

УДК 576.3/7.086.83:616.13:617.58.
DOI 10.11603/2414-4533.2016.1.5870

© Д. Б. ДОМБРОВСЬКИЙ, В. В. САВІН¹

ВДНЗ "Буковинський державний медичний університет"
Обласна клінічна лікарня, м. Чернівці¹

Оцінка стану мікрогемодинаміки за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії у хворих із хронічною ішемією нижніх кінцівок після трансплантації клітин кордової крові

D. B. DOMBROWSKYI, V. V. SAVIN¹

SHEI "Bukovynian State Medical University"
Regional Hospital, Chernivtsi¹

ASSESSMENT OF MICROHEMODYNAMIC BY MEANS OF LASER DOPPLER FLOUMETRY IN PATIENTS WITH CHRONIC LOWER LIMB ISCHEMIA AFTER TRANSPLANTATION OF CORD BLOOD CELLS

За допомогою лазерної доплерівської флоуметрії оцінено стан мікрогемодинаміки та ендотеліальної функції у хворих із хронічною ішемією нижніх кінцівок на тлі облітеруючого атеросклерозу після трансплантації клітин кордової крові. Пацієнтам з проявами хронічної ішемії нижніх кінцівок на тлі облітеруючого атеросклерозу виконано трансплантацію клітин кордової крові за розробленою оригінальною методикою. В до- та післяопераційному періоді проводили дослідження стану мікрогемодинаміки за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії. У хворих із хронічною ішемією нижніх кінцівок при порівнянні з нормативними показниками спостерігають зниження РКК_о%, РКК_н%: 119,2±14,0 і 103,0±45,0 проти 200–400 і 442,4±35,1 в нормативі. При цьому значення Мф, АmaxЕ, АmaxН і ПШ були більшими у хворих із хронічною ішемією кінцівок: (7,02±1,04) пф. од.; (0,84±0,12) пф. од.; (0,90±0,11) пф. од.; та (2,53±0,49) у. о. проти (4,6–6,0) пф. од.; (0,29±0,04) пф. од.; (0,37±0,07) пф. од. та (1,13±0,14) у. о. відповідно в нормативі. При порівнянні параметрів лазерної доплерівської флоуметрії в динаміці лікування через 1 та 3 місяці після трансплантації клітин кордової крові відмічено загальне покращення процесів мікроциркуляції. Використання клітин кордової крові для стимуляції ангиогенезу розширює можливості успішного лікування хворих з хронічною ішемією нижніх кінцівок на тлі облітеруючого атеросклерозу, що доведено клінічно та за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії.

Using laser doppler floumetry there was assessed the state of microhemodynamic and endothelial function in patients with chronic ischemia of the lower extremities against atherosclerotic lesions after transplantation of cord blood cells. Patients with symptoms of chronic lower limb ischemia on the background of atherosclerotic lesions performed transplantation of cord blood cells developed an original technique. In the pre- and postoperative period surveyed state microhemodynamic using laser Doppler floumetry. In patients with chronic limb ischemia when compared with standard parameters marked reduction capillary blood flow reserve occlusive test % and capillary blood flow reserve nitroglycerin test %: 119.2±14.0 and 103.0 ±45.0, against 200–400 and 442.4±35.1 at norm. The value of background index microcirculation, Amax, AmaxN and index artery bypass grafting were greater in patients with chronic limb ischemia: 7.02±1.04 units; 0.84±0.12 units; 0.90±0.11 units; and 2.53±0.49 units 4.6–6.0 against units; 0.29±0.04 units; 0.37±0.07 and 1.13±0.14 units, according to the regulations. When comparing the dynamics parameters LDF treatment after 1 and 3 months after transplantation of cord blood cells observed general improvement of microcirculation processes. Using cord blood cells to stimulate angiogenesis expands possibilities the successful treatment of patients with chronic ischemia of the lower extremities against atherosclerosis, as evidenced clinically and by means of laser Doppler floumetry.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Реалізація можливості компенсації кровопостачання в тканинах дистальних сегментів нижніх кінцівок, що перебувають в стані тяжкої хронічної ішемії, є однією з важливих проблем в хірургії периферичних судин.

За відсутності адекватного дистального судинного русла, наявності протипоказань до реконструктивної операції єдиними методами за-

лишаються непряма ревазуляризація або ампутація. Тому питання профілактики та лікування різних порушень мікроциркуляції стоїть чи не на найпершому місці в медичній практиці [4]. Проте досить серйозною проблемою у застосуванні ревазуляризуючих операційних втручань є адекватна оцінка мікроциркуляторного кровотоку в до- та, особливо, післяопераційному періоді. Тому в клінічну практику активно входять різні ме-

тоди дослідження мікроциркуляції крові людини з використанням лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) [1].

Мета роботи: за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії оцінити стан мікрогемодинаміки та ендотеліальної функції у хворих із хронічною ішемією нижніх кінцівок на тлі облітеруючого атеросклерозу після трансплантації стовбурових клітин кордової крові.

Матеріали і методи. Дослідження стану мікроциркуляції у хворих з хронічною ішемією нижніх кінцівок за допомогою ЛДФ проводили на апаратному комплексі “ЛАКК-02” ПП “Лазма” (Москва, Росія). Принцип методу полягає у відображенні лазерного випромінювання від рухомих у мікросудинах еритроцитів, що призводить до зміни частоти сигналу (ефект Доплера) і дозволяє визначити інтенсивність мікроциркуляції в досліджуваній ділянці тіла [6].

Оцінку стану мікроциркуляції проводили за методикою А. Stefanovska [10] і співавт. в доповненні В. В. Сидорова [2], з обробкою даних за методом А. В. Танканаг і Н. К. Чемерис [7].

Застосовували оригінальну методику непрямой реваскуляризації з використанням клітин кордової крові. Методику застосовували у 7 пацієнтів (5 чоловіків, 2 жінок) з проявами хронічної ішемії нижніх кінцівок на тлі облітеруючого атеросклерозу, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні хірургії судин Чернівецької обласної клінічної лікарні. Середній вік хворих складав 52 роки.

Хворим виконували такі обстеження: доплерографія судин нижніх кінцівок, онкомаркери, рентгеноконтрастна ангіографія, лазерна флоуметрія мікроциркуляторного русла, загальноклінічні аналізи. В усіх випадках встановлено неможливі виконання реконструктивних операцій на судинах нижніх кінцівок та належність до II Б – III ступеня ішемії за методом Покровського–Фонтейна. Для контролю нормативних показників обстежено 15 практично здорових осіб (30 кінцівок) без ознак ураження судин нижніх кінцівок.

У пацієнтів визначали гемодинамічний тип мікроциркуляції (ГТМ) за допомогою реєстрації фонового запису з зовнішньої поверхні дистальної третини лівого передпліччя (дослідження проведено згідно з рекомендаціями групи зі стандартизації ЛДФ (European Contact Dermatitis Society, 1994) [8], фоновий показник мікроциркуляції перед початком лікування – Мф, резерв капілярного кровотоку (РККо) при проведенні оклюзійної проби, аналогічний ендотеліалезалейній вазодилатації за пробою D. S. Celermajer [9], реєстрацію

показника мікроциркуляції з внутрішньої поверхні дистальної фаланги 1 пальця стопи – ПМ (лівої чи правої залежно від ступеня ішемічного ураження). Більш детальний аналіз функціонування мікроциркуляторного русла проводили на другому етапі обробки доплерограм базального кровотоку при дослідженні структури ритмів коливань перфузії крові. На даному етапі аналізували амплітудно-частотний спектр коливань перфузії шляхом застосування математичного вейвлет-аналізу [3, 6], і за величинами амплітуд коливань мікрокровотоку в конкретних частотних діапазонах оцінювали функціонування певних механізмів контролю перфузії.

Оцінку достовірності відмінностей між даними, отриманими в досліджуваних групах, проводили з використанням t-критерію Стьюдента для вибірок з нерівним числом спостережень [5].

Результати досліджень та їх обговорення.

При аналізі показників ЛДФ у хворих із хронічною ішемією кінцівок до трансплантації стовбурових клітин кордової крові було достовірно більшим значення Мф – показника мікроциркуляції на фоновому запису з передпліччя лівої руки ($7,02 \pm 1,04$) порівняно з нормою ($4,6-6,0$) ($p < 0,02$). Значення параметрів РККо і РККн було достовірно меншим у хворих до початку лікування ($119,2 \pm 14,0$ та $103,0 \pm 45,0$ порівняно з нормою $200-400$ та $442,4 \pm 35,1$) ($p < 0,001$). Значення ПМ у хворих мало тенденцію до зниження. За даними вейвлет-аналізу, у всіх хворих максимальна амплітуда ендотеліальних флаксмоцій АмахЕ та нейрогенних флаксмоцій АмахН була достовірно більшою – $0,84 \pm 0,12$ та $0,90 \pm 0,11$ порівняно з нормою – $0,29 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) та $0,37 \pm 0,07$ ($p < 0,002$) відповідно. Це пов'язано з субмаксимальним напруженням системи L-аргінін–оксид азоту в зв'язку з переключенням регуляції системи мікроциркуляції на активні механізми: ендотеліальний і нейрогенний при прогресуючій ішемії, внаслідок ураження магістральних артеріальних судин при облітеруючих захворюваннях артерій кінцівок. Тобто відмічають компенсаторну дилатацію прекапілярних сфінктерів за рахунок зменшення нейротонусу і збільшення викиду оксиду азоту. При цьому також зростає артеріоловенулярне шунтування, як компенсаторний перерозподільний механізм, що підтверджується отриманими нами даними показника шунтування, який був більшим у досліджуваній групі і складав $2,53 \pm 0,49$ порівняно з нормою – $1,13 \pm 0,14$ ($p < 0,001$). Проте протягом процесу лікування мало місце зменшення показника шунтування, і вже через 3 місяці цей по-

казник був дещо більшим за контрольні дані, при цьому вірогідно не відрізняючись від показників групи порівняння (табл. 1).

При порівнянні параметрів ЛДФ у динаміці лікування через 1 місяць після трансплантації клітин кордової крові відмічають достовірне зменшення Мф на 56 % – (3,08±1,06) пф. од. проти (7,02±1,04) пф. од. до лікування ($p_1 < 0,05$). При цьому значення РККн достовірно збільшувалось на 82 %. Якщо на початку дослідження воно складало (103,0±45,0) %, то через місяць цей показник був (229,0±39,0) % ($p_1 < 0,05$). Щодо ПМ спостерігали тенденцію до збільшення значень показника мікроциркуляції за рахунок розширення існуючих капілярів і, можливо, утворення нових капілярних судин внаслідок залучення в кровотік нефункціонуючих капілярів, а також за рахунок активації процесів новоутворення капілярного русла. Також має місце вплив трансплантованих клітин на ендотеліальне механізм вазодилатації, здебільшого, за рахунок зниження міотонусу і нейротонусу прекапілярів.

При порівнянні значень ЛДФ у хворих на ішемію кінцівок до початку трансплантації кордової крові та через 3 місяці після лікування можна відмітити нормалізацію Мф з (7,02±1,04) до (4,06±0,79) пф. од. ($p_1 < 0,05$), порівняно з по-

чатковими даними (<42 %). При цьому значення РККо достовірно збільшувалось на 62,5 % – з (119,2±14,0) до (193,75±21,6) % ($p_1 < 0,02$) порівняно з вихідними даними, можливо, за рахунок системи L-аргінін–оксид азоту, яка вивільняє NO-релаксуючий фактор під впливом ацетилхоліну (на M1 і M2 рецептори ендотелію при манжетковій пробі). Стосовно РККн відмічено тенденцію до його збільшення, але його значення все одно залишалось дещо нижче контрольних показників.

Цікавим фактом виявилась тенденція до зниження показника мікроциркуляції на пальцях нижніх кінцівок. Але, за даними вейвлет-аналізу, АтахД достовірно збільшувалась з (0,18±0,04) до (0,39±0,04) пф. од. ($p_1 < 0,01$) порівняно з вихідними даними, також мала місце тенденція до збільшення значення максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій. Такі зміни гемодинаміки свідчать про поліпшення стану мікрогемодинаміки за рахунок, перш за все, пасивних механізмів регуляції системи мікроциркуляції (АтахД), а також активних – ендотеліального компонента. Збільшення абсолютного значення ПМ слід пояснити загальним покращенням процесів мікроциркуляції у хворих із хронічною ішемією кінцівок після трансплантації клітин кордової крові.

Таблиця 1. Розподіл показників лазерної доплерівської флоуметрії

Параметри ЛДФ	До лікування	1 міс.	3 міс.	Норматив
Мф – фоновий показник мікроциркуляції (пф. од.)	7,02±1,04 $p < 0,02$	3,08±1,06 $p_1 < 0,05$	4,06±0,79 $p_1 < 0,05$	4,6–6,0
РККо – резерв капілярного кровотоку оклюзивної проби (%)	119,2±14,0 $p < 0,001$	148,88±24,2 $p < 0,001$	193,75±21,6 $p < 0,002$ $p_1 < 0,02$	200–400
РККн – резерв капілярного кровотоку нітрогліцеринової проби (%)	103,0±45,0 $p < 0,001$	229,0±39,0 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	291,0±31,0 $p_1 < 0,01$	442,4±35,1
ПМ – показник мікроциркуляції 1 пальця стопи (пф. од.)	5,57±2,80	12,34±4,16	12,78±5,53	12–25
АтахЕ – максимальна амплітуда ендотеліальних флаксмоцій (пф. од.)	0,84±0,12 $p < 0,05$	0,63±0,11 $p < 0,002$	1,12±0,16 $p < 0,001$	0,29±0,04
АтахН – максимальна амплітуда нейрогенних флаксмоцій (пф. од.)	0,90±0,11 $p < 0,002$	1,22±0,61 $p < 0,01$	0,42±0,11	0,37±0,07
АтахМ – максимальна амплітуда міогенних флаксмоцій (пф. од.)	0,28±0,03	0,31±0,07	0,32±0,04	0,32±0,03
АтахД – максимальна амплітуда респіраторних флаксмоцій (пф. од.)	0,18±0,04	0,28±0,03	0,39±0,04 $p_1 < 0,01$	0,24±0,02
АтахС – максимальна амплітуда серцевих флаксмоцій (пф. од.)	0,29±0,08	0,27±0,03	0,34±0,09	0,41±0,04
ПШ – показник шунтування (у. о.)	2,53±0,49 $p < 0,001$	2,45±0,34 $p < 0,001$	1,87±0,56	1,13±0,14

Примітка. p – достовірність показників при порівнянні з нормативом; p_1 – достовірність при порівнянні з даними до лікування.

В усіх пацієнтів протягом перших 3 місяців спостерігали поліпшення стану, збільшення дистанції безбольової ходьби на 5–10 %, зменшення проявів ішемії за методом Покровського–Фонтейна. У 3 хворих спостерігали перехід з III на II Б стадію та у 2 хворих із II Б на II А стадію.

Висновки. 1. Вже через 1 місяць після трансплантації клітин кордової крові відмічають покращення мікроциркуляції за рахунок новоутворення капілярного русла, дилатації прекапілярних сфінктерів за рахунок зниження нейротонусу, посилення артеріовенозного шунтування, покращення резерву капілярного кровотоку за рахунок поліпшення ендотелійнезалежної вазодилатації.

2. Через 3 місяці спостерігають тенденцію до подальшої нормалізації показників мікроциркуляції за рахунок покращення веноулярного відтоку, а також поліпшення ендотелійзалежної вазодилатації, що відбувається за рахунок посилення впливу на мікрогемодинаміку активних і пасивних механізмів регуляції процесів капілярного кровотоку.

3. Використання клітин кордової крові для стимуляції ангиогенезу розширює можливості успішного лікування хворих із хронічною ішемією нижніх кінцівок на тлі облітеруючого атеросклерозу, що доведено клінічно та за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії як найбільш інформативного та точного методу визначення стану мікроциркуляторного русла.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Крупаткин А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия: международный опыт и распространённые ошибки / А. И. Крупаткин // Регионарн. кровообр. и микроцирк. – 2007. – № 1. – С. 90–92.
2. Крупаткин А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови ; под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М. : Медицина. – 2005. – 254 с.
3. Крупаткин А. И. Исследование информационных процессов в микрососудистых сетях с помощью вейвлет-анализа колебательных структур кровотока / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров, И. А. Кутепов // Регионарн. кровообр. и микроцирк. – 2009. – № 3. – С. 21–31.
4. Некоторые аспекты патогенеза и расстройств микроциркуляции при развитии критической ишемии / К. М. Морозов, М. Б. Гирина, Д. Ш. Самуилова [и др.] // Регионарн. кровообр. и микроцирк. – 2007. – № 1. – С. 107–110.
5. Оуэн Д. Б. Сборник статистических таблиц [Текст] / Д. Б. Оуэн ; пер. с англ. Л. Н. Большева ; АН СССР, Математический ин-т им. В. А. Стеклова, Вычислительный центр. – М. : ВЦ АН СССР, 1973. – 586 с.
6. Павлов С. В. Оптико-електронні засоби діагностування патологій людини, пов'язаних із периферичним кровообігом : монографія / С. В. Павлов, Т. І. Козловська, В. Б. Василенко. – Вінниця : ВНТУ, 2014. – 140 с.
7. Танканаг А. В. Применение вейвлет-преобразования для анализа ЛДФ-грамм / А. В. Танканаг, Н. К. Чемерис : материалы 4 Всероссийского симпозиума, 14–16 мая 2002 года. – Пушино, 2002. – С. 28–38.
8. Guidelines for measurement of cutaneous blood flow by laser Doppler flowmetry / A. J. Bircher, E. M. de Boer, T. Agner [et al.] // A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. Cont. Derm. – 1994. – № 30. – P. 65–72.
9. Celermajer D. S. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
10. Stefanovsca A. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-independent vasodilators / A. Stefanovsca, H. D. Klermno, K. A. Kirkeboen // Microvasc. Res. – 1999. – Vol. 57, № 3. – P. 298–311.

Отримано 15.01.16