

ЭФФЕРЕНТНАЯ КОРРЕКЦИЯ СОСТОЯНИЯ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ, ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ И ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КРОВООБРАЩЕНИЯ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*А.А. Чумаков, В.А. Шабалин, И.А. Капралов,
И.Е. Виноградов, С.В. Майнугин, Э.В. Абляев
Ярославская государственная мед. академия*

Проблема профилактики и лечения заболеваний сосудов нижних конечностей является одной из самых актуальных. Это подтверждают исследования в различных отраслях медицины.

Многообразие нозологических форм, самая разнообразная локализация патологического процесса определяет большое количество способов лечения. Проанализировав основные патогенетические механизмы стеноза и окклюзии сосудов, осложнений, связанных с ишемией, мы пришли к выводу, что в коррекции гемореологических нарушений у больных с заболеваниями сосудов, наряду с традиционной лекарственной терапией, целесообразно применять метод плазмафереза, цитафереза и их модификаций.

Регионарная ишемия у больных с облитерирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей имеет свои особенности. В патогенезе облитерирующих заболеваний принимают участие самые разнообразные факторы. Их можно подразделить на экзо- и эндогенные. Наличие высокого уровня холестерина при облитерирующем атеросклерозе (ОА), аутоиммунное поражение эндотелиальной выстилки сосудов при облитерирующем тромбангиите (ОТ), клапанная недостаточность при посттромботической болезни (ПТБ), адгезивно-агрегационный синдром ряда форменных элементов крови – все это является пусковым механизмом стенотических поражений артерий и развития хронической недостаточности при заболевании вен.

В результате облитерации сосудов и связанной с ней ишемией тканей происходит активизация процессов свободнорадикального окисления, вследствие чего в кровоток попадают продукты липопероксидации, такие, как диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, шифовы основания. По количеству этих продуктов можно косвенно судить о состоянии клеточных мембран, определять функциональные возможности клетки.

Важным патогенетическим механизмом является активация системы цитокинов, возникновение каскада арахидоновой кислоты, повышение концентрации олигопептидов средней массы и уровня ферментемии. Перечисленные продукты ишемии обладают выраженными токсическими и вазоактивными свойствами, приводящими к развитию эндогенной интоксикации – процесса, в котором принимает участие ряд патогенетических факторов:

- расстройство микроциркуляции и гипоксия;

- накопление промежуточных продуктов извращенного обмена веществ;
- эндогенные токсины;
- биологически активные вещества;
- факторы воспаления;
- нарушения в системе гемокоагуляции.

Основным патогенетическим звеном в нарушении целостности эндотелиальной выстилки сосудов является активация лейкоцитов. Адгезия и миграция лейкоцитов приводит к выбросу токсичных компонентов – таких, как цитокины, лейкотриены, свободные радикалы кислорода, протеолитические ферменты и тромбоцитарный активатор – резко нарушающих микроциркуляцию, что неизбежно приводит к трофическим нарушениям нижних конечностей. Тромбозы у больных с облитерирующими заболеваниями (ОЗ) обусловлены высокой адгезивной способностью тромбоцитов, а также сниженным синтезом и выделением простагландина стенкой сосуда.

Наряду с другими факторами, важную роль на разных стадиях тромбоцитарной активации играет кальций, который вместе с циклическими нуклеотидами принимает участие во всех процессах активации тромбоцитов. К тому же повышенный уровень фактора Виллебранда способствует адгезии тромбоцитов к субэндотелию капилляров.

Значительную роль в образовании тромба играет фибриноген. По нашим данным и в соответствии с литературой, у больных с ОА фибриноген в среднем повышен на 25-30%. Это опасно тем, что он является индуктором агрегации тромбоцитов. Таким образом, патогенетические механизмы, замыкающие порочный круг ишемии, усиливают ее, и приводят к появлению необратимых метаболических нарушений.

Основной задачей настоящей работы явилась разработка и патогенетическое обоснование методов эфферентной терапии у больных с поражением сосудов нижних конечностей. В основу исследования легли данные о 138 больных, находившихся на лечении в отделении хирургии сосудов клиники факультетской хирургии Ярославской государственной медицинской академии, в комплекс консервативной терапии которых были включены метод плазмафереза и тромбо-лейкосупрессии.

Основные механизмы плазмафереза и цитафереза направлены на разрыв порочного круга ишемии. Они включают в себя:

- физическое удаление атерогенных липидных фракций;
- улучшение микроциркуляции за счет выведения веществ, повышающих вязкость крови;
- снижение титра аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов;
- восстановление рецепции клеточных мембран форменных элементов крови и стенки эндотелия к лекарственным препаратам,

гормонам и медиаторам путем деплазмирования клеток крови с удалением адсорбированных на них токсинов;

- усиление работы естественных детоксицирующих систем при снижении продуктов метаболизма;
- снижение концентрации тромбогенных факторов;
- супрессия тромбоцитов и лейкоцитов, имеющих высокую адгезивно-агрегационную способность.

Использовалась центрифуга ОС-6М, в соответствии с инструкцией по фракционированию крови на клеточные компоненты и плазму.

Полученная в результате плазм- и цитафереза тромболейко-масса ингибировалась антагонистами кальция (Sol. Verapamili 0,25% – 4 мл) и ингибиторами тромбоксансинтетазы и фосфодиэстеразы (Sol. Xantinioli nicotinati 15% – 2 мл). В дальнейшем термостатирование проводилось при 37°C в течение 20 мин. с последующей реинфузией. В эритроцитарную массу вводится Sol. Trentali от 200 до 400 мг. Эксфузия плазмы за всю операцию составляет около 600-650 мл.

Влияние ДПА на уровень атерогенных липидных фракций у больных облитерирующим атеросклерозом. Изменения уровня холестеринемии при применении плазмафереза показаны на рис. 1

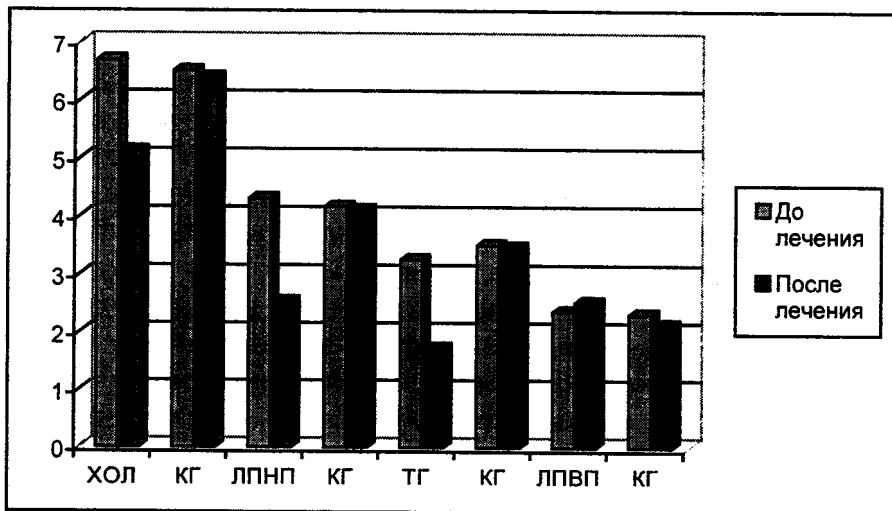


Рис. 1. Динамика уровня атерогенных липидных фракций в результате лечения методом плазмафереза у больных с облитерирующим атеросклерозом: Хол. – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, КГ – контрольная группа.

Вместе с тем липопротеиды высокой плотности остались без изменений и даже недостоверно выросли. В тех случаях, когда после 5-6 сеансов плазмафереза показатели холестерина и фракций не снижались до нормальных величин, мы были вынуждены повторять дискретный плазмаферез (ДПА) до нормализации этих показателей, с учетом концентрации плазменного белка. В контрольной группе изменения отсутствовали. Подобное отмечают и другие

авторы, утверждающие, что применение холестеринснижающих препаратов не дает эффекта в 15-25% случаев.

Как следует из представленных данных, снижение общего холестерина произошло почти на 21%, липопротеидов низкой плотности – на 41%, триглицеридов – почти на 50%.

Влияние ДПА на уровень ферментемии у больных облитерирующими заболеваниями. Состояние ферментемии характерно для всех состояний, связанных с ишемией. Наличие высокого уровня ферментов обусловлено нестабильностью клеточной мембраны и характеризует глубину метаболических нарушений. Изучению ферментативного спектра крови в условиях ишемии посвящено достаточно большое количество работ, поэтому мы посчитали целесообразным исследовать влияние плазмафереза на активность основных внутриклеточных ферментов. Их повышение наблюдалось не у всех. Так, среди пациентов с ОА креатинкиназа была увеличена у 42,7%, щелочная фосфатаза – у 36,3%, лактатдегидрогеназа – у 28,7% больных. При ОТ креатинкиназа увеличивалась у 37,5%, щелочная фосфатаза – у 38,6%, лактатдегидрогеназа – у 22,2% больных. Обнаружена корреляционная связь между степенью ишемии и состоянием ферментемии. Результаты исследования представлены на рис. 2.

При применении плазмафереза снижение уровня креатинкиназы у больных с облитерирующим атеросклерозом произошло более чем в 2 раза, лактатдегидрогеназа уменьшилась на 86%, щелочная фосфатаза – на 25%. При облитерирующем тромбангите снижение креатинкиназы произошло в 4 раза, щелочная фосфатаза уменьшилась на 17%, лактатдегидрогеназа – на 41%. По нашему мнению, изменение уровня ферментемии обусловлено рядом причин.

Во-первых, это естественное физическое удаление их из циркуляции, во-вторых, снижение уровня эндогенной интоксикации, продукты которой обладают вазоактивными свойствами, и в третьих, – улучшение микроциркуляции за счет избавления от балласта веществ, повышающих вязкость крови. Действительно, применение плазмафереза в комплексе терапии позволяет снизить исходно повышенный уровень среднемoleкулярных соединений в среднем на 36%, уменьшить содержание фибриногена на 23%, фактор Виллебранда, мощный активатор тромбоцитарной адгезии и агрегации снизился у нас в среднем со 164 до 122%, т.е. нормализовался.

Влияние ДПА на состояние регионарного кровотока у больных с облитерирующими заболеваниями. Общеизвестно, что среди разнообразной сосудистой патологии видное место занимают облитерирующие заболевания (ОЗ) периферических артерий, характеризующиеся наличием у больных регионарной артериальной недостаточности и гипоксии.

Выше нами рассматривались различные биохимические, лабораторные методы исследования, отражающие влияние применяемого метода ДПА в лечении ОЗ. Однако для оценки эффективно-

сти применяемого нами метода необходимы функциональные методы исследования.

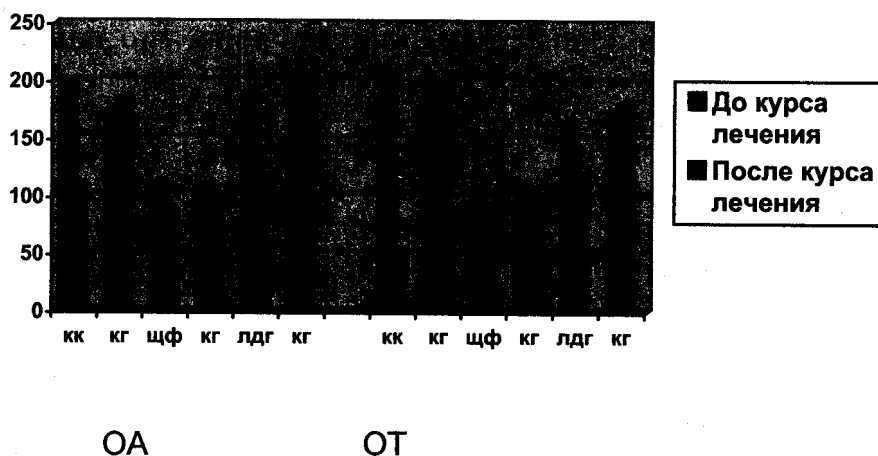


Рис. 2. Динамика состояния ферментемии у больных облитерирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей при использовании метода плазмафереза. Условные обозначения: КК – креатинкиназа, ЩФ – щелочная фосфатаза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, КГ – контрольная группа, ОА – облитерирующий атеросклероз, ОТ – облитерирующий тромбангиит.

В процессе детального обследования больных ОЗ изучались состояние кровотока в сосудах, микроциркуляция, окислительно-восстановительные процессы в тканях, их кислородный баланс. С этой целью нами были выбраны транскутанная полярография и компьютерная сцинтиграфия пораженной и условно здоровой конечности. Данные представлены на рис. 3.

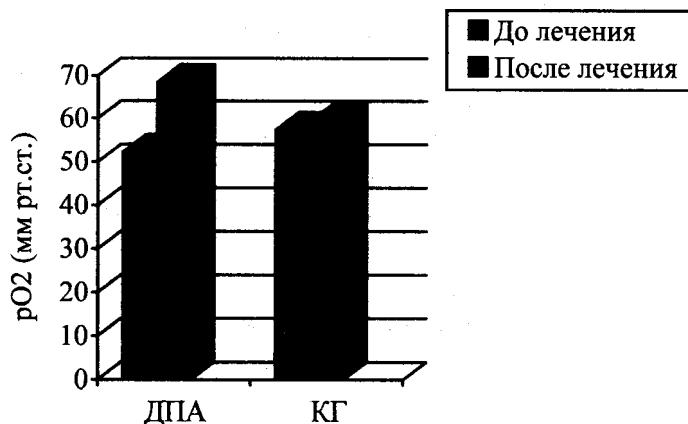


Рис. 3. Изменение парциального напряжения кислорода при применении метода ДПА по данным транскутанной полярографии.

Из представленных данных видно, что в результате применения ДПА нам удалось повысить pO_2 . Так, у больных ОЗ pO_2 в сред-

нем возросло на 30,9 % от показателей до начала лечения и установилось в пределах нормы.

Напряжение O_2 в тканях является слагаемым многих факторов: скорости кровотока, кислородного запаса (емкости) крови, кривой диссоциации гемоглобина, состояния васкуляризации тканей в месте крепления электрода. Кроме этого, при повторных измерениях pO_2 практически невозможно соблюсти все условия, имевшие место в предыдущих исследованиях, что делает неточным выражение pO_2 в мм рт.ст. Для решения данной проблемы необходим метод, устраняющий или хотя бы уменьшающий влияние локальных различий васкуляризации ткани в месте крепления электрода на результаты измерений. Для этого нами использовался предложенный Г.В. Стовичеком и Ю.В. Новиковым с соавт. (1975) метод «кислородной нагрузки».

Было установлено, что градация высоты подъема pO_2 у больных идет в строгой зависимости от клинических проявлений регионарной гипоксии: чем тяжелее протекает заболевание, тем меньше увеличение pO_2 к исходному уровню. Такая же зависимость от стадии ишемии прослеживается при анализе данных о времени I и II латентных периодов. Удлинение времени I латентного периода отражает более высокую кислородную задолженность тканей, а удлинение II латентного периода говорит о снижении интенсивности окислительно-восстановительных процессов в зависимости от стадии ишемии.

При сравнении продолжительности I и II латентных периодов до и после проведения ДПА следует отметить их достоверное укорочение при всех исследованных нами стадиях ишемии. Для I латентного периода при IIА стадии ишемии оно составило 38,6%, при IIБ стадии – 24,8%, при III – 23,5%. Укорочение II латентного периода отмечалось при IIА стадии ишемии на 41,1%, при IIБ – на 32%, при III – на 24,3%. При анализе данных в контрольной группе отмечалось незначительное и недостоверное повышение pO_2 при дыхании кислородом, а также недостоверное укорочение I и II латентных периодов при IIА стадии ишемии. При II Б и III стадиях ишемии конечностей укорочения практически не наблюдалось.

Таким образом, при оценке влияния ДПА на состояние микроциркуляции и газообмена в тканях при применении транскутанной полярографии установлено, что данный метод лечения является весьма эффективным способом уменьшения кислородной задолженности, усиления интенсивности окислительных процессов, что приводит к клиническому улучшению.

Влияние ДПА на состояние микроциркуляции по данным компьютерной сцинтиграфии. Микроциркуляторная недостаточность играет основополагающую роль в развитии трофических нарушений. Наши исследования имели бы незавершенный характер в случае недостаточного освещения данной проблемы. Действительно, наличие нормального, сниженного или повышенного парциального напряжения кислорода в ишемизированных тканях не отражает истинного состояния их оксигенации. Для уточнения эф-

фективности ДПА на состояние микроциркуляторного кровотока и исключения влияния шунтирования было решено включить в план обследования перфузионную сцинтиграфию. В результате сцинтиграфического исследования установлено, что плотность излучения в пораженной конечности после проведенного курса ДПА у больных ОЗ возросла при IIА стадии ишемии в среднем на 86,7%, при IIБ стадии – на 62,5%, при III стадии – на 54,2%. Все изменения были статистически достоверными ($p < 0,01$). В контрольной группе увеличение плотности излучения произошло соответственно на 26, 11,8 и на 11,5%, причем достоверным было увеличение плотности излучения только при II А стадии ишемии.

Таким образом, метод ДПА представляется весьма эффективным и перспективным способом терапии ишемических расстройств у больных ОЗ.

Возможности тромбо-лейкосупрессии при синдроме гипервязкости крови. У больных с недостаточностью кровообращения нижних конечностей производилась оценка комплекса гемореологических параметров: вязкости крови и плазмы, гематокрита, концентрации гемоглобина и белков плазмы, деформируемости и агрегации эритроцитов, адгезии лейкоцитов.

Повышение вязкости крови было обусловлено, главным образом, концентрацией белка плазмы и фибриногена на 30%, агрегации эритроцитов на 50%, степени адгезии лейкоцитов на 40-45%. Синдром гипервязкости крови, развившийся при артериальной и венозной недостаточности, очевидно, оказывает неблагоприятное воздействие на тканевую перфузию. Известно, что возрастание агрегации эритроцитов и концентрация белков плазмы затрудняют диффузионный перенос кислорода из крови в ткань, а повышение степени адгезии лейкоцитов и гемоконцентрация увеличивают сопротивление кровотоку на уровне микроциркуляции. В данных условиях мы сочли целесообразным применять метод дискретного плазмафереза в сочетании с тромболойкосупрессией.

Применение предложенного метода позволяло полностью нормализовать состояние реологического профиля даже в той ситуации, когда медикаментозная терапия эффекта не оказывала. Следует отметить, что эффективность методики находилась в прямой зависимости от кратности процедур, и проводились они до полной нормализации гемореологических параметров, что сопровождалось положительной клинической симптоматикой: уменьшением отеков, заживлением язв, увеличением дистанции ходьбы.

Таким образом, при развитии артериальной и венозной недостаточности нижних конечностей происходит формирование синдрома гипервязкости крови, который возможно купировать применением метода плазмафереза в сочетании с тромболойкосупрессией.

Динамика клинико-функциональных показателей у больных облитерирующими заболеваниями при применении метода ДПА. По нашему мнению, основным критерием эффективности предложенного метода являются клинико-функциональные показа-

тели. Однако не следует пренебрегать и субъективным мнением пациентов о доброкачественном течении заболевания при использовании данного метода. Действительно, больные, поступающие для проведения курса консервативной терапии второй, третий и более раз, активно нацеливают врача на включение в комплекс терапии метода ДПА.

Для анализа результатов лечения группы больных ОЗ, получавших традиционную консервативную терапию, нами были изучены 45 историй болезни пациентов, находившихся в клинике с 1985 по 1996 гг. Эта группа больных сопоставима по возрасту, тяжести клинических проявлений заболевания с группой пациентов, которым в комплекс консервативной терапии был включен ДПА.

Были проведены сравнительные исследования по ряду наиболее простых клинико-функциональных параметров: боли при ходьбе, наличие болевого синдрома в покое. В результате наших исследований установлено, что результаты лечения в группе больных, у которых применялся метод ДПА, улучшились на 25-80%. У двух больных после проведения курса ДПА были выполнены ампутации на уровне средней трети бедра. Полученные неудовлетворительные результаты объясняются глубокой ишемией конечности (IV стадия ишемии); кроме того, эти больные наблюдались в период становления службы эфферентной терапии.

Анализ полученных данных показал, что распределение больных в контрольной и исследуемой группах по длительности ремиссии было различно, несмотря на то, что по стадиям ишемии состав групп пациентов ОЗ был однородным. Так, в группе пациентов, которым в комплексе консервативной терапии применялся ДПА, число больных с длительностью ремиссии до 6 месяцев составило 12,5%, в то время как в контрольной группе – 34,4%.

Ремиссия сроком более 18 месяцев наблюдалась в исследуемой группе у 20% больных, в контрольной группе – только у 6,2% пациентов. Разница между длительностью ремиссии у больных в контрольной и исследуемой группах была статистически достоверна ($P < 0,01$). Кроме того, у половины пациентов, получавших сеансы ДПА (52,5%), наблюдалась продолжительность срока ремиссии свыше 1 года, в то время как в контрольной группе такая продолжительность выявлена лишь у 20% пациентов.

Необходимо также отметить, что боли в покое у больных, не получавших курс ДПА, возобновлялись через 1-2 месяца и требовали дальнейшей терапии. При нарастании интенсивности болей такие пациенты повторно госпитализировались. В нашем случае у большинства больных боли в покое при III стадии ишемии появлялись через 6-7 месяцев и были спровоцированы, как правило, значительной физической нагрузкой.

У 7 пациентов ДПА проводился при наличии ишемических нарушений в виде трофических язв. У 5 из них наступило улучшение в виде уменьшения площади язвы, снижения отека и инфильтрации, появления грануляций, у 2 больных наступило полное заживление трофических язв голени.