

УДК 616.137-005.4-089-06:616.13-005.1-005.6-084  
DOI: 10.24061/1727-0847.18.1.2019.3

**О.Б. Колотило**

*Кафедра хірургії № 2 (зав. – проф. А.Г. Іфтодій) Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці*

## СИСТЕМНА ЗАПАЛЬНА ВІДПОВІДЬ ЗА УМОВИ ХРОНІЧНОЇ КРИТИЧНОЇ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК ТА ВИСОКИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ РЕПЕРFUЗІЙНОГО СИНДРОМУ

**Резюме.** В основу роботи покладено аналіз комплексного обстеження та хірургічного лікування 220 хворих на облітеруючий атеросклероз аорти та магістральних артерій нижніх кінцівок. Пацієнти із високим ризиком розвитку реперфузійних ускладнень (II група) характеризуються високим рівнем активності системної запальної відповіді. Зокрема, вміст CR-білка, лактату, фібриногену в сироватці крові у пацієнтів II групи перевищував у 1,2-1,9 ( $p < 0,05$ ) раза показники SIRS пацієнтів I групи. Аналізуючи результати вирахування інтегральних гематологічних індексів у пацієнтів із облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок, встановлено, що вони відображають рівень активності SIRS в обох групах вищезазначених хворих. Встановлено, що вони значно вищі у пацієнтів II групи. Характеризуючи оксидативну здатність як нейтрофілів, так і моноцитів, ми виявили що вона на всіх етапах лікування пацієнтів була вищою порівняно з оксидативною здатністю нейтрофілів і моноцитів здорових осіб. Але вона була більш вираженою у пацієнтів із високим ризиком розвитку реперфузійних ускладнень.

**Ключові слова:** системна запальна відповідь; облітеруючий атеросклероз; реперфузійний синдром; критична ішемія нижніх кінцівок.

Епідеміологічні дослідження засвідчують, що критична ішемія нижніх кінцівок (КІНК) трапляються у 500-1000 пацієнтів на один мільйон населення в рік. В Україні щорічно проводиться близько 10000 реконструктивних операцій з приводу оклюзійних уражень артерій нижніх кінцівок. Одночасно щорічно виконується близько 8-10 тис. ампутацій нижніх кінцівок на ґрунті атеросклерозу [1-4].

Консервативна терапія КІНК базується на комплексі підходів, що враховують етіологічні чинники (атеросклероз, порушення метаболізму циклопентан-пергідрофенантронових сполук, тригліцеридів), патогенетичні чинники (порушення ендотелію, гемокоагуляції, системне запалення) та інші аспекти, що мають значення у формуванні КІНК [5-7].

**Мета дослідження:** дослідити системну запальну відповідь за умови хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок у пацієнтів із високим ризиком розвитку реперфузійного синдрому

**Матеріал і методи.** Ця стаття є фрагментом НДР кафедри хірургії № 2 ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» "Обґрунтування, розробка та впровадження нових методів профілактики та лікування гнійно-септичних захворювань у хірургії з використан-

ням фі-зичних чинників" № реєстр. 0113U004036. Стаття написана з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. В основу роботи покладено аналіз комплексного обстеження та хірургічного лікування 220 хворих на облітеруючий атеросклероз аорти та магістральних артерій нижніх кінцівок.

Вивчення системної запальної відповіді проводили за визначенням таких показників: С-реактивний білок (СРБ) – імунотурбометричним методом з використанням набору фірми "Cortay" (Польща) на багатофункціональному біохімічному аналізаторі "Cobas Fara" (Австрія); інтерлейкін 1 (ІЛ-1), інтерлейкін 6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (альфа) (ФНП- $\alpha$ ) визначали імуноферментним методом. Вміст ІЛ-6 і ФНП- $\alpha$  у сироватці крові визначали за допомогою набору реагентів "ProCon IL-6" і "Procon TNF-b" ("Протейновий контур", Росія).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Пацієнти із високим ризиком розвитку реперфу-

зійних ускладнень (II група) характеризуються високим рівнем активності системної запальної відповіді (табл.1). Зокрема, вміст CR-білка, лактату, фібриногену в сироватці крові у пацієнтів II групи перевищував в 1,2-1,9 ( $p<0,05$ ) раз показники SIRS пацієнтів I групи. Реваскуляризація нижніх кінцівок у вказаної групи пацієнтів сприяє підвищенню активності SIRS. Це досить помітно через 6 год після хірургічного втручання. На вказаний час рівень вмісту CR-білка, лактату, фібриногену в сироватці крові збільшувався порівняно з доопераційними показниками у 1,2-1,6 ( $p<0,05$ ) раз.

Вищенаведеному рівню системної запальної відповіді, її змінам після проведення реваскуляризації нижніх кінцівок відповідають клітинні показники периферичної крові у пацієнтів як I, так і II групи (табл. 2). Водночас підтверджується, що високий рівень активності системної запальної відповіді у пацієнтів II групи відображається у вира-

женому лейкоцитозі і підвищеному вмісті у крові нейтрофільної фракції лейкоцитів. Зокрема, показник лейкоцитозу у пацієнтів II групи вищий в 1,7 ( $p<0,05$ ) раз від аналогічного показника пацієнтів I групи. Подібні зміни відбуваються, переважно, за рахунок підвищеного вмісту в крові нейтрофілів. Зокрема, вміст нейтрофільної фракції лейкоцитів у пацієнтів II групи як до операції, так і після реваскуляризації нижніх кінцівок вищий, відповідно, в 1,5 ( $p<0,05$ ) і 1,4 ( $p<0,05$ ) раз, ніж вміст нейтрофільної фракції лейкоцитів у пацієнтів I групи.

Під час аналізу результатів вирахування інтегральних гематологічних індексів (табл. 3) у пацієнтів із облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок встановлено, що вони відображають рівень активності SIRS в обох групах вищезазначених хворих. Виявлено, що вони значно вищі у пацієнтів II групи. Зокрема, показник лейкоцитарного індексу інтоксикації, індексу зсуву лейко-

Таблиця 1

#### Рівень маркерів системної запальної відповіді у хворих на облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок (M±m)

Показник		CR-білок, од	Лактат, ммоль/л	Фібриноген, г/л
Група	Норма	0–0,5	1,75	2–4,5
I група	До операції	1,83±0,58	2,75±0,19	4,63±0,18
	Через 6 год після операції	2,65±0,51	3,13±0,18	5,36±0,49
	Через 12 год після операції	2,48±0,58	3,37±0,20	5,21±0,50
II група	До операції	3,56±0,68*	3,38±0,21*	5,57±0,61*
	Через 6 год після операції	5,35±0,62**	5,52±0,36**	6,68±0,55
	Через 12 год після операції	4,92±0,66***	4,98±0,33***	6,24±0,58

Примітки: \* – достовірна різниця між показниками до операції пацієнтів I групи та показниками до операції пацієнтів II групи; \*\* – достовірна різниця між показниками через 6 год після операції пацієнтів I групи та показниками на 6 год після операції пацієнтів II групи; \*\*\* – достовірна різниця між показниками на 12 год після операції пацієнтів I групи та показниками через 12 год після операції пацієнтів II групи

Таблиця 2

#### Показники лейкоцитарного сегмента периферичної крові у пацієнтів із облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок (M±m)

Показники		Здорові	I група		II група	
			До операції	Після операції	До операції	Після операції
Лейкоцити	Г/л	6,34±0,51	7,15±0,91	8,42±1,79	12,89±2,32	14,74±3,31
Нейтрофіли (ПЯ+СЯ)	%	57,31±0,74	65,82±0,76	66,34±0,92	69,53±0,83*	76,90±1,13**
	Г/л	3,58±0,08	3,64±0,05	4,21±0,95	5,75±0,06*	5,98±0,06**
Еозинофіли	%	2,91±0,53	1,87±0,23	1,24±0,18	1,51±0,34	1,64±0,24**
	Г/л	0,18 ±0,02	0,13±0,02	0,10±0,02	0,15±0,03	0,09±0,03
Моноцити	%	4,54±0,38	5,53±0,38	6,09±0,43	5,87 ±0,82*	6,96±1,12**
	Г/л	0,01±0,002	0,03±0,004	0,03±0,002	0,03±0,004	0,04±0,004**
Лімфоцити	%	32,12±4,12	24,05±3,64	23,67±3,57	22,64±3,45	19,32±3,14**
	Г/л	1,86±0,21	2,01±0,27	2,03±0,25*	2,08±0,87	2,47±1,06**
ЛШ	Од	0,59 ±0,21	1,35±0,30	2,51±0,23*	2,39±0,37*	3,57±0,51**

Примітки: \* – достовірна різниця між показниками до операції пацієнтів I групи та показниками до операції пацієнтів II групи; \*\* – достовірна різниця між показниками після операції пацієнтів I групи та показниками після операції пацієнтів II групи

**Інтегральні гематологічні індекси у хворих на облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок (M±m)**

Гематологічні індекси інтоксикації	I група		II група	
	До операції	Після операції	До операції	Після операції
ЛП	1,35±0,30	2,51±0,23	2,39±0,37*	3,57±0,51**
ЛП	0,34±0,03	0,75±0,04	0,59±0,08*	1,21±0,07**
ІЗЛ	2,24±0,29	3,27±0,28	3,43±0,29*	4,57±0,31**
ЛПГ	3,27±0,28	3,52±0,29	4,71±0,42*	5,87±0,41**
ІСНЛ	2,59±0,42	3,85±0,37	3,43±0,45*	5,55±0,76**
ІСНМ	30,09 ±2,18	39,47±3,19	41,81±2,59*	59,37±3,41**
ІСЛМ	12,13±1,01	14,92±1,07	16,49±2,37*	25,04±2,33**
ІСЕ	14,71±1,43	18,87±2,36	19,74±2,65*	25,31±2,85**

Примітки: \* – достовірна різниця між показниками до операції пацієнтів I групи та показниками до операції пацієнтів II групи; \*\* – достовірна різниця між показниками після операції пацієнтів I групи та показниками після операції пацієнтів II групи

цитів, індексу співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, лейкоцитарний індекс у них перебувають на рівні, відповідно, 2,39±0,37, 3,43±0,29, 3,43±0,45, 0,59±0,08, що вище в 1,3-1,7 (p<0,05) раза за показники аналогічних індексів пацієнтів I групи.

Аналізуючи фагоцитарну активність нейтрофілів, моноцитів та їх оксидативну здатність у хворих, ми виявили їх вищу активність саме у тих, які мають високий ризик розвитку реперфузійних ускладнень (II група). Зокрема, ще на доопераційному етапі обстеження у вказаних пацієнтів частка нейтрофілів у лейкоцитарному пулі була в 1,2 (p<0,05) раза більша, абсолютний вміст у крові нейтрофілів – в 1,7 раза вищий, порівняно з пацієнтами I групи. Дослідивши фагоцитарну активність моноцитів, ми встановили, що частка моноцитів у лейкоцитарному пулі була в 1,2 (p<0,05) раза більшою, але абсолютний вміст у крові моноцитів залишався на попередньому рівні, порів-

няно з пацієнтами I групи.

Реваскуляризація у пацієнтів II групи сприяє значному росту вмісту в крові нейтрофілів і моноцитів. Зокрема, на післяопераційному етапі обстеження у них частка нейтрофілів у лейкоцитарному пулі зростала на 8,8 % (p<0,5), а абсолютний вміст у крові нейтрофілів – на 13,7 % (p<0,5), порівнюючи з доопераційним етапом дослідження вказаних хворих. Що стосується вмісту в крові моноцитів у післяопераційному періоді, то виявлено подібну до вмісту в крові нейтрофілів тенденцію, але остання була менш (недостовірно) вираженою.

Характеризуючи оксидативну здатність як нейтрофілів, так і моноцитів, ми встановили що, вона на всіх етапах лікування пацієнтів була вищою, порівняно з оксидативною здатністю нейтрофілів і моноцитів здорових осіб. Зате вона була більш вираженою у пацієнтів із високим ризиком розвитку реперфузійних ускладнень (табл.4).

Таблиця 4

**Показники спонтанного і стимульованого “оксидантного вибуху” нейтрофілів та моноцитів периферичної крові у пацієнтів із облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок (M±m)**

Показники	Група порівняння	I група		II група		
		До операції	Після операції	До операції	Після операції	
ОВН	%	7,03±0,74	7,02±0,76	7,53±0,92	8,75±0,83*	9,59±1,13**
	Г/л	0,25±0,08	0,33±0,05	0,40±0,05	0,57±0,06*	0,66±0,06**
ОВН E.coli	%	72,82±4,66	78,50±5,27	85,15±5,32	97,15±5,37**	109,75±5,87**
	Г/л	3,15±0,87	5,01±0,47	5,36±0,52	7,31±0,85*	7,93±1,15**
ОВМ	%	4,54±0,38	5,53±0,38	6,09±0,43	6,87±0,82*	7,96±1,12**
	Г/л	0,01±0,002	0,03±0,004*	0,03±0,002	0,03±0,004	0,04±0,004
ОВМ E.coli	%	63,9±2,35	64,57±3,13*	69,64±3,69	71,22±3,87*	87,49±3,86**
	Г/л	0,21±0,07	0,30±0,05*	0,32±0,05	0,34±0,04	0,46±0,05**

Примітки: \* – достовірна різниця між показниками до операції пацієнтів I групи та показниками до операції пацієнтів II групи; \*\* – достовірна різниця між показниками після операції пацієнтів I групи та показниками після операції пацієнтів II групи

**Висновок.** Вищенаведені результати вказують на високу доопераційну активність SIRS у пацієнтів із ризиком розвитку реперфузійних ускладнень. Водночас наведений рівень інтегральних гематологічних індексів вказує на зниження у пацієнтів II групи активності неспецифічної ланки імунного захисту. Реваскуляризація нижніх кінцівок у хворих із ризиком розвитку реперфузійних ускладнень значно посилює вищезазначені тенденції. Зокрема, після операційного втручання пока-

зник лейкоцитарного індексу інтоксикації, індексу зсуву лейкоцитів, індексу співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, лейкоцитарного індексу зростають в 1,3-2,1 ( $p < 0,05$ ) рази.

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідження активності компонентів прооксидантно-антиоксидантної систем сироватки крові пацієнтів із атеросклеротичним ураженням аорти та магістральних артерій за умови хронічної критичної ішемії і високим ризиком розвитку реперфузійних ускладнень.

### Список використаної літератури

1. Горобець НМ. Нові стратегічні підходи до корекції ендотеліальної дисфункції. *Ліки України*. 2015;2(188):20-4.
2. Генік СМ, Симчич АВ. Реперфузійний синдром після ревазуляризації ішемії нижніх кінцівок. *Серце і судини*. 2016;3:104-8.
3. Вачёв АН, Михайлов МС, Новожилов АВ, и др. Предоперационная подготовка больных с хронической критической ишемией нижних конечностей при мультифокальном атеросклерозе. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2008;15(2, приложение):53-4.
4. Афанасьева АН, Комаров РН. Сравнительная оценка уровня эндогенной интоксикации у лиц разных возрастных групп. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004;6:11-3.
5. Askim Å, Moser F, Gustad LT, Stene H, Gundersen M, Åsvold BO, Dale J, Bjørnsen LP, Damås JK, Solligård E. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality – a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):56.
6. Bäck M, Jivegård L, Johansson A, Nordanstig J, Svanberg T, Adania UW, Sjogren P. Home-based supervised exercise versus hospital-based supervised exercise or unsupervised walk advice as treatment for intermittent claudication: a systematic review. *J Rehabil Med*. 2015;47:801-8.
7. Ballotta E, Lorenzetti R, Piatto G, Tolin F, Da Giau G, Toniato A. Reconstructive surgery for complex aortoiliac occlusive disease in young adults. *J Vasc Surg*. 2012;56:1606-14.

### References

1. Horobets NM. Novi stratehichni pidkhody do korektsiyi endotelial'noyi dysfunktsiyi [New Strategic Approaches Towards Correction of Endothelial Dysfunction]. *Liky Ukrayiny*. 2015;2:20-4. (in Ukrainian).
2. Genyk SM, Simchich AV. Reperfuziynyy syndrom pislya revaskulyaryzatsiyi ishemiyi nyzhnikh kintsivok [Reperfusion syndrome after revascularization of the ischemic lower limbs]. *UMJ Heart & Vessels*. 2016;3:104-8. (in Ukrainian).
3. Vachov AN, Mikhaylov MS, Novozhilov AB. Predoperatsionnaya podgotovka bol'nykh s khronicheskoy kriticheskoy ishemiyey nyzhnikh konechnostey pri mul'tifokal'nom ateroskleroze [Preoperative preparation of patients with chronic critical lower limb ischemia in multifocal atherosclerosis]. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2008;15(2, suppl.):53-4. (in Russian).
4. Afanasyeva AN, Komarov RN. Sravnitel'naya otsenka urovnya endogennoy intoksikatsii u lits raznykh vozrastnykh grupp [A comparative evaluation of the endogenous intoxication degree in persons of different age groups]. *Klinicheskaya laborantnaya diagnostika*. 2004;6:11-3. (in Russian).
5. Askim Å, Moser F, Gustad LT, Stene H, Gundersen M, Åsvold BO, et al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017 Jun 9;25(1):56. doi: 10.1186/s13049-017-0399-4.
6. Bäck M, Jivegård L, Johansson A, Nordanstig J, Svanberg T, Adania UW, et al. Home-based supervised exercise versus hospital-based supervised exercise or unsupervised walk advice as treatment for intermittent claudication: a systematic review. *J Rehabil Med*. 2015 Oct 5;47(9):801-8. doi: 10.2340/16501977-2012.
7. Ballotta E, Lorenzetti R, Piatto G, Tolin F, Da Giau G, Toniato A. Reconstructive surgery for complex aortoiliac occlusive disease in young adults. *J Vasc Surg*. 2012 Dec;56(6):1606-14. doi: 10.1016/j.jvs.2012.05.105.

## СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ ЗА УСЛОВИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ БОЛЬНЫХ И ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ РЕПЕРФУЗИОННОГО СИНДРОМА

**Резюме.** В основу работы положен анализ комплексного обследования и хирургического лечения 220 больных с облитерирующим атеросклерозом аорты и магистральных артерий нижних конечностей. Пациенты с высоким риском развития реперфузионных осложнений (II группа) характеризуются высоким уровнем активности системного воспалительного ответа. В частности, содержание CR-белка, лактата, фибриногена в сыворотке крови у пациентов II группы превышал в 1,2-1,9 ( $p < 0,05$ ) раза показатели SIRS пациентов I группы. Анализируя результаты вычитания интегральных гематологических индексов у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей установлено, что они отражают уровень активности SIRS в обеих группах вышеупомянутых больных. Установлено, что они значительно выше у пациентов II группы. Характеризуя окислительную способность как нейтрофилов, так и моноцитов, то она на всех этапах лечения пациентов была выше, по сравнению с окислительной способностью нейтрофилов и моноцитов здоровых лиц. Но она была более выражена у пациентов с высоким риском развития реперфузионных осложнений.

**Ключевые слова:** системный воспалительный ответ; облитерирующий атеросклероз; реперфузионный синдром; критическая ишемия нижних конечностей.

## SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE ON THE CONDITION OF CHRONIC CRITICAL ISCHEMIA OF LOWER PATIENTS AND HIGH RISK OF DEVELOPMENT OF REPERFUSIVE SYNDROME

**Abstract.** The basis of the work is based on the analysis of complex examination and surgical treatment of 220 patients with obliterative aortic atherosclerosis and trunk arteries of the lower extremities. Patients with high risk of reperfusion complications (group II) are characterized by high activity of the systemic inflammatory response. In particular, the content of CR-protein, lactate, and fibrinogen in blood serum in patients of Group II exceeded the SIRS values of patients in group I in 1,2-1,9 ( $p < 0,05$ ) times. Analyzing the results of the calculation of integral hematological indices in patients with atherosclerotic obliteration of the lower limb arteries, it was found that they reflect the level of SIRS activity in both groups of the above-mentioned patients. It is found that they are significantly higher in patients of group II. Describing the oxidative capacity of both neutrophils and monocytes, it was higher at all stages of patient treatment, comparing it with the oxidative capacity of neutrophils and monocytes of healthy individuals. But it was more pronounced in patients with high risk of reperfusion complications/

**Key words:** systemic inflammatory response; obliterative atherosclerosis; reperfusion syndrome; critical ischemia of the lower extremities.

*Відомості про автора:*

**Колотило Олександр Богданович** – кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії № 2 Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці.

*Information about author:*

**Kolotylo Aleksandr B.** – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Surgery № 2 of the Higher State Educational Institution of Ukraine "Bukovinsky State Medical University", Chernivtsi.

Надійшла 12.12.2018 р.

Рецензент – проф. Гоцинський В.Б. (Тернопіль)