

УДК 616.137.83/.93-005.4-085.27

В.В. Бойко¹, В.А. Прасол², К.В. Мясоєдов¹, А.Н. Корнейко³¹Харьковский национальный медицинский университет²ГУ «Институт общей и неотложной хирургии НАМНУ», Харьков³КУ «Херсонская городская клиническая больница»

Значение предшественников карнитина в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей

АННОТАЦИЯ

У 40 пациентов с критической ишемией нижних конечностей проведено исследование, в ходе которого оценивали компенсаторную способность тканей к ишемии, в том числе функции эндотелия, на фоне проводимого лечения. Для этого определяли уровень оксида азота/нитритов/нитратов (NOx) в сыворотке крови колориметрическим способом. Для выявления референтных значений уровня оксида азота определяли концентрацию NOx в сыворотке крови здоровых людей; для оценки уровней энергетического и метаболического баланса – уровень молочной кислоты. Для этого венозную кровь забирали утром натощак без наложения жгута. В основной группе и в группе сравнения забор крови производили в день госпитализации, за день до операции, в послеоперационный период – на 1-е–3-и и на 5–7-е сутки.

В основной группе и в группе сравнения исходные уровни NOx были снижены ($11,7 \pm 1,21$ и $12,6 \pm 4,1$ мкмоль/л соответственно) в сравнении со здоровыми людьми ($21,5 \pm 4,2$ мкмоль/л). Исходные показатели лактата ($2,91 \pm 0,42$ и $2,69 \pm 0,27$ ммоль/л соответственно) в данных группах свидетельствовали о смещении кислотно-основного равновесия в сторону метаболического лактоацидоза, т.е. о наличии состояния, ведущего к процессам гипоксического некробиоза. В ходе проводимой комплексной метаболической коррекции у больных основной группы отмечен рост уровней NOx в сыворотке крови в до- и послеоперационный период, а также изменение уровня лактата, свидетельствующее о повышении эффективности энергетического обеспечения тканей, а значит, о компенсации ишемического состояния.

Показано, что проведение метаболической коррекции ишемического состояния имеет важное значение в предупреждении осложнений на до- и послеоперационном этапе лечения. Использование предшественников карнитина в комплексе получаемой терапии способствовало снижению риска возникновения осложнений за счет улучшения компенсаторных возможностей ишемизированных тканей.

Ключевые слова:

критическая ишемия, эндотелиальная дисфункция, карнитин, оксид азота, мельдоний, лактат, гамма-бутиробеталин.

Хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) возникает у значительной части взрослого населения, в основном у людей старше 70 лет. Распространенность заболевания у данного контингента варьирует от 15 до 20% [1]. ХОЗАНК – прогрессирующий процесс, приводящий к инвалидизации и ухудшающий качество жизни людей с данной патологией. Как любой хронический процесс, ХОЗАНК вызывает прогрессирующее пластическое и энергетическое истощение

органов-мишеней, что в итоге приводит к конечному проявлению – критической ишемии. Данное состояние характеризуется, прежде всего, нарушениями в микроциркуляторном русле, сбоями процессов ауторегуляции последнего [2]. Важными компонентами ауторегуляции являются механизмы поддержания сосудистого тонуса и эффективного энергетического баланса. Немаловажную роль в этом играет оксид азота (NO) – мощный вазодилатор, вырабатываемый эндотелием сосудов. В условиях

критической ишемии данный показатель значительно снижается, что приводит к смещению равновесия сосудистого баланса в сторону вазоконстрикции, а значит, и к ухудшению адекватной перфузии тканей [3–5]. Вследствие энергетического голодания при низком парциальном давлении кислорода в тканях энергетическое обеспечение клеток реализуется за счет анаэробного гликолиза или окисления жирных кислот, что в свою очередь ведет к накоплению недоокисленных метаболитов, метаболическому ацидозу, инаktivации фосфофруктокиназы и, как следствие, к тяжелому энергодифициту – прогрессирующему ишемии. При гибели тканей происходит ускоренный распад пуринов, приводящий к накоплению активных форм кислорода, индуцирующих процессы свободнорадикального некробиоза. При критической ишемии актуальность данного вопроса заключается не только в вовлечении в данный процесс артерий конечностей, но и артерий сердца, головного мозга и других жизненно важных органов как на этапах операции, послеоперационного периода, так и на этапах плановой подготовки к лечению [6]. Карнитин – аминокислота, природное вещество, родственное витаминам группы В – участвует в транспорте длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии через внутреннюю мембрану последних, в которых происходит их β -окисление до ацетил-КоА с последующей его утилизацией. Оказавшиеся в митохондриях жирные кислоты подвергаются бета-окислению, освобождая энергию, накапливающуюся в виде АТФ, а в условиях недостатка кислорода цикл окисления сводится к образованию кетонных тел, ацетата, недоокисленных продуктов, которые легко проникают из клетки в плазму крови, а затем используются в различных метаболических процессах, при этом накопление этих метаболитов приводит к состоянию ацидоза [7–9], который порождает упомянутый ранее патофизиологический каскад. Перечисленные процессы происходят в той или иной степени во всех органах и тканях больных с критической ишемией нижних конечностей в виду системности этиологического фактора самого заболевания, т.е. атеросклероза. Поэтому жизненно важно поддерживать и корректировать функции тканей на этапах лечения и восстановления больных с критической ишемией нижних конечностей. Для реализации данной цели необходимо увеличить эффективность энергетического обмена, что достигается с помощью препаратов метаболической поддержки.

Вазопро – структурный аналог гамма-бутиробетаина, ингибирует гамма-бутиробетаин оксидазу, вследствие чего происходит снижение уровня карнитина в цитоплазме клеток, активируется гликолиз, интенсифицируется энергоснабжение тканей, опосредованно увеличивается выработка оксида азота [10].

Цель работы – оценить значение предшественников карнитина в лечении больных с критической ишемией нижних конечностей.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 40 человек в возрасте от 49 лет до 81 года (средний возраст – 67 лет). Из них 18 (45%) женщин и 22 (55%) мужчины. У 20 человек уста-

новлена критическая ишемия нижних конечностей (3–4 степень ишемии по Фонтейну – Покровскому, 4–6 категории по Резерфорду). Из них 15 человек в возрасте $63,4 \pm 7$ лет, которым проводилась метаболическая поддержка с включением препарата Вазопро, назначенного по схеме 5 мл 2 раза в день в течение 5 дней до операции и 5 дней после, составили основную группу, и 15 человек в возрасте $64,2 \pm 6$ лет без метаболической поддержки составили группу сравнения. В исследование включены 10 здоровых лиц в возрасте 32 ± 7 лет. Диагноз ишемии нижних конечностей устанавливали на основании клинических данных, результатов УЗИ, аортоартериографии нижних конечностей, КТ артерий нижних конечностей с контрастированием. Также больным проводили стандартные общеклинические исследования (коагулограмма, биохимическое исследование крови, общий анализ крови и мочи).

В исследовании оценивали компенсаторную способность тканей на фоне критической ишемии нижних конечностей, в том числе функции эндотелия на фоне проводимого лечения с добавлением препарата Вазопро. Для этого оценивали уровень оксида азота/нитритов/нитратов (NOx) в сыворотке крови колориметрическим способом с реактивом Грисса. Для определения референтных значений уровня оксида азота определяли концентрацию NOx в сыворотке крови здоровых людей. Для оценки уровней энергетического и метаболического баланса определяли уровни молочной кислоты. Для этого забор венозной крови у больного производили утром натощак в постели без наложения жгута.

В основной группе и в группе сравнения забор крови проводили в день госпитализации, за день до операции, в послеоперационный период – на 1-е–3-и и на 5–7-е сутки.

По поводу критической ишемии нижних конечностей больным выполняли операции открытым способом (аортобифemorальное шунтирование/протезирование, бедренно-подколенное шунтирование) и рентгенохирургические эндоваскулярные вмешательства (чрескожная баллонная ангиопластика артерий нижних конечностей и стентирование артерий). Из них в основной группе выполнено 9 операций открытым способом и 6 эндоваскулярных вмешательств. В группе сравнения открытым способом оперированы 8 пациентов, эндоваскулярно – 7.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью статистического пакета программ Statistica 10.0. Количественные изменения указаны в виде средней арифметической с указанием ошибки средней; нормальность их распределения была проверена с помощью критерия Шапиро–Вилка (уровень значимости 0,05). Внутригрупповые связи рассчитывали с помощью корреляционного анализа, регрессионного анализа, скаттер-диаграмм. Межгрупповые связи определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

Объективные методы исследования показали, что у больных обеих групп имелось многоэтажное поражение сосудистого русла, в том числе поражение атеросклеротическим процессом инфраренального отдела аорты, под-

вздошних артерий, артерий нижних конечностей. Почти половину составили больные сахарным диабетом (группа сравнения – 5 человек, или 30%, основная группа – 7 человек, или 47%) со свойственным им поражением дистального русла.

В процессе определения референтных значений уровней NOx были обследованы здоровые доноры. Среднее значение составило $21,5 \pm 4,2$ мкмоль/л. Содержание лактата в этой группе не измерялось. Контрольным значением лактата было принято содержание лактата в крови натощак до 2 ммоль/л.

При исследовании данных параметров у больных основной группы и группы сравнения (таблица) отмечалось повышение исходных уровней лактата в крови, что свидетельствовало о смещении кислотно-основного равновесия в сторону ацидоза, т.е. о наличии метаболического состояния, характерного для тканевой ишемии.

Исходные уровни нитратов сыворотки крови (NOx) в обеих группах были снижены по сравнению с группой здоровых и находились примерно на одном уровне ($12,6 \pm 4,1$ мкмоль/л в группе сравнения и $11,7 \pm 1,21$ мкмоль/л в основной группе), что свидетельствует о нарушении компенсаторных тканевых механизмов и эндотелиальной функции, а значит, о нарушении механизмов энергообеспечения тканей, снижении толерантности тканей к гипоксии, нарушении процессов NO-зависимой вазодилатации и как следствие – усугублении ишемии.

В ходе проводимой метаболической поддержки по описанной схеме у больных основной группы при заборе крови за 1 день до операции уровень NOx составил $14,06 \pm 2,54$ мкмоль/л.

При определении уровней NOx на 1-е–3-и сутки послеоперационного периода независимо от группы, вида и объема проведенного вмешательства данный показатель имел тенденцию к снижению в сравнении с исходным значением до $8,64 \pm 1,2$ мкмоль/л в группе сравнения и до $11,6 \pm 0,73$ мкмоль/л в основной группе. Данные отображают стрессовую реакцию организма на оперативное вмешательство. Несмотря на столь значимое изменение уровней NOx в обеих группах в послеоперационный пе-

риод, разница между указанными группами в данный период столь же значима ($2,96 \pm 0,47$ мкмоль/л), что свидетельствует о необходимости проведения метаболической поддержки с добавлением Вазопро.

На 5–7-е послеоперационные сутки (рис. 1) у пациентов с благоприятным исходом (достигнута магистрализация артериального кровотока, зажили некрозы, исчезла боль в покое) уровень NOx имел тенденцию к повышению и составил в основной группе $13,01 \pm 1,96$ мкмоль/л и $10,18 \pm 1,34$ мкмоль/л в группе сравнения.

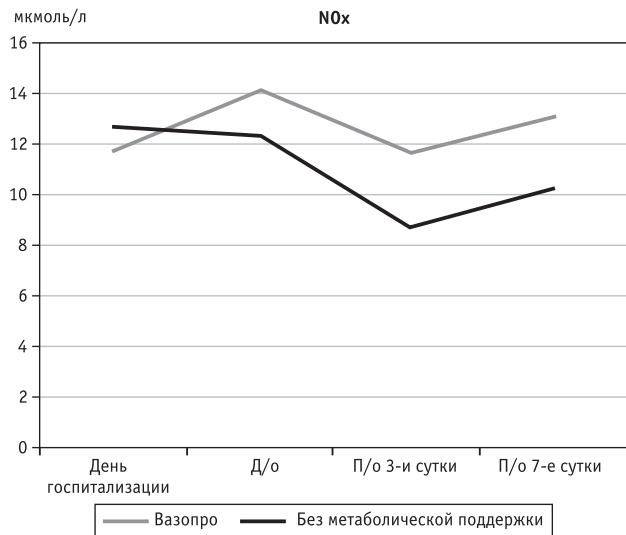


Рис. 1. Динамика содержания NOx у больных с критической ишемией в ходе лечения с метаболической коррекцией Вазопро и без

При индивидуальном анализе у 2 больных группы сравнения было отмечено дальнейшее снижение уровня NOx в послеоперационный период, при этом в одном случае после операции констатировали тромбоз бедренно-подколенного шунта, а в другом – острый инфаркт миокарда. При этом уровни NOx составили 7,5 мкмоль/л и 19,3 мкмоль/л при исходном 10 и 15,5 мкмоль/л соответственно. Данные случаи не были включены в общую выборку и приведены для общего ознакомления.

Таблица
Содержание NOx и лактата у больных с критической ишемией без и с метаболической поддержкой тканей

Показатель, время определения		Больные с КИ (3–4 ст. ишемии) без метаболической поддержки	Больные с КИ (3–4 ст. ишемии) с метаболической поддержкой
NOx, мкмоль/л	День госпитализации	$12,6 \pm 4,1$	$11,7 \pm 1,21$
	За 1 день д/о	$12,3 \pm 3,3$	$14,06 \pm 2,54$
	1-е–3-и сутки п/о	$8,64 \pm 1,2$	$11,6 \pm 0,73$
	5–7-е сутки п/о	$10,18 \pm 1,34$	$13,01 \pm 1,96$
Лактат, ммоль/л	День госпитализации	$2,69 \pm 0,27$	$2,91 \pm 0,42$
	За 1 день д/о	$2,51 \pm 1,3$	$2,57 \pm 0,78$
	1-е–3-и сутки п/о	$2,8 \pm 1,5$	$2,65 \pm 1,1$
	5–7-е сутки п/о	$2,8 \pm 0,34$	$2,4 \pm 0,17$

Примечание: различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); здесь и на рис. 1: д/о – до операции; п/о – после операции.

Значения лактата у больных основной группы в послеоперационный период заметно снизились и составили $2,4 \pm 0,17$ ммоль/л. При этом в группе сравнения данные показатели нарастали (рис. 2) и составили $2,8 \pm 0,34$ ммоль/л. По этим показателям можно судить о восстановлении кислотно-основного равновесия, уменьшении ацидоза и компенсации процессов, приводящих к нему, о компенсации энергетического дисбаланса и разрешении ишемии у пациентов основной группы, а также о недостаточных компенсаторных реакциях у обследованных группы сравнения.

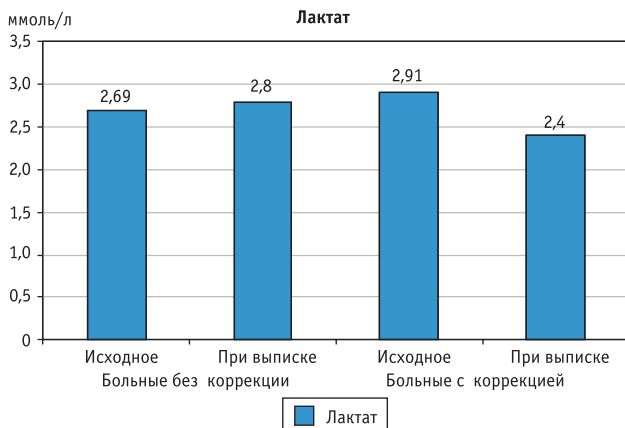


Рис. 2. Уровень лактата (исходный и при выписке) у больных с метаболической коррекцией Вазопро и без

Данное исследование демонстрирует, что уровень NOx у больных с критической ишемией нижних конечностей значительно снижен по сравнению с этим показателем у здоровых людей. Этому способствует чрезмерное выделение пораженными атеросклерозом эндотелиальными клетками активных форм кислорода, которые в свою очередь инактивируют NO, таким образом нарушая его физиологическое действие. Также данное состояние характеризуется снижением активности NO-синтазы ввиду недостаточного количества субстратов, кислорода и энергии, необходимых для полноценного функционирования фермента. От уровня NOx в сыворотке крови зависит выраженность симптомов атеросклероза, в том числе у больных с критической ишемией. Увеличенное количество лактата свидетельствует о накоплении недоокисленных метаболитов и патологического количества активных форм кислорода, о наличии метаболического ацидоза. Перечисленные процессы являются как причиной нарушения энергетического обмена и обеспечения тканей, так и его следствием. При этом для разрыва порочного круга важным является переключение энергетического обмена в условиях ишемии на более эффективный. Анализируя проведенную метаболическую коррекцию с применением Вазопро, мы можем сделать вывод, что этот препарат является эффективным модулятором энергетического метаболизма тканей.

Выводы

1. В основной группе больных не отмечалось осложнений в послеоперационный период как со стороны ниж-

них конечностей, так и со стороны других органов и систем в отличие от пациентов группы сравнения.

2. В основной группе больных отмечали смещение метаболического равновесия в сторону уменьшения ацидоза, что подтверждают показатели уровня лактата. Это свидетельствует об оптимизации метаболического равновесия, а значит, о повышении компенсаторных возможностей организма в условиях критической ишемии.

3. Уровни NOx у обследованных основной группы свидетельствуют о положительном влиянии гамма-бутиробетанина на эндотелиальную функцию, а именно на продукцию оксида азота.

4. Применение предшественников карнитина Вазопро по использованной схеме у больных с критической ишемией нижних конечностей в до- и послеоперационный период позволяет снизить риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и улучшить прогноз у больных с указанной патологией.

Список литературы

1. Inter-Society Consensus for the anagement of Peripheral Arterial Disease (TASC II) L. Norgren, W.R. Hiatt, 2007.
2. Клиническая ангиология: Руководство / Под ред. А.В. Покровского. В 2 т. – М.: Медицина, 2004. – 808 с.
3. Zi Ye. Associations of Candidate Biomarkers of Vascular Disease with the Ankle-Brachial Index and Peripheral Arterial Disease / Zeenat Ali, George G. Klee, Thomas H. Mosley Jr, Iftikhar J. Kullo // Am. J. Hypertens. – 2013. – Vol. 26 (4). – P. 495–502.
4. Christopher B. Inorganic nitrite and chronic tissue ischaemia: a novel therapeutic modality for peripheral vascular diseases / Pattillo, Shyamal Bir, Venkat Rajaram and Christopher G. Kevil // Cardiovasc Res. – 2011. – Vol. 89 (3). – P. 533–541.
5. Farhan J. Khawaja. Novel markers of peripheral arterial disease / Iftikhar J. Kullo // Vasc. Med. November. – 2009. – Vol. 14, no. 4. – P. 381–392.
6. Amitava Banerjee. Associations Between Peripheral Artery Disease and Ischemic Stroke / F. Gerald Fowkes, Peter M. Rothwell // Stroke. – 2010. – № 41. – P. 2102–2107.
7. Коррекция эндотелиальной дисфункции в аспекте современной модели гомеостаза при критических состояниях: Методические рекомендации / В.И. Черный, И.В. Кузнецова, А.Н. Колесников. – К., 2005. – 56 с.
8. Общая патофизиология (Учебник для студентов медВУЗов) / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб: ЭЛБИ, 2001. – 624 с.
9. Silvestro A. Intermittent claudication and endothelial dysfunction // G. Oliva and G. Brevetti // Eur Heart J. Suppl. – 2002. – Vol. 4 (suppl B). – P. B35–B40.
10. Бурчинский С.Г. Оптимизация нейрометаболических процессов при ишемии головного мозга // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 405 (Неврология). – С. 25–28.

Значення попередників карнітину в лікуванні хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок
В.В. Бойко, В.О. Прасол, К.В. Мясоєдов, О.М. Корнейко

РЕЗЮМЕ. У 40 пацієнтів з критичною ішемією нижніх кінцівок проведено дослідження, в якому оцінювали компенсаторну здатність тканин до ішемії, в тому числі функцію ендотелію, на фоні проведеного лікування. Для цього визначали рівень оксиду азоту/нітритів/нітратів (NOx) у сироватці крові колориметричним методом. Для виявлення референтних значень рівня оксиду азоту визначали концентрацію NOx в сироватці крові здорових людей; для оцінки рівнів енергетичного та метаболічного балансу – рівень молочної кислоти. Для цього венозну кров забирали вранці натщесерце без накладання джгута. В основній групі і в групі порівняння забір крові виконували в день госпіталізації, за день до операції, в післяопераційний період – на 1-шу–3-тю і на 5-ту–7-му добу. В основній групі і в групі порівняння вихідні рівні NOx були знижені ($11,7 \pm 1,21$ і $12,6 \pm 4,1$ мкмоль/л відповідно) порівняно зі здоровими людьми ($21,5 \pm 4,2$ мкмоль/л). Вихідні показники лактату ($2,91 \pm 0,42$ і $2,69 \pm 0,27$ ммоль/л відповідно) у даних групах свідчили про зміщення кислотно-основної рівноваги в бік метаболічного лактоацидозу, тобто про наявність стану, що призводить до процесів гіпоксичного некробіозу. У ході проведеної комплексної метаболічної корекції у хворих основної групи відзначено зростання рівнів NOx в сироватці крові в до- і післяопераційний період, а також зміну рівня лактату, що свідчить про підвищення ефективності енергетичного забезпечення тканин, а отже, про компенсацію ішемічного стану.

Встановлено, що проведення метаболічної корекції ішемічного стану має важливе значення в попередженні ускладнень на до- і післяопераційному етапі лікування. Використання попередників карнітину в комплексі одержуваної терапії сприяло зниженню ризику виникнення ускладнень за рахунок поліпшення компенсаторних можливостей ішемізованих тканин.

Ключові слова: критична ішемія, ендотеліальна дисфункція, карнітин, оксид азоту, мельдоній, лактат, гамма-бутиробетайн.

Significance of carnitine precursors in treatment of patients with critical limb ischemia

V.V. Boiko, V.A. Prasol, K.V. Miasoyedov, A.N. Korneiko

SUMMARY. In the group of 40 patients with critical limb ischemia we evaluated the compensatory ability of tissues to ischemia and the endothelial function in the course of treatment. Measurements were done for the serum nitric oxide/nitrite/nitrate (NOx) levels using the colorimetric method. The reference values of nitrogen oxide Nox concentrations in the blood serum were determined in the healthy individuals. The energetic and metabolic balance was assessed based on the lactic acid level measurements. The venous blood was taken on an empty stomach in the morning, with the patient staying in bed without a tourniquet. In both, main and control patient groups, the baseline levels of nitric oxide/nitrite/nitrate (NOx) were reduced, respectively 11.7 ± 1.21 and 12.6 ± 4.1 mmol/l, compared with healthy individuals (21.5 ± 4.2 mmol/l). The baseline lactate values, respectively 2.91 ± 0.42 and 2.69 ± 0.27 mmol/l, in the given groups indicated acid-base balance displacement towards metabolic lactic acidosis. That is, there were evidences of the presence of a condition leading to hypoxic necrobiosis. In the main group, the patients undergoing metabolism correction showed the increase of blood serum Nox levels during pre-and post-operative period as well as the change of lactate levels evident of an increased efficiency of tissue energy supply and hence compensation for ischemic condition.

In summing, metabolic correction of ischemic condition is crucial in preventing complications at the pre-and post-operative stages of treatment. The use of carnitine precursors in the complex therapy led to reducing a risk of complications owing to improved compensatory possibilities of ischemic tissues.

Key words: critical ischemia, endothelial dysfunction, carnitine, nitrogen oxide, meldonium, lactate, gamma-butyrobetaine.

Адрес для переписки:

Віталій Александрович Прасол
61174, Харків, просп. Перемоги, 13, кв. 278