

ДИНАМІКА ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ ЗА ХРОНІЧНОЇ КРИТИЧНОЇ ІШЕМІЇ ТКАНИН НИЖНІХ КІНЦІВОК ЗАЛЕЖНО ВІД ПРОВЕДЕНОГО ЛІКУВАННЯ

I. A. Криворучко, С.—К. Т. Гоні, С.—А. Т. Гоні, С. А. Андреєщев
Харківський національний медичний університет МОЗ України

DYNAMICS OF SOME INDICES OF THE ENDOTHELIUM DYSFUNCTION IN THE PATIENTS, SUFFERING CHRONIC CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER EXTREMITIES TISSUES, DEPENDING ON THE TREATMENT CONDUCTED

I. A. Kryvoruchko, S.—K. T. Goni, S.—A. T. Goni, S. A. Andreyeshchev
Kharkiv National Medical University

Реферат

У дослідження включені 105 хворих, у яких діагностовано хронічну критичну ішемію (ХКІ) тканин нижніх кінцівок (НК) з ураженням дистального судинного русла і яких лікували в клініці у 2013 — 2016 рр. Хворим проводили клініко—лабораторні та інструментальні дослідження за уніфікованими протоколами. Дисфункцію ендотелію та активність запального процесу у хворих оцінювали шляхом визначення рівня ендотеліну—1 (ЕТ—1), васкулоендотеліального фактору росту (VEGF), С—реактивного протеїну (СРП) та вмісту фібриногену в крові під час лікування, через 6 та 12 міс після нього. Порушення проліферативної, вазомоторної, гемостатичної та прозапальної функцій ендотелію, що корелювали з якістю життя (ЯЖ) хворих, є об'єктивними показниками ефективності лікування. Стимуляція неогенезу в комплексі терапії розширює можливості лікування ХКІНК, дозволяє поліпшити ЯЖ хворих.

Ключові слова: хронічна критична ішемія тканин нижніх кінцівок; дисфункція ендотелію; лікування; стимуляція неогенезу; якість життя.

Abstract

In the investigation 105 patients were included, in whom chronic critical ischemia of the lower extremities tissues was diagnosed with affection of distal vascular bed and who were treated in the clinic in 2013 — 2016 yrs. To the patients clinic—laboratory and instrumental investigations were done in accordance to unified protocols. Endothelium dysfunction and the inflammatory process activity in patients were estimated, using determination of the endothelin—1 (ET—1), vascular endothelial growth factor (VEGF), C—reactive protein (CRP) levels and content of fibrinogen in the blood during the treatment, in 6 and 12 mo after it. Disorders of proliferative, vasomotor, hemostatic and anti—inflammatory function of endothelium, which correlate with the patients' quality of life, constitute an objective indices of the treatment efficacy. Stimulation of neoangiogenesis in complex therapy enhances possibilities to treat chronic critical ischemia of the lower extremities, permits to improve the patients' quality of life.

Keywords: chronic critical ischemia of the lower extremities tissues; dysfunction of endothelium; treatment; stimulation of neoangiogenesis; quality of life.

У теперішній час найближчі та віддалені результати реконструктивних втручань на артеріях НК, особливо в стадії критичної ішемії тканин, не можна вважати задовільними, частота ранніх несприятливих результатів становить 5,8 — 16,5%, високої ампутації НК — 8,8 — 20,4% [1 — 3]. У значній кількості хворих при ХКІНК виявляють супутній цукровий діабет (ЦД), що значно ускладнює їх лікування.

Функціональний стан ендотелію значною мірою визначає зміни характеристик кровотоку. Завдяки численним рецепторам до різних

біологічно активних речовин клітини ендотелію здатні сприймати сигнали про гемореологічні порушення і реагувати на них. Різноманітність функцій судинного ендотелію дозволяє розглядати його як метаболічно активну тканину, умовно названу "найбільшою ендокринною залозою людини".

Внаслідок несприятливого впливу різних факторів порушується здатність клітин ендотелію забезпечувати оптимальний перебіг ендотелій—залежних процесів, зменшується кількість утворених релаксуючих чинників, тоді як синтез ва-

зоконстрикторів збільшується, підвищується тромbogenний потенціал стінки судин, порушуються процеси міжклітинної взаємодії [4]. Очевидно, ендотелій відіграє провідну роль у багатьох ранніх патофізіологічних процесах, що беруть участь у формуванні атеросклерозу [5 — 7]. У пацієнтів за ХКІНК відзначають декомпенсацію капілярного кровообігу, виражені порушення функції ендотелію, що зумовлює пригнічення метаболізму в тканинах [8]. Ендотеліальна дисфункція при ЦД — це стан вазоконстрикції, підвищеної адгезії лейкоцитів і тромбоцитів, не-

контрольованого росту клітин, особливо гладеньком'язових, збільшення в'язкості крові, схильності до тромбоутворення [9].

Зрозуміло, що вивчення показників дисфункції ендотелію (прямих та опосередкованих) є важливою ланкою визначення ефективності лікування та прогресування захворювання у пацієнтів при ХКІНК.

Мета дослідження: поліпшення результатів лікування хворих з приводу ХКІНК з ураженням дистального судинного русла шляхом вибору оптимальної хірургічної тактики, стимуляції неоангіогенезу, оцінки ЯЖ хворих.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включені 105 хворих, яких лікували в клініці з приводу ХКІНК з ураженням дистального судинного русла у 2013 — 2016 рр. Вік хворих від 38 до 86 років, у середньому 63 роки. При цьому він дещо різнився залежно від етіологічного чинника ХКІНК: у хворих при облітеруючому атеросклерозі без ЦД — від 53 до 86 років, у середньому 61,6 року, за наявності ЦД — 66,2 року, при ендартеріїті та тромбангіїті — 47,2 року. Більшість — 72 (68,5%) хворих чоловіки.

Хворі розподілені на дві групи: основну та групу порівняння. В групу порівняння включені 50 хворих, яких лікували у 2014 — 2015 рр. за стандартними методами; в основну — 55 хворих, яких лікували у 2015 — 2016 рр., у них у комплексі лікування додатково застосовували плазмотерапію для стимуляції неоангіогенезу.

Методика плазмотерапії. З суцільної крові виділяли плазму, збагачену тромбоцитами (від 730 000 до 978 000 тромбоцитів в 1 мкл) та вводили її у м'язи гомілки у 5 точок в об'ємі від 1,5 до 3 мл на одну точку (5 млн. і більше тромбоцитів в об'ємі 10 — 12 мл плазми). Збагачену тромбоцитами плазму отримували шляхом центрифугування крові хворого при температурі 24 — 30 °C в присутності гепарину з розрахунку 100 ОД на 10 мл крові зі швидкістю 1000 об./хв протягом 3 хв, верхній шар плазми з тромбоцитами відбирали з пробір-

ки та шприцем вводили у м'язи гомілки.

Критерії включення хворих у дослідження: наявність ХКІНК (однієї або обох) 3 — 4 стадії (за Fontaine, 1954) з ураженням дистального судинного русла та визначенням за рекомендаціями TASC II (2007): зниження кісточкового тиску менше 40 мм рт. ст. за відсутності трофічних розладів, або нижче 60 мм рт. ст. за наявності виразки або гангрені пальця. Пацієнтів не включали у дослідження за наявності пухлинних захворювань, ЦД у стадії декомпенсації, гострого порушення кровообігу головного мозку та коронарного, відмови хворого брати участь у дослідженні.

Всім хворим проведені клініко—лабораторні дослідження за уніфікованими методиками: клінічний огляд, визначення пульсу, вимірювання кісточно—плечового індексу (КПІ), температури кінцівок, ультразвукова доплерографія, рентгеноконтрастна ангіографія, комп'ютерна томографія (КТ) у судинному режимі. Дисфункцію ендотелію та активність запального процесу, ефективність лікування оцінювали шляхом визначення рівня ET—1, VEGF, СРП та вмісту фібриногену в крові. Рівень ET—1 і VEGF визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест систем "ELISA" JBL International corporation (Germany, JP 27 165) та "VEGF Eagle Biosciences Inc." (USA, Catalog Number VGF 31— K 01). Вимірювання проводили фотометром Sunrise (фірма TECAN, Австрія). Вміст фібриногену у плазмі крові хворих визначали за уніфікованою методикою, СРП — методом імуноферментного аналізу з використанням тест систем IMMULITE 2000 High Sensitivity CPR (Catalog Number L2KCRP2). Дослідження проводили тричі: під час та через 6 і 12 міс після лікування. Контрольні показники лабораторних досліджень визначені у крові 15 умовно здорових осіб. ЯЖ хворих оцінювали під час лікування, а також через 6 і 12 міс після нього за опитувальником SF—36 (фізичний та психічний компоненти), визначали дистанцію, яку хворий прохо-

див до появи болю, та інтенсивність болю за стандартною візуальною аналоговою шкалою (J. J. Bonica, 1990) довжиною 10 см, на якій хворий самостійно відзначав інтенсивність болю.

Статистичний аналіз результатів проведений на персональному комп'ютері за допомогою статистичного пакета MS Office Excel та BIOSTAT. Достовірність різниці показників між групами оцінювали за критерієм Ст'юдента, відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Номінальні показники оцінювали за критерієм χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В групі порівняння в 11 хворих виконані ендоваскулярні втручання; у 6 — відкриті (стегново—гомілкове шунтування — СГШ); у 26 — проведене консервативне лікування; у 7 — здійснено поперекову симпатектомію. В основній групі ендоваскулярне втручання (черезшкірна балонна ангіопластика — ЧБА) виконане у 23 хворих, у тому числі гібридне втручання (ЧБА та СГШ) — у 3; відкрите (СГШ) — у 4; консервативне лікування проведене у 24; хімічна симпатектомія під КТ—навігацією — у 4.

Вихідний рівень ET—1 у хворих основної групи відносно такого у групі порівняння був у середньому на 94,8% вищим — за ХКІНК III стадії, на 100% — IV стадії, на 112% — за супутнього ЦД, на 89,7% — без ЦД ($p < 0,001$). Це свідчило про суттєвий вплив ЦД на рівень ET—1, отже, на вазомоторну функцію ендотелію.

Вивчено залежність рівня ET—1 від стадії ішемії та методу лікування. Встановлено, що вихідний рівень ET—1 недостовірно різнився залежно від стадії ішемії і не залежав від методу лікування ($p > 0,05$). У хворих при ХКІНК III стадії рівень ET—1 вірогідно різнився у строки спостереження 6 і 12 міс порівняно з вихідним ($p < 0,05$). У хворих при ХКІНК IV стадії, яким проводили тільки консервативну терапію, рівень ET—1 через 6 і 12 міс був відповідно на 13 і 6,8% нижчим від вихідного, проте, ця різниця показників

недостовірною ($p > 0,05$). Після СГШ через 6 і 12 міс рівень ET—1 був на 21,3 і 27,5% нижчим порівняно з вихідним ($p < 0,05$). У хворих при ХКІНК IV стадії, яким виконана ЧБА, рівень ET—1 через 6 і 12 міс був у середньому на 14,4 і 31,6% нижчим порівняно з вихідним ($p < 0,05$).

Вихідний рівень VEGF у хворих основної групи відрізнявся від такого в групі порівняння і був у середньому на 494,4% вищим за ХКІНК III стадії (95% ДІ від 252,7 до 330,7, $p < 0,005$) та на 338% — за ХКІНК IV стадії (95% ДІ від 183,7 до 215,1, $p < 0,005$). При ХКІНК III стадії рівень VEGF був у середньому на 35,7% вищим, ніж за IV стадії (95% ДІ від 63,97 до 120,6 $p < 0,005$), на 352,2% — за наявності ЦД, на 420% — без ЦД ($p < 0,001$).

Вивчено залежність рівня VEGF від стадії ішемії та методу лікування у динаміці. Вихідний рівень VEGF вірогідно різнився залежно від стадії ішемії у хворих, яким проводили консервативну терапію ($p < 0,005$). Достовірною різницею показників відзначена у хворих при ХКІНК IV стадії, після відкритого втручання (вихідних та через 6 міс, $p=0,006$), після ендovasкулярного втручання (вихідних та через 6 міс, $p < 0,005$, через 12 міс, $p=0,029$), а також зменшення показників відповідно на 19,7 і 16,4% порівняно з такими через 6 і 12 міс ($p < 0,005$).

Вихідний рівень СРП у хворих основної групи відрізнялися від такого в групі порівняння і був вищим у середньому на 128,9% — при ХКІНК III стадії (95% ДІ від 3,635 до 6,165, $p < 0,005$) та на 118,4% — IV стадії (95% ДІ від 3,437 до 5,563, $p < 0,005$). Вихідний рівень СРП не залежав від стадії ішемії та виду лікування ($p > 0,05$). У хворих при ХКІНК III стадії, яким проводили консервативну терапію, відзначене зменшення показника у середньому на 40,6% через 6 і 12 міс порівняно з вихідним ($p < 0,005$). У хворих при ХКІНК IV стадії через 6 міс після консервативного лікування рівень СРП був у середньому на 10,9% ($p=0,025$) нижчим за вихідний. Вірогідною різницею показника виявлена у хворих при ХКІНК IV стадії, після виконання

СГШ (вихідного та через 6 і 12 міс, $p=0,015$) та ЧБА (вихідного і через 6 та 12 міс, $p < 0,005$).

Вихідний рівень фібриногену в крові у хворих основної групи відрізнялися від такого в групі порівняння та був вищим у середньому на 92,9% — при ХКІНК III стадії (95% ДІ від 1,737 до 3,463, $p < 0,005$) та на 64,3% — за IV стадії (95% ДІ від 1,162 до 2,438, $p < 0,005$). Рівень фібриногену на початку лікування вірогідно не залежав від стадії ішемії. У хворих при ХКІНК IV стадії, яким проводили лише консервативну терапію, через 12 міс показник був у середньому на 26,3% вищим за вихідний ($p=0,044$); у яких здійснювали ЧБА, через 6 міс він був у середньому на 28,2% ($p=0,044$), а через 12 міс — на 18% нижчим за вихідний ($p=0,050$). У хворих при ХКІНК IV стадії, яким виконували СГШ, через 6 міс рівень фібриногену був у середньому на 34,6% ($p=0,035$), а через 12 міс — на 38,4% нижчим за вихідний ($p=0,026$).

ЯЖ хворих оцінювали протягом 1 року спостереження, з дослідження виключені 4 хворих (1 — основної групи, 3 — групи порівняння), які померли від причин, не пов'язаних з патологією, що вивчали.

Інтенсивність болю у хворих основної групи, яким здійснена ЧБА, перед виписуванням у середньому була на 42,1% меншою, ніж у групі порівняння ($p=0,05$), через 6 міс — на 36,8% ($p=0,037$), через 12 міс — на 47,1% ($p=0,023$).

Показники фізичного функціонування (ФФ) у хворих, яким проведена консервативна терапія, вірогідно відрізнялися тільки через 6 і 12 міс і відповідно на 23,7 і 51,9% були більшими в основній групі ($p < 0,005$). Крім того, показник ФФ у середньому на 32,2% був більшим через 12 міс у хворих основної групи, яким виконано СГШ ($p < 0,005$).

При порівнянні показників психічного функціонування (ПФ) у хворих, яким здійснена ЧБА, в основній групі через 12 міс спостереження вони були у середньому на 14,8% ($p=0,050$) більшими, ніж у групі порівняння. Після консервативного лікування показник ПФ через 6 міс був

у середньому на 12,1% ($p=0,028$), через 12 міс — на 13,1% більшим, ніж у групі порівняння ($p=0,036$).

Дистанція, яку хворий проходив до появи болю, після виконання ЧБА в основній групі через 6 і 12 міс була вірогідно більшою — відповідно у середньому на 32% ($p=0,047$) та 18,1% ($p=0,043$), ніж у групі порівняння. Ці показники достовірно відрізнялися від вихідних ($p < 0,005$). У хворих основної групи, яким здійснено відкриту реvascularизацію, цей показник через 12 міс після операції у середньому на 71,6% перевищував такий у групі порівняння ($p=0,049$). Слід наголосити, що у групі порівняння цей показник протягом 1 року спостереження зменшився, в основній групі — збільшився ($\chi^2=30,148$, $p < 0,005$).

У хворих, яким проводили консервативне лікування, в основній групі через 6 міс дистанція до появи болю збільшилася у середньому на 82,3%, через 12 міс — на 112,4% відносно такої в групі порівняння ($p < 0,005$). При цьому в обох групах протягом 1 року спостереження цей показник різнився вірогідно ($\chi^2=28,725$, $p < 0,005$).

Таким чином, за даними дослідження, рівень VEGF у плазмі крові як показник проліферативної активності ендотелію залежав від стадії ішемії, а також виду застосованого лікування, а саме — успішної реvascularизації. При зменшенні тяжкості ішемії тканин у хворих за IV стадії при здійсненні реvascularизації (відкритої або ендovasкулярної) рівень VEGF у плазмі підвищувався у середньому відповідно на 46,4 та 32,0% через 6 міс порівняно з вихідним, на 17,6 і 10,4% через 12 міс. Рівень ET—1 як показник вазомоторної функції ендотелію не залежав від стадії ішемії. Цей показник вірогідно різнився тільки у хворих, яким виконано ЧБА або СГШ. Зміни рівня СРП свідчили про залежність прозапальної функції ендотелію від стадії ішемії та, відповідно, виду лікування, що також корелювало з показниками ЯЖ хворих при ХКІНК IV стадії, яким проводили консервативну терапію, відзначена тенденція до підвищення

рівня фібриногену протягом усього періоду спостереження, що свідчило про прогресування основного захворювання та запальних процесів. У хворих після здійснення ревааскуляризації (ЧБА, СГШ) виявлено тенденцію до зниження рівня фібриногену. Загалом, зміни рівня фібриногену як показника прозапальної та гемостатичної функції ендотелію корелювали з ЯЖ хворих.

У хворих, яким з приводу ХКІНК здійснена ЧБА, відзначали найвищі показники ЯЖ у більш ранні строки, що значно відрізнялися від таких у

хворих, у яких застосовували інші методи. Найгірші результати лікування спостерігали у хворих після консервативної терапії та відкритої симпатектомії. Через 12 міс після консервативного лікування у хворих основної групи на 45,8% зменшувалася інтенсивність болю, на 51,8% збільшувався показник ФФ, на 43,8% — ПФ, на 113,2% збільшувалася дистанція до появи болю. Отже, стимуляція неоангіогенезу має сенс як допоміжний метод лікування хворих з приводу ХКІНК за ураження дистального судинного русла.

ВИСНОВКИ

1. При ХКІНК спостерігають порушення проліферативної, вазомоторної, гемостатичної та прозапальної функцій ендотелію, що корелюють з ЯЖ хворих та є об'єктивними показниками ефективності лікування.

2. Стимуляція неоангіогенезу в комплексі терапії розширює можливості лікування хворих з приводу ХКІНК, дозволяє поліпшити їх ЯЖ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гавриленко АВ, Котов АЭ, Лоиков ДА. Результаты лечения критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом. *Анналы хирургии*. 2013;(6):48—51.
2. Скугарь ЮА. Ближайшие и отдаленные результаты реконструктивных операций при бедренно—подколенных артериальных окклюзиях в зависимости от вида трансплантата и тактики лечения [диссертация]. Москва, 2005. 156 с.
3. Капутин МЮ, Овчаренко ДВ, Платонов СА, Чистяков СП. Сравнительный анализ отдаленных результатов транслюминальной баллонной ангиопластики при лечении критической ишемии нижних конечностей в группах больных с сахарным диабетом и без сахарного диабета. *Ангиология и сосуд хирургия*. 2010;(3):41—6.
4. Петрищев НН, Власов ТД. Физиология и патофизиология эндотелия. *Дисфункция эндотелия*. СПб., 2003. 438 с.
5. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;(109):27—32.
6. Петрищев НН, редактор. *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция*. СПб., 2003. 184 с.
7. Воробьева ЕН, Шумахер ГИ, Осипова ИВ, Хорева МА, Воробьев РИ. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2007;5(6):129—36.
8. Литвинова НЮ, Черняк ВА, Панчук ОВ, Плюта ИИ. Роль дуплексной флоуметрии в оценке состояния тканей нижней конечности у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. *Серце і судини*. 2014;(3):83—8.
9. Касаткина СГ, Касаткин СН. Значение дисфункции эндотелия у больных с сахарным диабетом 2 типа. *Фундаментальные исследования*. 2011;(7):248—53.

