

УДК 615.356 – 03: (616.718 – 089 : 616.13 – 004. 6

## ПАНТЕНОЛ КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕПЕРФУЗИОННО-РЕОКСИГЕНАЦИОННОГО СИНДРОМА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*Н.Н. Иоскевич, А.Г. Мойсеенок, В.В. Зинчук*

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В работе рассматриваются возможные способы медикаментозного лечения и предупреждения осложнений реперфузионно-реоксигенационного синдрома у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей, перенесших реконструктивные операции на артериальном бедренно-подколенно-берцовом сегменте. Показана эффективность комплексной терапии синдрома по показателям кислородтранспортной функции крови с включением в нее инъекционного препарата пантенола (Jenapharm, ФРГ). Подчеркивается зависимость между эффективностью медикаментозной коррекции синдрома постшемической реперфузии-реоксигенации и стадией исходной ишемии нижних конечностей.*

**Ключевые слова:** реперфузионно-реоксигенационный синдром, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей, реконструктивные операции на артериях бедренно-подколенно-берцового сегмента.

*The article considers the possible methods of medical treatment and prevention of the reperfusion and reoxygenation syndrome complications in patients with lower extremity obliterating atherosclerosis who underwent reconstructive operations on the arterial femoral-popliteal-tibial segment. The efficacy of complex therapy of this syndrome according to the indices of blood oxygen transport function with inclusion of Pantenol injections into it has been shown (Jenapharm, FRG). The correlation between medical correction of the postischemic reperfusion-reoxygenation syndrome and the initial stage of the lower extremity ischemic disease has been emphasized.*

**Key words:** reperfusion and reoxygenation syndrome, extremity obliterating atherosclerosis, reconstructive operations on the arterial femoral-popliteal-tibial segment.

Многочисленные исследования последних лет в области хирургии, клинической биохимии и патофизиологии показывают, что полноценное включение в кровоток ишемизированных органов сопровождается развитием в них сложного комплекса патофизиологических, биохимических и морфологических изменений [3, 10]. Для лучшего понимания механизмов развития, поиска патогенетических способов лечения и профилактики целесообразно именовать их термином «реперфузионно-реоксигенационный синдром – РРС». Он включает недостаточность капиллярной перфузии вследствие частичной лейкоцитарной окклюзии венозного сегмента микроциркуляторного русла (*no-reflow феномен*); адгезию лейкоцитов к эндотелию капилляров, образование реактивных метаболитов кислорода и выход мощных медиаторов (лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов и др.) с последующим увеличением капиллярной проницаемости из-за потери эндотелиальной целостности; внутритканевую отек и повреждение миоцитов (*no-reflow paradox*) [6, 9].

Выяснение механизмов развития РРС в реконструктивной хирургии хронических атеросклеротических окклюзий бедренно-подколенно-берцового сегмента невозможно без тщательного изучения одной из главных функций организма – кислородтранспортной (КТФК), обеспечивающей ткани кислородом. В настоящее время общепризнанно, что ишемический синдром, являющийся основным

симптомокомплексом облитерирующего атеросклероза (ОА) артерий нижних конечностей, сопровождается уменьшением притока артериальной крови к ее дистальным отделам [1]. Вместе с тем, оценке роли нарушений системы транспорта кислорода в патогенезе ишемического синдрома и РРС у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей посвящены единичные работы, указывающие на расстройство КТФК. Оно касается как системного, так и регионарного кровотока, и затрагивает все ее показатели [1, 8]. Расстройство обеспечения кислородом находится в прямой зависимости от характера течения трофических процессов в ишемизированных тканях. В сегментах нижних конечностей с транскутанным напряжением кислорода менее 10 мм рт. ст. ишемические изменения становятся необратимыми [11].

Ряд авторов полагают, что успешное выполнение реконструктивных операций на артериях бедренно-подколенно-берцового сегмента сопровождается улучшением снабжения тканей ишемизированной нижней конечности кислородом уже на 1 сут. послеоперационного периода [9, 11]. В частности, выявлено уменьшение парциального напряжения кислорода ( $pO_2$ ) в отекающей от нижней конечности крови у лиц со 2-й стадией хронического нарушения артериального кровообращения (ХНАК), по сравнению с исходным уровнем на 3 сут. с момента выполнения хирургического вме-

шательства на 9,2%, а на 14-е – на 8,5%. [6]. Вместе с тем, в литературе приводятся сведения и о том, что восстановление артериального кровотока по артериям нижних конечностей не сопровождается нормализацией КТФК в раннем послеоперационном периоде [10].

Учитывая непосредственное влияние РРС на исходы артериальных реконструкций, в настоящее время ведущей проблемой восстановительной хирургии магистральных артериальных сосудов нижних конечностей является разработка современной медицинской технологии его лечения и профилактики. Исходя из вышеизложенного, представляет практический интерес изучение возможного использования в лечении и профилактике РРС препаратов пантотеновой кислоты, в частности, пантенола, эффективного предшественника кофермента А – кофактора многочисленных энергопродуцирующих реакций, основываясь на данных литературы о его широком терапевтическом действии, прежде всего, мембранопротекторном и антиоксидантном [2].

Целью настоящей работы явилась разработка способа комплексной фармакологической защиты тканей нижних конечностей, перенесших ишемию-реперфузию при хирургической коррекции атеросклеротических поражений артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента на основе использования ксенобиотического производного пантотеновой кислоты – D-пантенола.

#### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в двух группах больных, у которых выполнялся однотипный вариант хирургического вмешательства – общебедренно-подколенно или берцовое шунтирование реверсированной аутовеной под перидуральной анестезией. Обследованные пациенты давали согласие на процедуру забора крови в соответствии с правилами этической комиссии Гродненского медицинского университета. Первую группу составили 94 больных, в том числе 45 пациентов с ХНАК в нижних конечностях 2-й б стадии (по Fontaine-А.В. Покровскому) и 49 пациентов с ХНАК 3-й стадии. Пациентам первой группы назначалась традиционная послеоперационная терапия, включающая антибиотик из группы аминогликозидов (гентамицин), сосудорасширяющий препарат (из группы теофилина и никотиновой кислоты – ксантинола никотинат), а также трентал, обладающий дезагрегантным действием.

Во вторую группу вошло 42 пациента, из которых 16 человек имели ХНАК в нижней конечности 2-й б стадии и 26 человек – 3-й стадии. В послеоперационном периоде пациентам второй группы дополнительно за 30 мин – 1 ч до операции вводился внутримышечно «D-пантенол» (Jenapharm, ФРГ) в разовой дозе 0,5-1 г одновременно с премедикацией (атропина сульфат 0,1% – 1,0 в сочета-

нии с промедолом 1% – 1,0). Во время операции пантенол инфузировавался болюсно в дистальное сосудистое русло в дозе 1 г в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида. После операции препарат назначался в разовой дозе 1 г на 1-5-е сут. внутривенно капельно, а на 6-10-е сут. внутримышечно. Контрольную группу составили 34 практически здоровых лиц.

Течение РРС и клиническая эффективность действия пантенола в его лечении и профилактике оценивалась по показателям КТФК. Для исследования забиралась кровь из подкожной вены тыла ишемизированной нижней конечности до операции, на 6-е и 11-е сут. раннего послеоперационного периода. Анализ параметров КТФК производился на микрогазоанализаторе ABL-330 «Radiometer»: находили величину парциального напряжения кислорода –  $pO_2$ , углекислого газа –  $pCO_2$ , насыщение гемоглобина кислородом –  $S_vO_2$ . Средство гемоглобина к кислороду (СГК) определяли по показателю  $r50$  (парциальное напряжение  $pO_2$  крови, соответствующее 50% насыщению ее кислородом) методом «смешивания» в модификации [7]. Обработка полученных данных проводилась по общепринятым критериям вариационной статистики с использованием программ EXEL и STATISTIC.

#### Результаты и обсуждение

Анализ показателей КТФК у больных ОА с поражением артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента свидетельствовал о развитии при атеросклеротическом поражении магистральных артерий нижних конечностей ее многокомпонентного нарушения. Прежде всего, прогрессирование ХНАК в нижних конечностях сопровождается постепенным повышением в оттекающей от них венозной крови величин  $pO_2$ ,  $pCO_2$ ,  $SO_2$ . Анализируя полученные данные, следует учесть зависимость насыщения венозной крови кислородом от скорости регионарного кровотока. Инструментальные методы обследования наблюдавшихся нами пациентов (ангиография, реовазография) подтверждали снижение у них объемной скорости кровотока как по магистральным артериям, так и по капиллярам. Следовательно, полученные результаты указывают на развитие у больных с хронической артериальной недостаточностью (ХАН) нижних конечностей вследствие ОА циркуляторной гипоксии. Вместе с тем, для циркуляторной гипоксии в чистом виде характерно не повышение, а снижение  $p_vO_2$  [4]. Наличие на фоне циркуляторной гипоксии венозной гипероксии свидетельствует о том, что у данных больных величина  $pO_2$  в крови, оттекающей от ишемизированной нижней конечности, не отражает реальную степень оксигенации ее тканей, т.е. степени потребления  $O_2$  тканями из оксигемоглобина. Такой, на первый взгляд, парадокс находит объяснение в существовании при ОА, в том числе и нижних конечностей, целого ряда причин.

Они включают как микроциркуляторные, так и метаболические нарушения. Многочисленные исследования указывают на уменьшение у лиц, страдающих ОА, существенного числа функционирующих капилляров, значительное снижение проницаемости капилляров для  $O_2$  и питательных веществ, образование своеобразного периферического тканевого шунта [1, 10]. Периферическое шунтирование влияет на степень деоксигенации крови непосредственно (сброс артериальной крови в вену) и опосредованно, через изменение скорости тканевого кровотока и уменьшение числа функционирующих капилляров [4].

Таким образом, параметры венозной гипероксии могут служить одним из критериев оценки адекватности функционирования микроциркуляторного русла в ишемизированной конечности у больных с атеросклеротическими окклюзиями в бедренно-подколенно-берцовом сегменте. Одновременно найдено уменьшение утилизации  $O_2$  тканями, испытывающими длительную ишемию, что подтверждается снижением содержания в венозной крови ишемизированной, по сравнению с контролем, величины  $pCO_2$  ( $p < 0,01$ ). Последняя является конечным показателем большинства окислительных процессов, протекающих с участием кислорода.

Восстановление магистрального артериального кровообращения в нижних конечностях у больных ОА первой группы, получавших традиционную послеоперационную терапию, не сопровождается быстрой нормализацией КТФК. Так, в течение первых 6 дней раннего послеоперационного периода во всех группах прооперированных больных сохраняется достоверное повышение в оттекающей от нижней конечности венозной крови  $pO_2$ , по сравнению с дооперационным уровнем. Степень возрастания  $p_vO_2$  находится в прямо пропорциональной зависимости от исходной стадии ХНАК в нижних конечностях. Например, относительно дооперационного уровня у лиц, оперированных с исходной 2-й б стадией ХНАК,  $p_vO_2$  увеличивается на 112,0 %, с 3-й – на 119,1%. Повышение  $pO_2$  в венозной крови реперфузируемо-реоксигенированной нижней конечности, очевидно, свидетельствует о неспособности включенных в кровоток тканей, прежде всего мышц, утилизировать в течение раннего послеоперационного периода возросший поток кислорода. Начиная с 6 сут. с момента выполнения операции, наблюдается снижение  $p_vO_2$ . Однако к моменту выписки больных на амбулаторное лечение (11 сут) на фоне их стандартного послеоперационного лечения  $p_vO_2$  остается выше дооперационных величин ( $p < 0,01$ ), но ниже значений, характерных для 6-го дня послеоперационного периода. Показатель  $S_vO_2$  в реоксигенированной нижней конечности прогрессивно снижается, по сравнению с дооперационными данными, по мере увеличения сроков послеоперационного наблюдения.

Вместе с тем, на 11-е сут. с момента выполнения артериальной реконструкции  $S_vO_2$  превышает значения у контрольных лиц на 103,7% при исходной 2-й б стадии ХНАК в конечности, на 106,8% при 3-й стадии ХНАК. Динамика величины  $S_vO_2$  в перенесшей ишемию нижней конечности говорит о том, что, несмотря на ограничения, реперфузируемо-реоксигенируемые ткани способны усваивать определенную часть кислорода. О некотором улучшении использования кислорода реперфузируемыми тканями нижних конечностей свидетельствует и увеличение  $p_vCO_2$  в оттекающей от нее венозной крови. Например, у лиц, оперированных по поводу 2-й б стадии ХНАК, на 6-е сут. послеоперационного наблюдения,  $p_vCO_2$  увеличивается, по сравнению с исходным уровнем, на 105,9%, 3-й – на 104,1%. На 11-е сут. раннего послеоперационного периода величина  $p_vCO_2$  возрастает на 106,9% и 106%, соответственно. СГК после восстановления артериального кровообращения в нижней конечности снижается в течение всего раннего послеоперационного периода. Однако достоверной нормализации СГК на 11-е сут. после операционного наблюдения не происходит.

У лиц 2 группы, получавших в послеоперационном периоде пантенол по вышеуказанной схеме, отмечалось статистически достоверное улучшение КТФК в реперфузируемо-реоксигенированной нижней конечности. Вместе с тем, характер положительных сдвигов кислородного статуса у обследованных больных находился в обратной зависимости от стадии исходной ишемии конечности. Так, уровень  $PvO_2$  на 6-е сут. после хирургического вмешательства у лиц с ХНАК в нижней конечности 3-й стадии соответствовал значениям дооперационного уровня ( $p > 0,5$ ). На 11-е сут он достоверно уменьшался ( $p < 0,01$ ), оставаясь выше показателей контрольной группы ( $p < 0,01$ ). У больных с исходной 2-й б стадией ХНАК в нижней конечности показатель  $PvO_2$  на 6-е сут. с момента выполнения операции достоверно снизился относительно дооперационного уровня. На 11-е сут величина  $PvO_2$  уменьшилась до значений, полученных у здоровых лиц ( $p > 0,05$ ). Аналогичные положительные сдвиги в состоянии КТФК в реперфузируемо-реоксигенированных тканях нижних конечностей наблюдались и при изучении характера изменений величин  $p_vCO_2$ ,  $Pv_{50}$ ,  $SvO_2$ .

Включение пантенола в комплексное лечение и профилактику осложнений РРС улучшило его клиническое течение. В первую очередь это отразилось на развитии отека в прооперированной нижней конечности. Так, у лиц, перенесших шунтирующую артериальную реконструкцию в связи со 2-й б стадией ХНАК в нижних конечностях на протяжении всего раннего послеоперационного периода отек нижней конечности не наблюдался. У больных с исходной 3-й стадией ХНАК интенсивность отека, по сравнению с группой пациентов,

не получавших пантенол, значительно уменьшается. На 6-е сут. с момента выполнения операции отек у них определялся только на стопе. Разница в диаметрах стоп прооперированной и контрлатеральной конечности в этот период обследования пациентов составила  $0,68 \pm 0,10$  см, против  $2,45 \pm 0,51$  см у лиц, не получавших пантенол. К 11-м сут послеоперационного периода отек стопы полностью купировался.

Использование пантенола привело и к значительному улучшению показателей функционально-диагностических проб, характеризующих периферическое кровообращение. Так, основной показатель интегральной реовазограммы нижних конечностей у больных со 2-й б стадией ХАН нижних конечностей, не получавших пантенол на 11-е сут. послеоперационного периода равнялся  $0,898 \pm 0,050$ , с 3-й стадией –  $0,801 \pm 0,040$ , против  $0,990 \pm 0,036$  у практически здоровых лиц ( $p < 0,01$ ). При включении пантенола в комплексное лечение и профилактику осложнений РРС синдрома реографический систолический индекс увеличился у больных со 2-й б стадией ХАН нижних конечностей до  $0,988 \pm 0,031$ , а с 3-й стадией – до  $0,889 \pm 0,041$  ( $p < 0,01$ ), т.е. у пациентов с исходной 2-й б стадией ХНАК в нижних конечностях показатели РВГ к 11-м сут. послеоперационного периода соответствуют данным практически здоровых лиц. При исходной 3-й стадии ХАН нижних конечностей показатели РВГ также существенно улучшаются и достоверно отличаются от соответствующих значений в группе лиц, не получавших пантенол ( $p < 0,01$ ).

Приоритетность достигнутого эффекта лечения РРС путем дополнительного назначения пантенола подтверждена государственной экспертизой [5].

### Выводы

1. Хроническое нарушение артериального кровообращения в нижних конечностях вследствие облитерирующего атеросклероза артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента сопровождается нарушением кислородтранспортной функции крови.

2. Успешное выполнение реконструктивных операций на артериях бедренно-подколенно-берцового сегмента не сопровождается нормализацией кислородтранспортной функции крови во включен-

ных в кровотоки нижних конечностях.

3. Использование в комплексном лечении и профилактике осложнений реперфузионно-реоксигенационного синдрома нижних конечностей препарата пантотеновой кислоты – D-пантенола (Иенафарм, ФРГ) оказывает благоприятное влияние на КТФК во включенной в кровоток нижней конечности и улучшает клиническое течение раннего послеоперационного периода. Выраженность эффекта проводимого комплексного лечения зависит от стадии исходной ишемии конечности.

### Литература

1. Гемореологические расстройства у больных с критической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза / В.С. Иванов [и др.] // Трансфузиология и хирургическая гематология. – 2001 – №3. – С. 55-58.
2. Копелевич, В.М. Некоторые итоги и перспективы применения кофермента А и его биопредшественников / В.М. Копелевич, В.И. Гунар // Пантенол и другие производные пантотеновой кислоты: биохимия, фармакология и медицинское применение: Материалы международного симпозиума / ГрГМУ; редкол.: А.Г. Мойсеенок [и др.]. – Гродно, 1998. – С. 111-114.
3. Реперфузионно-реоксигенационный синдром при ишемии нижних конечностей (обзор) / Н.Н. Иоскевич [и др.] // Весці НАН Беларусі; серыя медыка-біялагічных навук (News of biomedical science). – 2003. – №1. – С. 113-121.
4. Рябов, Г.А. Синдромы критических состояний / Г.А. Рябов. – М.: Мед., 1994. – 368 с.
5. Способ профилактики и лечения реперфузионно-реоксигенационного синдрома мышц нижних конечностей при операциях: пат. Респ. Беларусь, 5439 С1 ВУ, МПК А 61 К 31/197 / А.Г. Моисеенок, Н.И. Батвинков, Н.Н. Иоскевич, Д.В. Черный; заявитель ГрГМУ – № 19990328 А; заявл. 06.04.1999; опубл. 30.09.2003 // Афіцыйны бюлетэнь / Нац. цэнтр інтэл. уласнасці. – 2003. – № 3, часть 1. – С. 103.
6. Blaisdell, F.W. The pathophysiology of skeletal muscle and the reperfusion syndrome: a review / F.W. Blaisdell // Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol.10, N6. – P. 620-630.
7. Mixing technique for study of oxygen-hemoglobin equilibrium: a critical evaluation / P. Scheid [et al.] // J Appl Physiol. – 1978. – Vol.45, N5. – P. 818-822.
8. Revascularization of limb blood supply by arterialization of vein in extensive arterial obliteratory ischemia // Zhongguo Xiu Fu Chong [et al.] – 2002. – Vol.16, N6. – P. 376-378.
9. Role of lipid mediators in the pathogenesis of skeletal muscle infarction and edema during reperfusion after ischaemia / S. Homer-Vanniasinkam [et al.] // Br. J. Surg. – 1994. – Vol.84, N1. – P. 1500-1503.
10. The no-reflow phenomenon: its incidence and clinical characteristics in a series of cases / E. Vallejo [et al.] // Arch. Inst. Cardiol. Mex. – 1998. – Vol.68, N3. – P. 247-252.
11. Transgenic mice with increased copper/zinc – superoxide dismutase activity are resistant to leukostasis and capillary no-reflow after gut ischemia / reperfusion / Y. Horie, R. Wolf [et al.] // Circ. Res. – 1998. – Vol.83, N7. – P. 691-696.

Поступила 18.11.08