

УДК 616.718-005.4-089.811

ГАПОНОВА Т.И., КОБЕЛЯЦКИЙ Ю.Ю., ПАНЧЕНКО Г.В.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», кафедра анестезиологии и интенсивной терапии

РОЛЬ КОРВИТИНА И ЛАТРЕНА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЯХ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Резюме. В статье представлены результаты оценки эффективности применения украинских препаратов корвитин и латрен для коррекции реперфузионного синдрома при проведении реконструктивных операций на артериальных сосудах нижних конечностей. Анализ полученных нами данных показал высокую эффективность корвитина и латрена как препаратов, влияющих на показатели реперфузионного синдрома, что приводит к регрессированию признаков сердечно-сосудистой недостаточности, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. Для верификации реперфузионного синдрома использовали показатели гемодинамики, электрокардиограммы, коагулограммы, общего анализа крови. Для профилактики реперфузионного синдрома у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей в пред- и послеоперационном периодах применялся корвитин в дозе 0,5 г в разведении 200 мл 0,9% р-ра NaCl, путем внутривенной инфузии в течение 30–40 минут 2 раза в сутки за сутки до предполагаемого оперативного вмешательства, в послеоперационном периоде в дозе 0,5 г в разведении 200 мл 0,9% р-ра NaCl, путем внутривенной инфузии в течение 30–40 минут 2 раза в сутки в первые сутки (через 2 часа после операции и затем каждые 12 часов), 2-е и 3-и сутки; в той же дозе 1 раз в сутки в 4-е и 5-е сутки; латрен 0,05% р-р 200 мл путем внутривенной инфузии 1 раз в сутки в послеоперационном периоде (с первых суток) в течение 7 суток. Корвитин и латрен имеют хорошую переносимость, побочные эффекты и аллергические реакции отсутствовали.

Ключевые слова: реперфузионный синдром, гемодинамические показатели, корвитин, кверцетин, латрен, пентоксифиллин, ишемические повреждения тканей.

В 1999 году F.W. Blaisdell в своей работе «Патология физиология ишемии скелетных мышц и реперфузионного синдрома» подробно рассмотрел изменения, происходящие в ишемизированных мышцах, и отнес к реперфузионному синдрому совокупность осложнений, следующих за восстановлением кровотока в ранее ишемизированных органах и тканях, выделив в нем два основных компонента: местный, в результате которого усугубляется местное повреждение, и системный, проявляющийся во вторичной недостаточности органов и тканей, удаленных от ишемизированных.

В основе реперфузионного синдрома нижних конечностей лежит развитие во включенной в кровоток ишемизированной конечности сложного комплекса патофизиологических изменений [3, 4, 9, 10]: нарушение микроциркуляции, проявляющееся отеком эндотелия, лейкоцитарно-эндотелиальной адгезией, экстравазацией альбумина и нарушением релаксации артериол, недостаточность капиллярной перфузии, обусловленной частичной окклюзи-

ей венозного сегмента микроциркуляторного русла вследствие чрезмерного накопления лейкоцитов (феномен no-reflow); образование активных форм кислорода (АФК); секреция мощных медиаторов (лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов и др.) с последующим повышением капиллярной проницаемости из-за потери эндотелиальной целостности; внутритканевый отек и повреждение миоцитов (reflow-paradox). Воспалительный ответ при ишемии-реперфузии обусловлен активацией каскада арахидоновой кислоты с образованием мощных вазоактивных и хемоаттрактантных медиаторов (тромбоксана, лекотриенов), продукцией лейкоцитарных адгезионных молекул, выбросом медиаторов кишечного происхождения, что приводит к значительным нарушениям тканевого метаболизма и вызывает развитие мультиорганной

© Гапорова Т.И., Кобеляцкий Ю.Ю., Панченко Г.В., 2015

© «Медицина неотложных состояний», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

недостаточности (Lelcuk S., 1985; Cotran R.S., 1989; Биленко М.В., 1989; Goldman G., 1992).

В последние годы появились публикации о назначении корвитина и латрена для профилактики и терапии реперфузионного синдрома в кардиологии и трансплантологии. Однако работ, оценивающих эффективность применения данных препаратов для профилактики реперфузионного синдрома при реконструктивных операциях на артериальных сосудах нижних конечностей, нет.

Цель исследования: сравнить динамику течения реперфузионно-ишемического синдрома в послеоперационном периоде при реконструктивных операциях у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) в двух группах: первой — при применении корвитина и латрена, второй — контрольной, и оценить эффективность предлагаемой терапии.

Материалы и методы

Работа выполнена в клинике анестезиологии и интенсивной терапии Днепропетровской государственной медицинской академии на базе отделения сосудистой хирургии и отделения анестезиологии и интенсивной терапии (ОАИТ) № 1 КУ «Областная клиническая больница им. И.И. Мечникова». Для решения поставленных задач из совокупности пациентов, оперированных по поводу облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей, хронической ишемии нижних конечностей IIБ–III ст. в период с 2013 по 2014 г., ретроспективно были выделены 15 пациентов в группе, где проводилась профилактика реперфузионного синдрома путем внутривенной инфузии корвитина и латрена. Больные контрольной группы получали обычную подготовительную терапию. Из 15 пациентов первой группы: 6,67 % (1 больная) — женщины и 93,33 % (14 больных) — мужчины. В контрольной группе (проспективное исследование) выделены 15 пациентов, также 1 женщина (6,67 %) и 14 мужчин (93,33 %). Все пациенты оперированы в плановом порядке. Оперативное вмешательство осуществляли пациентам в возрасте от 50 до 70 лет под субарахноидальной анестезией, выполненной на уровне L3–L4 позвонков. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Все больные, поступающие в ОАИТ № 1, получили основной комплекс мероприятий, включающий:

антибактериальную, антипаретическую, обезболивающую, антикоагулянтную терапию, профилактику стрессовых язв (назначались ингибиторы протонной помпы), восстановление дефицита объема циркулирующей крови солевыми растворами, восстановление центральной и периферической гемодинамики, улучшение реологических свойств крови, нормализацию функции дыхания (ингаляционная подача увлажненного кислорода через назальные канюли, FiO_2 0,3), а также терапию, направленную на стабилизацию клеточных мембран, коррекцию кислотно-щелочного и водно-электролитного состояния.

Анализ результатов проведен с помощью статистической обработки с использованием программного продукта Microsoft Excel (2007).

Для оценки состояния больных и эффективности реологической терапии проведено комплексное обследование больных, страдающих ХИНК, с динамической регистрацией показателей кровообращения (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиограмма (ЭКГ)), гематологических показателей (Hb, Ht, тромбоциты), пульсовой оксиметрией; показателей, характеризующих состояние системы гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), содержание фибриногена). Осуществлен сравнительный анализ течения периоперационного периода в подгруппах пациентов, которым произведены реконструктивные операции на сосудах нижних конечностей, в том числе тех, у которых течение послеоперационного периода осложнилось развитием реперфузионного синдрома (2 пациента в основной и 3 пациента в контрольной группе). Произведено сопоставление показателей, полученных в результате использования указанных методик, и на основании этого было доказано, что сочетание следующих функциональных и лабораторных признаков: гемодинамическая нестабильность, нарушения сердечного ритма и проводимости, анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения менее 100 Г/л — является критерием развития реперфузионного синдрома при операциях на артериях нижних конечностей.

Предложена и патогенетически обоснована корригирующая сосудистую недостаточность те-

Таблица 1. Характеристика больных основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n = 15)	Контрольная группа (n = 15)
Средний возраст, лет	58,7 ± 9,2	57,4 ± 8,7
Поражение правой/левой нижней конечности	7/8	9/6
Степень ишемии при поступлении	IIБ–III	IIБ–III
Степень операционно-наркотического риска по ASA, класс	II–III	II–III
Характер обезболивания	CA	CA
Средняя продолжительность операции, часы	2,2 ± 0,4	2,00 ± 0,53
Средний объем операционной кровопотери, мл	400 ± 80	380 ± 70

рапия при реконструктивных операциях на артериальных сосудах нижних конечностей, основанная на фармакологических эффектах корвитина и латрена: ингибирующее действие кверцетина на мембранотропные ферменты, прежде всего на 5-липооксигеназу, что сказывается на торможении синтеза лейкотриенов. Кверцетин дозозависимо повышает уровень оксида азота в эндотелиальных клетках, проявляет антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства, снижает выработку цитотоксического супероксид-аниона, нормализует активацию субпопуляционного состава лимфоцитов и снижает уровень их активации. Тормозит продукцию провоспалительных цитокинов — интерлейкинов 1 и 6, способствует усилению репаративных процессов в ишемизированных тканях. Препарат восстанавливает регионарное кровообращение и микроциркуляцию без заметных изменений тонуса сосудов, повышая реактивность микрососудов.

Общепризнанным элементом патогенетической терапии реперфузионного синдрома является необходимость коррекции синдрома гемореологической недостаточности. Латрен улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови за счет расширения кровеносных сосудов, уменьшения агрегации тромбоцитов и снижения вязкости крови, повышения эластичности эритроцитов. Улучшает обеспечение тканей кислородом. Механизм действия обусловлен блокадой аденозиновых рецепторов, ингибированием фосфодиэстеразы и накоплением вследствие этого циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах. Активный компонент препарата — пентоксифиллин улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. Повышает содержание циклического 3,5-АМФ в гладкомышечных клетках сосудов, тромбоцитах и АТФ в эритроцитах с одновременным насыщением энергетического потенциала, что влечет вазодилатацию, снижение общего периферического

сосудистого сопротивления, роста систолического и минутного объема сердца без значительного изменения частоты сердечных сокращений. Применение латрена снижает вязкость крови, приводит к дезагрегации тромбоцитов, повышает эластичность эритроцитов за счет действия на их оболочки, улучшает микроциркуляцию крови в зонах нарушенного кровоснабжения. Кроме того, латрен увеличивает уровень тромбомодулина в ишемизированных тканях и уменьшает коагуляционный эффект гипоксии [9, 10].

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных нами данных показал высокую эффективность корвитина и латрена как препаратов, влияющих на показатели реперфузионного синдрома, что приводит к регрессированию признаков сердечно-сосудистой недостаточности, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. Так, в первые сутки после операции наблюдалось меньшее нарастание лейкоцитоза в основной группе (на 4,0 %) по сравнению с больными контрольной группы (на 9,3 %) (табл. 2, 3) и анемии (на 3,7 и 8,7 % соответственно).

Содержание тромбоцитов коррелировало с проведением гемодилюции, снижаясь по сравнению с исходным, но не опускаясь ниже нормы. Показатели коагуляционного звена свертывающей системы крови (АЧТВ, МНО, ПТИ по Квику) на всех этапах исследования оставались в пределах нормальных значений, снижался уровень гиперфибриногенемии (на 10,6 и 6,4 % в основной и контрольной группах). SpO₂ поддерживалась на уровне 97–99 %, что свидетельствовало о снижении явлений гемореологических расстройств и улучшении состояния микроциркуляции под влиянием проводимой терапии. Корвитин и латрен имеют хорошую переносимость, побочные эффекты и аллергические реакции отсутствовали.

Таблица 2. Динамика лабораторных и клинических показателей в контрольной группе

Показатели	При поступлении в ОАИТ после операции	Через 6 часов	Через 24 часа	Через 3 суток	Через 7 суток
Нв, г/л	132,1 ± 12,0	122,7 ± 11,2	118,5 ± 10,1	114,4 ± 9,5	118,8 ± 10,6
Эритроциты, Т/л	4,01 ± 0,46	3,68 ± 0,46	3,46 ± 0,40	3,28 ± 0,43	3,41 ± 0,50
Лейкоциты, Г/л	8,75 ± 3,10	11,58 ± 3,20	12,34 ± 2,90	11,00 ± 3,05	10,60 ± 2,93
Тромбоциты, Г/л	215,3 ± 39,8	206,1 ± 38,5	196,4 ± 36,8	200,3 ± 39,0	204,0 ± 39,5
Протромбиновый индекс (ПТИ) по Квику, %	94,1 ± 5,4	90,50 ± 4,66	90,1 ± 4,2	90,3 ± 3,8	94,1 ± 3,4
АЧТВ	28,5 ± 1,4	28,43 ± 0,90	29,00 ± 0,43	29,30 ± 0,65	28,2 ± 0,5
Фибриноген, г/л	6,1 ± 1,1	5,4 ± 1,2	5,20 ± 1,24	5,00 ± 1,05	4,90 ± 0,85
МНО	1,10 ± 0,09	1,14 ± 0,07	1,150 ± 0,056	1,17 ± 0,05	1,16 ± 0,06
САД, мм рт.ст.	112,3 ± 18,6	120,8 ± 19,7	123,5 ± 13,9	125,6 ± 12,0	120,4 ± 11,9
ЧСС/мин	81,9 ± 7,8	78,5 ± 6,0	74,3 ± 6,5	74,5 ± 5,7	73,8 ± 4,9
SpO ₂ , %	97,80 ± 0,87	96,90 ± 0,83	97,70 ± 0,86	98,2 ± 0,7	98,0 ± 0,9

Таблица 3. Динамика лабораторных и клинических показателей в основной группе

Показатели	При поступлении в ОАИТ после операции	Через 6 часов	Через 24 часа	Через 3 суток	Через 7 суток
Нв, г/л	130,3 ± 11,6	125,0 ± 10,6	121,5 ± 9,8	118,0 ± 10,4	124,3 ± 9,4
Эритроциты, Т/л	3,92 ± 0,41	3,74 ± 0,50	3,57 ± 0,39	3,44 ± 0,43	3,85 ± 0,40
Лейкоциты, Г/л	9,21 ± 2,95	10,40 ± 3,05	11,1 ± 3,0	10,23 ± 2,90	9,00 ± 2,87
Тромбоциты, Г/л	213,18 ± 47,80	209,05 ± 39,00	204,6 ± 37,5	210,0 ± 40,1	210,4 ± 38,4
ПТИ по Квику, %	93,2 ± 5,6	89,65 ± 4,34	89,70 ± 3,89	88,08 ± 2,40	90,20 ± 2,68
АЧТВ	28,41 ± 1,33	28,77 ± 0,85	29,82 ± 0,46	30,10 ± 0,75	29,00 ± 0,93
Фибриноген, г/л	6,05 ± 1,02	5,10 ± 1,32	4,84 ± 1,05	4,80 ± 0,75	4,86 ± 0,70
МНО	1,090 ± 0,084	1,130 ± 0,074	1,160 ± 0,047	1,17 ± 0,06	1,150 ± 0,052
САД, мм рт.ст.	118,10 ± 19,26	124,37 ± 17,20	126,2 ± 11,8	130,0 ± 11,9	128,7 ± 12,6
ЧСС/мин	83,8 ± 7,4	71,4 ± 5,6	70,1 ± 6,8	72,3 ± 5,2	73,2 ± 4,8
SpO ₂ , %	97,93 ± 0,85	97,93 ± 0,85	97,93 ± 0,85	98,0 ± 0,8	98,30 ± 0,82

Выводы

1. Для верификации реперфузионного синдрома использовать показатели гемодинамики, ЭКГ, коагулограммы, показателей общего анализа крови.

2. Критериями развития реперфузионного синдрома считать нестабильность гемодинамики, наличие отрицательной динамики по данным ЭКГ, нарушение сердечного ритма и проводимости, анемию, лейкоцитоз, тромбоцитопению менее 100 Г/л.

3. Для профилактики реперфузионного синдрома у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей в пред- и послеоперационном периодах использовать корвитин в предоперационном периоде в дозе 0,5 г в разведении 200 мл 0,9% р-ра NaCl, путем внутривенной инфузии в течение 30–40 минут 2 раза в сутки за сутки до предполагаемого оперативного вмешательства, в послеоперационном периоде в дозе 0,5 г в разведении 200 мл 0,9% р-ра NaCl, путем внутривенной инфузии в течение 30–40 минут 2 раза в сутки в первые сутки (через 2 часа после операции и затем каждые 12 часов), 2-е и 3-и сутки; в той же дозе 1 раз в сутки в 4-е и 5-е сутки; латрен 0,05% р-р 200 мл путем внутривенной инфузии 1 раз в сутки в послеоперационном периоде (с первых суток) в течение 7 суток.

Список литературы

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждение органов: молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения. — М.: Медицина, 1989. — 158 с.

2. Иоскевич Н.Н., Мойсеенок А.Г. Лечение и профилактика реперфузионно-реоксигенационного синдрома нижних конечностей // Медицинские новости. — 2003. — № 11. — С. 28-32.

3. Шабалтас Е.Д. Реперфузионный синдром после реконструктивных операций у больных с хронической ишемией нижних конечностей: Дис... канд. мед. наук. — М., 2003. — 118 с.

4. Темрезов М.Б., Петров А.П., Коваленко В.И., Альбориев И.Н., Гаджиев О.Г. Актуальные проблемы лечения критической ишемии нижних конечностей // Материалы Пятнадцатого Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. — М., 2009. — С. 162.

5. Петренко А.П., Маршалов Д.В. Новое направление интенсивной терапии микроциркуляторной недостаточности при реперфузионном синдроме // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2008. — № 3. — С. 128.

6. Качмарська М.О., Чоп'як В.В., Любінець Л.А., Ковалишин В.І., Садык О.В., Вальчук І.В. Вплив корвітину на ультраструктуру синусоїдних гемокапілярів печінки білих щурів за умов хронічної гіперімунокомплексної патології // Клінічна та експериментальна патологія. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 436-438.

7. Коваль О.А., Караванська І.Л., Прог Р.В., Лившиць Е.М. Перспективи використання імуномодулюючої терапії новими лікарськими препаратами флавоноїдів у терапії атеросклерозу та ішемічної хвороби серця // Медич. перспективи. — 1999. — № 3 (ч. 2). — С. 90-94.

8. Маршалов Д.В., Петренко А.П., Глушак И.А. Реперфузионный синдром в реконструктивной сердечно-сосудистой хирургии: Учеб.-метод. пособие. — Саратов, 2008. — 104 с.

9. Клизуненко Е.Н., Площенко Ю.А., Кравец О.В., Лаврищев А.Д., Волкова Н.А. Возможности коррекции синдрома гемореологической недостаточности в интенсивной терапии больных с острым панкреатитом // Український хіміотерапевтичний журнал. — 2008. — № 1-2. — С. 162-165.

10. Кобеляцкий Ю.Ю., Панченко Г.В., Саланжий А.Н., Савельева Ю.В. Эффективность препарата латрен при лечении больных с ишемической болезнью нижних конечностей и сопутствующей кардиальной патологией // Consilium Medicum Ukraina. — 2009. — № 7. — С. 14-19.

Получено 14.01.15 ■

Гапонова Т.І., Кобеляцький Ю.Ю., Панченко Г.В.

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра анестезіології та інтенсивної терапії

РОЛЬ КОРВІТИНУ І ЛАТРЕНУ В ПРОФІЛАКТИЦІ І ТЕРАПІЇ РЕПЕРФУЗІЙНОГО СИНДРОМУ ПРИ РЕКОНСТРУКТИВНИХ ОПЕРАЦІЯХ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ІШЕМІЄЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Резюме. У статті наведені результати оцінки ефективності застосування українських препаратів корвітин і латрен для корекції реперфузійного синдрому при проведених реконструктивних операцій на артеріальних судинах нижніх кінцівок. Аналіз отриманих нами даних

показав високу ефективність корвітину і латрену як препаратів, які впливають на показники реперфузійного синдрому, що призводить до регресування ознак серцево-судинної недостатності, покращує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові. Для верифікації реперфузійного

синдрому використовувалися показники гемодинаміки, електрокардіограми, коагулограми, загального аналізу крові. Для профілактики реперфузійного синдрому у пацієнтів із хронічною ішемією нижніх кінцівок у перед- і післяопераційному періодах застосовувався корвітин дозою 0,5 г у розведенні 200 мл 0,9% розчину NaCl, шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30–40 хвилин 2 рази на добу за добу до передбачуваного оперативного втручання, у післяопераційному періоді дозою 0,5 г у розведенні 200 мл 0,9% розчину NaCl, шляхом внутрішньовенної ін-

фузії протягом 30–40 хвилин 2 рази на добу в першу добу (через 2 години після операції і потім кожні 12 годин), 2-гу і 3-тю добу; у тій самій дозі 1 раз на добу на 4-ту і 5-ту добу; латрен 0,05% р-н 200 мл шляхом внутрішньовенної інфузії 1 раз на добу в післяопераційному періоді (з першої доби) протягом 7 діб. Корвітин і латрен мають хорошу переносимість, побічні ефекти та алергічні реакції були відсутні.

Ключові слова: реперфузійний синдром, гемодинамічні показники, корвітин, кверцетин, латрен, пентоксифілін, ішемічні ушкодження тканин.

Haponova T.I., Kobeliatskyi Yu.Yu., Panchenko H.V.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Healthcare of Ukraine», Department of Anesthesiology and Intensive Care, Dnipropetrovsk, Ukraine

ROLE OF CORVITIN AND LATREN IN THE PREVENTION AND TREATMENT FOR REPERFUSION SYNDROME IN RECONSTRUCTIVE SURGERIES IN PATIENTS WITH CHRONIC LOWER LIMB ISCHEMIA

Summary. The article presents the results of evaluating the effectiveness of Ukrainian products corvitin and latren used for correction of reperfusion syndrome during reconstructive surgeries on the arterial vessels of the lower limbs. Analysis of our data has shown high efficiency of corvitin and latren as drugs, which affect the performance of reperfusion syndrome, that leads to regression of cardiovascular insufficiency signs, improves microcirculation and blood rheology. To verify the reperfusion syndrome, we used parameters of hemodynamics, electrocardiogram, coagulation, blood count. For the prevention of reperfusion syndrome in patients with chronic lower limb ischemia in pre- and postoperative periods, we applied corvitin at a dose of 0.5 g diluted in 200 ml of 0.9% NaCl so-

lution, by intravenous infusion within 30–40 minutes twice a day, the day before expected surgery, in the postoperative period — at a dose of 0.5 g diluted in 200 ml of 0.9% NaCl solution, by intravenous infusion over 30–40 minutes twice a day in the first day (2 hours after surgery and then every 12 hours), 2nd and 3rd days; at the same dose once a day in 4th and 5th days; latren 0.05% solution 200 ml by intravenous infusion once a day in the postoperative period (from the 1st day) during 7 days. Corvitin and latren have good tolerability; side effects and allergic reactions were absent.

Key words: reperfusion syndrome, hemodynamic parameters, corvitin, quercetin, latren, pentoxifylline, ischemic tissue damage.