

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ПЛОТНОСТЬ И ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ОРИЕНТИРОВКА КАПИЛЛЯРОВ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ГОЛЕНЕЙ ПОСЛЕ НЕРЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Кафедра госпитальной хирургии

*Кубанского государственного медицинского университета,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. Тел. 8918-0184473*

У 107 пациентов с IV степенью ишемии нижних конечностей изучены показатели относительной плотности капиллярного русла и пространственной ориентировки капилляров после произведенных различных видов не прямых реваскуляризаций. Установлено, что изучаемые показатели могут служить критерием эффективности не прямых реваскуляризирующих операций. Наилучший эффект получен при сочетании методик реваскуляризирующей остеотрепанации и туннелирования мышц голени.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемия, реваскуляризирующие операции.

A. Ia. KOROVIN, S. B. BAZLOV, M. B. ANDREEVA

RELATIVE DENSITY AND SPATIAL ORIENTATION CAPILLARY MUSCULAR FABRICS OF THE SHANKS AFTER NON RECONSTRUCTIVE OPERATIONS BESIDE PATIENT WITH PYO-NECROTIC COMPLICATIONS OF ATHEROSCLEROSIS

*Chair of hospital surgery Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina Street, 4. Tel. 8918-0184473*

Density capillary and their spatial orientation in muscular fabrics of the shanks beside 107 patients with stage IV talocrural ischemia (by A. V. Pokrovsky) after indirect revascularizing operations were studied. Studied factors can serve criterion to efficiency of operations. The most efficient is a combination of the methods osteoperforation and tunneling the muscles of the shank.

Key words: atherosclerosis, ischemia, indirect revascularizing operations.

Введение

Хирургическое лечение гнойно-некротических поражений нижних конечностей на фоне артериальной ишемии представляет значительные трудности. Наиболее сложной проблемой является поражение артерий с нарушениями путей оттока в виде облитерации артерий голени и стопы, встречающееся у 13–20% пациентов. В этом случае традиционные реконструктивные операции часто невыполнимы, а операции не прямой реваскуляризации не всегда эффективны, и больным производится первичная ампутация конечности [9]. Недовольство подобными результатами диктует необходимость поиска новых путей и методов реваскуляризации нижних конечностей. В настоящее время в различных лечебных учреждениях выполняются реваскуляризирующая остеотрепанация (РОТ), лазерная остеотрепанация, туннелирование мышц голени (ТМГ), поясничная симпатэктомия (ПСЭ) и другие вмешательства [1, 3, 6, 7, 8]. Однако до настоящего времени нет единого мнения о патогенетической обоснованности выполнения подобных операций, не разработаны прогностические критерии, а также критерии эффективности проведенного лечения.

Методы исследования

В рамках проведенного прямого проспективного исследования обследованы и пролечены 107 пациентов в возрасте от 53 до 76 лет с гнойно-некротическими поражениями голени и стоп на фоне артериальной ише-

мии нижних конечностей, обусловленной атеросклеротическим поражением сосудов нижних конечностей с нарушением путей оттока, при невозможности выполнения прямой артериальной реконструкции. Средний возраст больных составил $64,6 \pm 9,7$ года. Мужчин было 96, женщин – 11.

В комплекс обследования входили ультразвуковое триплексное сканирование с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и индекса периферического сопротивления (RI), кожная оксиметрия с определением $TcPO_2$. При необходимости выполнялась ангиография. В качестве критерия эффективности проводимых операций мы впервые определяли показатели относительной плотности капилляров и их пространственной ориентировки в мышцах оперированной конечности по методике Г. Г. Автандилова (1992). При проведении операции у всех пациентов для морфологического исследования брались 3–4 фрагмента мышечной ткани на различных участках голени. В случаях эффективности проведенной операции через месяц после вмешательства у ряда пациентов выполняли пункционную биопсию мышц голени. При неэффективности проводимого лечения и выполнении ампутации материал для морфологического исследования получали из мышц ампутированной конечности. Срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. При определении величины выборки в морфологических исследованиях учитывали значение коэффициента точности (k), показатели вероятности (β) и критерия

надежности (t). Исходя из практических соображений, для сокращения объема выборки использовали номограмму А. К. Митропольского (1961) [2]. Использование номограммы при ошибке $\epsilon=0,05$ позволяет уменьшить объем выборки до 25. Для случайного отбора гистологических срезов использовали таблицу случайных чисел. Отбор случайного поля зрения проводили при помощи винтов интеграторов препаратоводителя микроскопа. При построении вариационных рядов по данным морфологических исследований определяли оптимальное число групп (N), которое зависит от объема выборки. Для этой цели использовали формулу:

$$N = 1 + 3,32 \log n \quad (1),$$

где n – число наблюдений в выборке.

Оцифровку изображений проводили при помощи микроскопа «Leika», при общем увеличении $\times 280$ (объектив $\times 40$, окуляр $\times 7$). Работа с изображениями происходила с использованием IBM PC Athlon XP-64 3000+ и лицензионного графического пакета «Leika Suite 3.2».

Объемную плотность капилляров мышечной ткани определяли методом «полей». Сущность метода состоит в «замене» объема (поверхности) органа соответствующим числом точек пространственной или плоскостной решетки с одновременной заменой изучаемого структурного компонента соответствующим ему числом точек решетки, с последующей оценкой доли всех точек решетки, приходящихся на изучаемый структурный компонент.

На изображение среза накладывали точечную сетку с 70 равноудаленными точками, с последующим подсчетом числа совпадений точек с профилями капилляров (рис. 1). Принимаем 70 как общее количество точек за 1,0. Нужного числа подсчетов точек (N) достигали повторными наложениями решетки. Его находили из соотношения:

$$N = 400 (1-x)/x \quad (2),$$

где x – доля точек решетки от 1,0, приходящихся на исследуемый структурный компонент.

Количество необходимых наложений решетки (M) вычисляли по формуле:

$$M = N/70 \quad (3).$$

Дальнейшие вычисления относительной плотности капилляров производили в соответствии с принципом M. Delesse (1847), согласно которому доля площади среза, содержащая изучаемый компонент, равна его доле в объеме исследуемого объекта:

$$V_i = A_i \quad (4),$$

где V_i – объем структуры i в совокупном объеме структуры, A_i – площадь, занимаемая структурой i на общей площади среза.

Доля точек, попавших на структурные профили P_i , оценивает их относительный объем:

$$V_i = P_i = P_i / P_r \quad (5),$$

где P_i – число точек, попавших на исследуемую тканевую структуру, P_r – общее число точек тестовой системы.

Оценку пространственной ориентировки капилляров мышечной ткани проводили следующим образом.

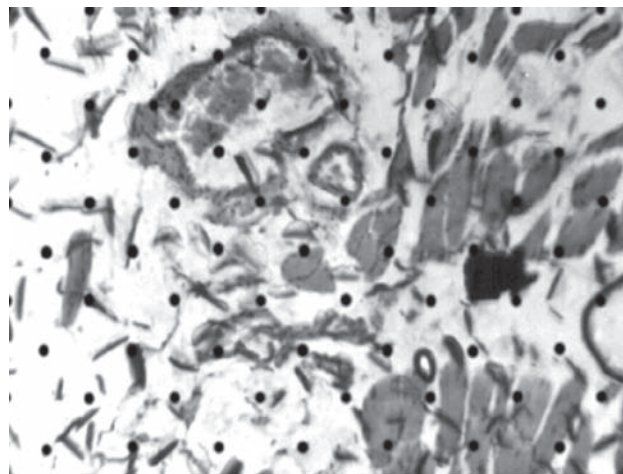


Рис. 1.

Наложение на срез мышечной ткани точечной сетки с равноудаленными точками

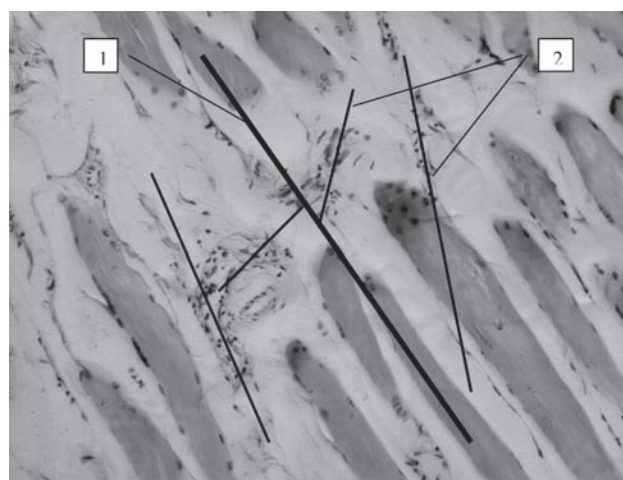


Рис. 2.

Определение пространственной ориентировки капилляров. 1 – выбранная направляющая, 2 – длинные оси сечения капилляров

Срезы готовили в плоскости, параллельной длинной оси мышц. На гистологическом препарате выбирали какое-либо направление с помощью линии известной длины. Длинные оси сечения капилляров проецировали на выбранную направляющую и измеряли углы, образованные этой линией и длинными осями капилляров (рис. 2). Результаты замеров группировали по классам, что позволило создать вариационный ряд и провести статистическую обработку с вычислением дисперсии и среднего квадратического отклонения. Для определения степени ориентировки микрообъектов использовали классификацию Г. Г. Автандилова [2]. При дисперсии, равной нулю, считают, что микрообъекты имеют строгую пространственную ориентировку. При дисперсии от 0 до 900 или среднем квадратическом отклонении менее 30 микрообъекты имеют предпочтительную пространственную ориентировку. Случайно ориентированными микрообъекты считались при дисперсии более 900 или среднем квадратическом отклонении более 30.

Статистические исследования выполнялись при помощи программы «Biostat» ver. 3.03, McGraw-Hill, Inc., 1993, перевод изд-ва «Практика», 1998, и при помощи

программы «Облегченные способы статистического анализа в клинической медицине» 2002 [4].

Результаты и их обсуждение

У всех больных выявлена IV стадия ишемии нижних конечностей по Фонтейну-Покровскому (ЛПИ=0,37±0,06, $TcPO_2$ =28,4±0,6 мм рт. ст.). У всех пациентов имели место многоэтажные окклюзии или стенозы на уровне подвздошно-бедренного и бедренно-подколенного сегментов. Состояние берцового сегмента оценивали по R. Rutherford (1997) в баллах путей оттока. Средний балл путей оттока по R. Rutherford составил 7,8±0,3, что свидетельствовало об отсутствии резервных коллатеральных связей и условий для прямой реконструкции.

В среднем на 3-и сутки стационарного лечения всем больным выполнялись паллиативные и нереконструктивные вмешательства. В 19 (17,8%) наблюдениях они сочетались с некрэктомиями и метатарзальными ампутациями пальцев стопы с наложением первичных или отсроченных швов на рану. Всего выполнено 32 РОТ (29,9%), 24 операции ТМГ (22,4%), сочетание обеих методик в 18 наблюдениях (16,8%). Сочетание ПСЭ и РОТ выполнено у 17 (15,9%), а ПСЭ и ТМГ – в 16 (15%) случаях.

При морфологическом изучении срезов мышечной ткани, полученных интраоперационно, выявлены выраженные дистрофические изменения в виде отека, лейкоцитарной инфильтрации тканей по ходу кровеносных сосудов, замещения мышечных волокон соединительной или жировой тканью, спазмом и запустением капилляров, а также склеротическими изменениями в стенке артерий. Установлено, что во всех отделах мышечной ткани голени капилляры не имеют какой-либо предпочтительной ориентировки. Средний угол между осью капилляров и направляющей линией составил 91,3±13,7° при среднем квадратическом отклонении 52,5°. Объемная плотность капилляров мышечной ткани составила 0,026±0,006 у. е.

РОТ выполнялась по авторской методике Ф. Н. Зусмановича (1992) [4]. На 5–6-е сутки послеоперационного периода у 27 (84,4%) больных после РОТ выявлено статистически недостоверное увеличение показателей $TcPO_2$: до 30,2±1,2 мм рт. ст. ($p<0,05$). При этом ЛПИ и RI существенно не менялись.

В среднем на 10–12-е сутки пребывания больного в стационаре у 15 больных (46,9%) после РОТ были произведены вынужденные ампутации на уровне средней трети бедра. Ампутации выполнялись в случаях некупирующегося гнойно-некротического процесса и прогрессирования ишемии и болевого синдрома. У остальных 17 больных статистически достоверный рост показателей $TcPO_2$ до уровня 33,6±2,3 мм рт. ст. продолжался до 20–25-х суток послеоперационного периода. При исследовании мышечной ткани различных участков ампутированных голени у пациентов после РОТ на фоне прогрессирования дистрофических изменений выявлены некоторые различия. В тканях, отдаленных от места проведения РОТ, предпочтительной ориентировки капилляров не выявлено. Средний угол между осью капилляров и направляющей составил 101,7±12,4° при среднем квадратическом отклонении 55,6°. Также не обнаружено статистически значимого изменения относительной плотности капиллярного русла. В участках мышечной ткани, непосредственно предлежащей к перфорированной надкостнице большеберцовой кости, выявлено статистически недостоверное ($p>0,05$) увеличение плотности капиллярного русла: до 0,031±0,04 у. е. При этом выявлена выраженная вазодилатация на

уровне микроциркуляции во всех отделах мышечной ткани. У 13 больных через месяц после произведенной РОТ выполнена пункционная биопсия мышечной ткани. В участках мышц, отдаленных от места проведения РОТ, на фоне выраженной вазодилатации, увеличения плотности и изменения пространственной ориентировки капилляров не отмечено. В участках мышечной ткани, непосредственно предлежащей к перфорированной надкостнице большеберцовой кости, выявлено статистически достоверное ($p<0,05$) увеличение плотности капилляров – до 0,038±0,02 у. е. Средний уровень отклонения оси капилляров от направляющей составил 76,4±7,6° при среднеквадратическом отклонении 28,7°, дисперсия составила 823,7. При проведении УЗДГ сосудов нижней конечности выявлено достоверное изменение скоростных показателей и RI, что косвенно свидетельствует о снижении общего периферического сопротивления сосудов голени и стопы. Показатели $TcPO_2$ составили 33,9±3,1 мм рт. ст.

ТМГ выполнялись по методике Ю. М. Ишенина [6] с применением специальных тубусных скальпелей 6 мм в диаметре. После проведенных операций ТМГ в течение первых 5–6 суток послеоперационного периода отмечалось некоторое снижение показателей $TcPO_2$ – до 23,2±1,4 мм рт. ст. При этом ЛПИ и RI существенно не менялись. Вынужденные ампутации на 10–12-е сутки лечения произведены у 9 (37,5%) больных. В остальных 15 (62,5%) наблюдениях в дальнейшем начинался рост показателей $TcPO_2$, которые к 20–25-м суткам послеоперационного периода достигали 29,8±1,3 мм рт. ст., а к 30–33-м суткам послеоперационного периода – 36,8±1,7 мм рт. ст. Скоростные показатели УЗДГ и ЛПИ оставались без изменений.

При морфологическом исследовании мышечной ткани ампутированных конечностей у больных после ТМГ статистически значимого изменения пространственной ориентировки капилляров не обнаружено. На фоне прогрессирования дистрофических изменений в мышечной ткани выявлено статистически недостоверное увеличение плотности капиллярного русла во всех отделах голени – до 0,034±0,002. Пункционная биопсия мышц произведена у 13 пациентов через месяц после операции. При морфологическом исследовании биоптатов установлено статистически достоверное ($p<0,05$) увеличение плотности капиллярного русла во всех участках мышечной ткани голени – до 0,06±0,004 у. е. Признаков перестройки пространственной ориентировки капилляров не обнаружено. Средний угол отклонения оси капилляров от направляющей составил 124,3±16,7°, среднее квадратическое отклонение – 44,2°.

Сочетание методик РОТ и ТМГ применено у 18 (16,7%) больных. Послеоперационное наблюдение за этими пациентами показало наибольший прирост показателей $TcPO_2$ – до 30,1±0,7 мм рт. ст. – к 12–15-м суткам после операции и до 38,2±1,1 мм рт. ст. через месяц после операции на фоне выраженной вазодилатации и снижения показателей периферического сопротивления сосудов голени и стопы. Морфологические исследования биоптатов мышц у 14 больных через месяц после операции выявили увеличение плотности капилляров мышечной ткани во всех отделах голени до 0,055±0,005 с явлениями изменения пространственной ориентировки капилляров, характерными для РОТ. Вынужденные ампутации в связи с неэффективностью применения сочетания методик выполнены у 4 (22,2%)

пациентов. При сочетании методик РОТ и ТМГ с ПСЭ существенных морфологических отличий от результатов, полученных после изолированных РОТ и ТМГ, кроме более выраженной вазодилатации на уровне микроциркуляции, не найдено. На 20–25-е сутки после операции отмечалось увеличение показателей $TcPO_2$ до $36,6 \pm 0,9$ мм рт. ст. после сочетания РОТ и ПСЭ и до $33,1 \pm 0,4$ мм рт. ст. после сочетания ТМГ и ПСЭ. Ампутации конечностей после применения сочетания методик РОТ и ПСЭ выполнены у 6 (35,3%), а после ТМГ и ПСЭ – у 5 (31,3%) пациентов.

Заключение

После РОТ в близлежащих к месту перфорации большеберцовой кости участках мышечной ткани происходят уплотнение и перестройка капилляров в сторону объектов, имеющих предпочтительную ориентировку. В остальных отделах увеличение перфузии тканей идет за счет выраженной вазодилатации и снижения периферического сопротивления сосудов. При применении ТМГ происходит выраженное уплотнение капиллярного русла во всех отделах голени. Сочетание методик РОТ и ТМГ позволяет как увеличить плотность капилляров, так и изменить их пространственную ориентировку, что приводит к лучшим результатам лечения.

Таким образом, показатели плотности капиллярного русла и пространственной ориентировки капилляров можно использовать в качестве критериев эффективности нереконструктивных операций по поводу некомпенсированной артериальной ишемии нижних конечностей. Улучшение кровообращения при этом связано с увеличением плотности капиллярного русла, перестройкой его в сторону структур с преимущественной ориентацией, вазодилатацией и снижением общего периферического сопротивления. Достоверные изменения появляются к концу 2-й недели послеоперационного периода, а достигают максимальных значений не

ранее 1 месяца после операции. Наиболее эффективным методом непрямого реваскуляризации является сочетание методик реваскуляризирующей остеотомии и туннелирования мышц голени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абалмасов К. Г., Бузиашвили Ю. И., Морозов К. Г. Хирургическое лечение больных с хронической ишемией нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2003. – № 3 (приложение). – С. 1–3.
2. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. Руководство. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
3. Бельков Ю. А., Кыштымов С. А., Богданова М. Г., Дудник А. В. Реваскуляризирующая остеотомия в комплексном хирургическом лечении хронической критической ишемии нижних конечностей // *Хирургия*. – 2004. – № 9. – С. 14–16.
4. Бенсман В. М. Облегченные способы статистического анализа в клинической медицине. – Краснодар, 2002.
5. Зусманович Ф. Н. Остеотомия — альтернатива ампутации конечности при ее ишемии // *Хирургия*. – 1992. – № 1. – С. 93–94.
6. Ишенин Ю. М., Валеев Р. А., Фахрутдинов Р. Н. Способ хирургического лечения критической ишемии конечностей // *Сингапурская хирургия*. – 2001. – № 4 (8). – С. 32–34.
7. Самодай В. Г., Мартеньянов С. В., Есипенко В. В. и др. Возможности нестандартной хирургии критической ишемии нижних конечностей при окклюзирующих поражениях инфраингвинальных артерий // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2003. – № 3 (приложение). – С. 269–270.
8. Фокин А. А., Балтрушевич О. А., Демяник Д. В., Григорьева Ю. Ф. Методы паллиативных вмешательств у больных с синдромом диабетической стопы // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2003. – № 3 (приложение). – С. 328–329.
9. Luher M. Critical limb ischemia in diabetes // *VASA*. – 2001. – Suppl. 58. – P. 21–27.

Поступила 18.09.2009

**Л. В. КОРОКИНА¹, И. М. КОЛЕСНИК¹, М. В. ПОКРОВСКИЙ¹, М. В. КОРОКИН²,
А. С. БЕЛОУС¹, Е. Б. АРТЮШКОВА², Т. Г. ПОКРОВСКАЯ², О. С. ГУДЫРЕВ²,
А. Е. КОРОЛЕВ¹, Л. А. ПАВЛОВА³, О. О. НОВИКОВ⁴**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ L-NAME ИНДУЦИРОВАННОГО ДЕФИЦИТА ОКСИДА АЗОТА РЕКОМБИНАНТНЫМ ЭРИТРОПОЭТИНОМ

¹Кафедра фармакологии Курского государственного медицинского университета,
Россия, 305000, г. Курск, ул. К. Маркса, 3;

²НИИ экологической медицины Курского государственного медицинского университета,
Россия, 305000, г. Курск, ул. К. Маркса, 3;

³кафедра патологии медицинского факультета Белгородского государственного университета,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85;

⁴кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии Белгородского государственного университета,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: Mkorokin@mail.ru

Проведено изучение возможности коррекции L-NAME индуцированной эндотелиальной дисфункции с помощью подкожного введения препарата «эпокрин» (эритропоэтин альфа; ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых препаратов» Федерального медико-биологического агентства г. Санкт-Петербурга). Показано, что подкожное введение эритропоэтина в дозе 50 МЕ/кг на первые, третьи и пятые сутки от начала эксперимента уменьшало проявления экспериментальной NO-дефицитной эндотелиальной дисфункции, вызванной внутрибрюшинным введением N-нитро-L-аргинин метилового эфира (L-NAME) и улучшало показатели эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на внутривенное введение ацетилхолина, снижался коэффициент эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, эритропоэтин, эпокрин.