cellular aggregates and the blood clots; and in the ischemia of degree II — IIIa — has determined more pronounced clinical improvement. Appearance of reactive hyperemia of the foot in terms more than 2 min have witnessed the hopelessness of the extremity saving.

Keywords: chronic ischemia of the lower extremities tissues; intraarterial injection of medicinal preparation.

Реконструктивні операції — основний метод лікування хворих з приводу хронічної ішемії тканин НК. Проте, у 31 — 83% хворих відсутні умови для їх виконання, що спонукає до пошуку альтернативних методів збереження НК. Одним з напрямків вирішення цього завдання є покращення мікроциркуляції та стимулювання росту колатералей [1, 2], що забезпечує тривала внутрішньоартеріальна (ВА) інфузія ЛЗ [3 — 5]. Проте, ЛЗ потрапляють переважно у стегнові ділянки, а розблокувати колатеральне русло не вдається. Тривала інфузія ефективна лише за відсутності оклюзійно—стенотичного ураження магістральних артерій [3]. Про прогностичне значення ВА введення ЛЗ взагалі немає повідомлень. Окремим завданням є подолання болю. У більшості загаль-

нохірургічних стаціонарів інтенсивний біль вважають показанням до первинної високої ампутації НК.

Мета дослідження: оцінити ефективність і прогностичне значення ФВАВ ЛЗ в комплексі лікування хворих з приводу хронічної ішемії тканин НК.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вплив ФВАВ ЛЗ на кровообіг у НК вивчали в експерименті на 12 котках (позитивне рішення Комітету з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова). Під наркозом кетаміном в дозі 30 мг/кг перев'язували поверхневу стегнову артерію справа. На внутрішній поверхні обох гомілок висікали шкірно—фасціальні клапти розмірами 2 × 2 см ("вікна" для оцін-

ки стану тканин). За 2 год забирали матеріал для гістологічного дослідження. В загальну стегнову артерію справа і зліва вводили по 5 мл барвника. Справа в загальну стегнову артерію (вище блоку) вводили катетер I, в поверхневу стегнову артерію (нижче блоку) — катетер II. Через катетер I зі швидкістю 1 мл/с вводили 5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду з гепарином (50 Од/мл), через катетер II — визначали периферійний опір. Катетеризували загальну стегнову вену і вимірювали тиск. Швидкість кровотоку визначали за допомогою флоуметра Transonic® Animal Reserch Flowmeters T—106 Series з периваскулярним датчиком Transonic® Flowprobe #IRB1854.

В клініці лікували 359 хворих (чоловіків — 276, жінок — 83) віком

від 27 до 86 років. Облітеруючий атеросклероз діагностований у 218 з них, облітеруючий ендартеріт — в 11, діабетична макроангіопатія — у 130. Проводили обстеження з використанням фізичних, клініко—лабораторних і біохімічних методів, ультразвукове сканування, артеріографію, лазерну фотоплетизмографію (ЛФПГ). Умов для виконання реконструктивної операції не було у 178 хворих, відмовились від операції — 35. Всім хворим проведена реотропна фармакотерапія. Для покращення колатерального кровотоку 135 хворим (32 — з ішемією II ступеня, 23 — IIIа ступеня, 31 — IIIб ступеня, 49 — IV ступеня) в загальну стегнову артерію вводили 20—200 мл інфузату (новокаїн, гепарин, пентоксифілін) зі швидкістю 1 — 3 мл/с (основна група). У 7 хворих здійснювали тривале ВА введення 200 мл інфузату (швидкість 50 мл/год).

При ішемії тканин II ступеня в основній групі 21 (65,6%) хворий відзначав парестезію, в контрольній — 51 (59,3%). Болю у спокою не було. В основній групі у 18 (56,3%) хворих виявлено оклюзію судин стегново—підколінного сегмента, у 9 (28,1%) — гомілкового сегмента, у 5 (15,6%) — багаторівневу оклюзію; у контрольній групі — відповідно у 63,9, 25,6 та 10,5%. При ішемії тканин III — IV ступеня всі хворі відзначали парестезію і біль у спокою. При ішемії тканин IIIа ступеня в основній групі у 12 (52,2%) хворих виявлено оклюзію судин стегново—підколінного сегмента, у 5 (21,7%) — гомілкового сегмента, у 6 (26,1%) — багаторівневу оклюзію. В контрольній групі (у 29 хворих) ці показники становили відповідно 44,8, 24,1 та 31%. При ішемії IIIб ступеня в основній групі у 9 (29%) хворих відзначено оклюзію судин стегново—підколінного сегмента, у 6 (19,4%) — гомілкового сегмента, у 16 (51,6%) — багаторівневу оклюзію. В контрольній групі (у 46 хворих) ці показники становили відповідно 36,9, 17,4 та 45,7%. При ішемії IV ступеня в основній групі у 13 (26,5%) хворих виявлено оклюзію судин стегново—підколінного сегмента, у 9 (18,4%) — гомілкового сегмента, у 27 (55,1%) — багаторівневу

оклюзію. В контрольній групі (у 63 хворих) ці показники становили відповідно 25,4, 17,5 і 57,1% ($p > 0,05$).

Для статистичної обробки результатів застосовували коефіцієнти Ст'юдента і Вілкоксона.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В експерименті за 2 год після перев'язування поверхневої стегнової артерії (справа) м'язи у шкірно—фасціальному "вікні" були тьмяними, "сухими", контактної кровоточивості не було. За даними гістологічних досліджень, виявлені стаз крові, сладж, в дрібних судинах і мікроциркуляторному руслі виникли умови для утворення тромбоцитарно—фібринозних згортків (рис. 1).

Зліва, вже під час введення барвника, спостерігали чітке забарвлення тканин на стегні і гомілці. справа на стегні забарвлення тканин було незначним, на гомілці — відсутнє. Під впливом ФВАВ барвника об'ємна швидкість кровотоку в глибокій артерії стегна збільшилася від $(20,7 \pm 0,5)$ до $(31,3 \pm 0,6)$ мл/хв. Периферійний опір знизився з $(4,2 \pm 0,2) \times 10^4$ до $(2,1 \pm 0,1) \times 10^4$ кПа \times с/л. Тиск у дистальній частині поверхневої стегнової артерії підвищився з $(20,9 \pm 0,5)$ до $(26,4 \pm 0,8)$ мм рт. ст., у стегновій вені — з $(29,3 \pm 1,2)$ до $(34,2 \pm 1,2)$ см вод. ст. Просвіт більшості дрібних судин за 2 год (рис. 2) звільнявся від агрегатів клітин і згортків крові.

Під час першого ФВАВ ЛЗ хворі при ішемії тканин II ступеня відчували "теплу хвилю", яка за 7 — 16 с досягала пальців. За 30 — 60 с хворі відзначали виражене тепло у пальцях. При ішемії III — IV ступеня хворі відчували "поштовх". Відчуття тепла в ділянці стопи і пальців виникло у 20 (87%) хворих при ішемії тканин IIIа ступеня, у 21 (67,7%) — IIIб ступеня та у 14 (28,6%) — IV ступеня ($p < 0,05$). За критичної ішемії тканин НК відчуття тепла було короткочасним, у 12 (15%) пацієнтів виникла "холодова" парестезія.

Клінічна динаміка при ішемії тканин II ступеня у хворих обох груп була позитивною. Проте, в основній

групі регрес був відчутнішим: частота парестезії зменшилась у 5,2 разу (в контрольній групі — в 3,4 разу), частота відчуття тепла — збільшилась у 2,4 разу (в контрольній групі — в 1,3 разу). Дистанція, яку хворі проходили до появи болю, збільшилась відповідно в 1,6 і 1,3 разу. Показники регіонарної гемодинаміки також покращились в обох групах. Достовірно збільшилась швидкість кровотоку на стопі. Систолічний тиск на гомілці в усіх хворих значно перевищував критичний рівень (50 мм рт. ст.). За даними ЛФПГ, амплітуда і пульсативність кровотоку на стопі збільшилась у пацієнтів обох груп. Тривалість реактивної гіперемії зменшилась в 1,2 — 1,6 разу. На початку лікування вона становила в основній групі на стопі $(29,2 \pm 1,1)$ с, в контрольній — $(26,7 \pm 1,2)$ с ($p > 0,05$); за період лікування — зменшилась відповідно до $(19,7 \pm 0,7)$ та $(20,6 \pm 0,8)$ с ($p > 0,05$).

При ішемії тканин IIIа ступеня лише в основній групі відзначали

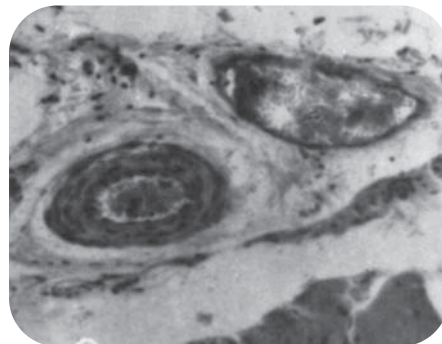


Рис. 1. Мікрофото. Фрагмент м'язів гомілки в умовах ішемії. Просвіт дрібних артерій заповнений агрегатами клітин крові. Забарвлення гематоксилином і еозином. 36. $\times 400$.

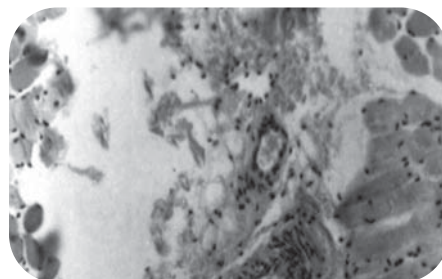


Рис. 2. Мікрофото. Фрагмент м'язів гомілки в умовах ФВАВ ЛЗ. Просвіт дрібних артерій вільний. Забарвлення гематоксилином і еозином. 36. $\times 400$.

позитивні клінічні зміни, що наближувались до таких при ішемії тканин II ступеня. У 20 (87%) хворих виникло тривале відчуття тепла у стопі, біль у спокою і потреба опускати НК зникли у 19 (82,6%), парестезія — у 18 (78,3%) хворих ($p < 0,05$). Показники гемодинаміки НК достовірно покращувались, проте, були достовірно меншими, ніж при ішемії тканин II ступеня.

Систолічний тиск на гомілці перевищував критичний рівень у 18 (78,3%) хворих. Тривалість реактивної гіперемії в середній третині гомілки зменшилася з $(61,8 \pm 2,5)$ до $(51,2 \pm 2,2)$ с, на стопі і пальцях — з $(83,3 \pm 2,7)$ до $(56,4 \pm 3,2)$ с ($p < 0,05$). Амплітуда і пульсативність кровотоку збільшилися лише у надп'яtkово—гомілковій ділянці. Позитивні зміни зберігались у строки 6 — 24 міс у 15 з 19 повторно обстежених хворих. При ішемії тканин II — III ступеня ФВАВ ЛЗ сприяло стабілізації процесу у 85% хворих. В контрольній групі при ішемії тканин III ступеня достовірно збільшилася лише частота відчуття тепла: 16 (55,2%) хворих відчували легке тепло в ділянці плесна. Систолічний тиск на гомілці перевищував критичний рівень у 4 (13,8%) хворих. Амплітуда і пульсативність кровотоку не збільшувались. До початку лікування реактивна гіперемія на стопі і пальцях виникала у середньому через $(82,7 \pm 3,2)$ с, на гомілці — $(63,7 \pm 2,6)$ с, що не відрізнялось від показників в основній групі. Після лікування ці показники зменшилися відповідно до $(76,7 \pm 3,1)$ с ($p < 0,05$) і $(54,5 \pm 2,6)$ с ($p > 0,05$). За 3 — 9 міс у 20 хворих ішемія тканин поглибилась до IIIб — IV ступеня.

При ішемії тканин IIIб ступеня ФВАВ ЛЗ не забезпечувало значне покращення. Лише у 8 (25,8%) хворих вдалося усунути біль, у 13 (41,9%) — зникла потреба опускати НК під час сну ($p < 0,05$), у 24 (77,4%) — виникло відчуття легкого тепла в проксимальній частині стопи. Набряк дещо зменшувався. Швидкість кровотоку збільшилася, проте, у більшості хворих на стопі була меншою за критичний рівень (реактивна гіперемія — понад 70 с). Тривалість реактивної гіперемії на

гомілці зменшилася з $(78,4 \pm 2,6)$ до $(59,3 \pm 3,4)$ с, на стопі і пальцях — з $(96,1 \pm 3,2)$ до $(79,2 \pm 3,4)$ с ($p < 0,05$). Систолічний тиск перевищував критичний рівень лише у 8 (25,8%) хворих. Амплітуда і пульсативність кровотоку збільшилися лише на гомілці. Отриманий ефект зберігався протягом 6 — 12 міс у 13 з 22 повторно обстежених хворих. Первинна висока ампутація НК здійснена у 4 (12,9%) хворих. Фармакотерапія позитивну клінічну динаміку не забезпечувала, ішемія тканин прогресувала. Показники гемодинаміки стопи збільшилися недостовірно. Тривалість реактивної гіперемії на гомілці зменшилася з $(80,3 \pm 1,9)$ до $(74,6 \pm 1,8)$ с, на стопі і пальцях — з $(96,8 \pm 2,0)$ до $(87,9 \pm 1,7)$ с ($p > 0,05$). Систолічний тиск на гомілці у хворих не перевищував критичний рівень. Амплітуда і пульсативність кровотоку не збільшилися. Первинна висока ампутація НК виконана в 11 (23,9%) хворих.

При ішемії тканин IV ступеня результати ФВАВ ЛЗ були ще гіршими. У 30 (61,2%) хворих вдавалось усунути біль на 2 — 8 год. Необхідність опускати НК зменшилась з 4 — 12 до 2 — 6 разів за ніч. В надп'яtkово—гомілковій ділянці у 26 хворих виникло відчуття легкого тепла. Збільшилася швидкість кровотоку на гомілці. Тривалість реактивної гіперемії на гомілці зменшилася з $(102,6 \pm 1,3)$ с до $(66,4 \pm 4,2)$ с ($p < 0,05$). Систолічний тиск на гомілці у 22 хворих наближався до 50 мм рт. ст. Амплітуда і пульсативність кровотоку збільшилися у ділянці коліна. Первинна висока ампутація НК здійснена у 18 (36,7%) хворих. В контрольній групі позитивних клінічних і гемодинамічних змін не було. Первинна висока ампутація НК виконана у 42 (66,7%) хворих.

Покращення кровотоку на гомілці при ФВАВ ЛЗ при ішемії IIIб — IV ступеня нерідко супроводжувалось поглибленням деструктивних змін в дистальних відділах і виникненням гангрені. З 80 хворих у 22 (27,5%) здійснена висока, у 34 — низька ампутація НК. В контрольній групі з 109 хворих у 53 (48,6%) виконана висока, у 25 — низька ампутація НК. Якщо під впливом ФВАВ ЛЗ реактивна гіперемія на стопі з'явля-

лась в строки понад 2 хв, спроби зберегти її були безперспективні. Спроби ампутації НК у 9 хворих на рівні, з якого за даними ЛФПГ отриманий нерегулярний сигнал, були безуспішні.

За тривалого ВА введення ЛЗ 5 з 7 хворих відзначали посилення болю в зв'язку з необхідністю тримати НК горизонтально. У них спостерігали прогресування набряку і посилення болю.

В умовах ішемії тканин значно підвищується периферійний опір, погіршується магістральний і колатеральний кровоток (спазм бічних гілок, стаз крові, сладж). Для досягнення гемодинамічного ефекту ВА введення ЛЗ початковий імпульс має наближатись до звичайного артеріального тиску, відновлювати тонус судин (збудження артеріальних рецепторів, рефлексії, що виникають з просвіту артерій).

В експерименті під впливом ФВАВ барвника збільшувався градієнт тиску, що долав підвищений периферійний опір, значно збільшувалась швидкість кровотоку, посилювався переток крові з проксимальної частини артерії у дистальну, особливо за сегментарного блоку і достатнього розвитку колатералей, зникав стаз крові і сладж, розмивались тромбоцитарно—фібринові згортки. Це сприяло розблокуванню мікроциркуляторного русла. На користь цього свідчила також виражена позитивна динаміка реактивної гіперемії при ішемії тканин II — III ступеня і слабкий ефект — за критичної ішемії тканин.

При ішемії тканин II ступеня виникав спазм артеріол і прекапілярних сфінктерів, підвищувався периферійний опір [6 — 8]. Позитивний вплив ФВАВ ЛЗ при ішемії тканин II ступеня ми пов'язуємо з значним одномоментним підвищенням артеріального тиску, збудженням артеріальних рецепторів в колатералях і рефлексіями, що виникають з їх просвіту, усуненням спазму артеріол і прекапілярних сфінктерів, зниженням периферійного опору.

При ішемії тканин III — IV ступеня виникають атонія і парез судин, зокрема артеріоло—венулярних шунтів, глибокі розлади мікроцир-

куляції і необоротні зміни у тканинах [6 — 9]. При ішемії тканин IIIа ступеня позитивний вплив ФВАВ ЛЗ ми пов'язуємо з збільшенням швидкості венозного кровотоку, покращенням тону судин, обмеженням артеріовенозного скидання крові.

При ішемії тканин IIIб — IV ступеня, особливо за оклюзії великої ділянки артерії, вплив ФВАВ ЛЗ реалізується переважно в ділянці коліна і на гомілці. Покращення кровотоку у проксимальних відділах, в яких збережене судинне русло і менші гіпоксичні зміни тканин, спричиняє "обкрадання" дистальних відділів та поглиблення ішемії їх тканин.

Позитивний вплив ФВАВ ЛЗ можна пов'язати з збільшенням швидкості кровотоку, збільшенням

продукції оксиду азоту, усуненням ендотеліальної дисфункції (покращення показників тесту на реактивну гіперемію) на ділянках з збереженим функціональним резервом (пульсуючий кровоток).

ФВАВ ЛЗ сприяє інтегральній оцінці резервів колатерального кровотоку (в т. ч. з огляду на рівень ампутації НК). Відмінності ефекту за різної глибини ішемії тканин ми пов'язуємо з рівнем опору току крові, що залежить від кількості блоків магістрального русла і стану колатералей.

ВИСНОВКИ

1. ФВАВ ЛЗ — ефективний компонент комплексного лікування хворих з приводу нереконструктабельної хронічної ішемії тканин НК, а та-

кож передопераційної підготовки при виникненні гангрени, що дозволяє при ішемії тканин II — IIIа ступеня стабілізувати процес у 85% хворих, IIIб — IV ступеня — зменшити частоту виконання первинної високої ампутації НК з 48,6 до 27,5% внаслідок стабілізації гемодинаміки гомілки та швидкого визначення перспектив збереження стопи.

2. ФВАВ ЛЗ при хронічній ішемії тканин дозволяє розблокувати мікроциркуляторне русло, розкрити колатералі нижче рівня блоку. Результати лікування залежать від ступеня збереження функціонального резерву колатерального русла.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горобейко МБ. Контроль ефективності лікування хворих з приводу синдрому діабетичної стопи та перспективи ангіопластики. Клін. хірургія. 2013; (12): 37—9.
2. Кошкин ВМ. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей: недостатки и перспективы лечения. Клин. фармакология и терапия. 2005; (4): 72—5.
3. Тутченко МІ, Меркотан ВГ, Смовженко ВІ, та ін. Ефективність внутрішньоартеріального введення лікарських препаратів у комплексному лікуванні пацієнтів із синдромом діабетичної стопи. Хірургія України. 2012; (4): 83—6.
4. Колобова ОІ, Козлов АВ. Комплексное оперативно—медикаментозное лечение при ишемической форме синдрома диабетической стопы. Хирургия. 2013; (8): 36—42.
5. Чудных СМ, Полежаев ВВ. Применение постоянных полностью имплантируемых устройств при лечении критической ишемии нижних конечностей. Эндоск. хирургия. 2005; (5): 3—6.
6. Гуч АА. Факторы развития хронической артериальной недостаточности при сочетанных поражениях брюшной части аорты и периферических артерий. Хірургія України. 2002; (2): 74—5.
7. Гуч АА, Клименко ИТ, Влайков ГГ, Шувалова ИН. Изменения регионарной гемодинамики и микроциркуляции в тканях нижних конечностей у больных с облитерирующим атеросклерозом I—II степени. Клін. хірургія. 2003; (6): 25—7.
8. Черняк ВА. Поражение периферических вен при хронической критической ишемии нижних конечностей. Серце і судини. 2007; (1): 87—95.
9. Пиптюк ОВ. Зміни морфології еритроцитів, показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту плазми крові при хронічній критичній ішемії нижніх кінцівок та їх динаміка після хірургічного лікування. Там же. 2005; (1): 88 — 95.

