

© В.В. Русин, 2014

УДК 616.13-004.6-005.4-036.12/.81-031.38:616.15-005.3]-089.86

В.В. РУСИН

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра хірургічних хвороб, Ужгород***ПОРУШЕННЯ ГОМЕОСТАЗУ ТА ВПЛИВ ОПЕРАЦІЙНОЇ ТРАВМИ НА ПЕРЕБІГ АТЕРОСКЛЕРОЗУ Й УТВОРЕННЯ НЕОІНТИМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ КРИТИЧНУ ІШЕМІЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК**

Обстежено 478 хворих у Закарпатській обласній клінічній лікарні імені Андрія Новака на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок і проведений аналіз показників гомеостазу – рівень гемоглобіну, величина гематокрита, показників коагулограми, підрахунку кількості тромбоцитів. Діагностика розвитку стенозу стегново-підколінного шунта була вивчена у 90 (17,31 %) хворих. Встановлено, що у 92,67 % обстежених хворих спостерігається гемоконцентрація крові, системне запалення із збільшенням лейкоцитозу та фібрину, зсув гомеостазу в бік гіперкоагуляції із зниженням активності антитромбіна III і толерантності плазми до гепарину. Встановлено, що гемодинамічно значимим критерієм будь-якого стенозу, а також зони реконструкції є відношення пікової систолічної об'ємної швидкості (ПСОШ) в найбільш вузькому сегменті до ПСОШ на незмінній артерії більше 2,0.

**Ключові слова:** гомеостаз, атеросклероз, операційна травма, неоінтима, пікова систолічна об'ємна швидкість

**Вступ.** На думку різних авторів реакція гіперплазії неоінтими тотожна первинній атеросклеротичній бляшці на ранній стадії її розвитку [1, 5]. В клінічній практиці рестеноз формується впродовж перших двох років. У цей період морфологічно він представляє собою гладку поверхню з вираженим фіброзом, скопиченням гладком'язових клітин і екстрацелюлярного матрикса. Пізніше в цих зонах з'являються скопичення ліпідів, елементи кальція, мілкі тромби, які розташовуються на поверхні рестенозу. На думку деяких дослідників, ендотелій, що з'являється в результаті міграції гладком'язових клітин, найбільше піддається акумуляції ліпідів [7, 8, 10]. Деякі автори стверджують, що проліферативна активність субендотеліальних клітин і підвищений синтез ними компонентів екстрацелюлярного матрикса поєднують інтимальну гіперплазію і механізми розвитку атеросклеротичного процесу в зоні реконструкції судини.

Дані літератури свідчать, що розвиток інтимальної гіперплазії анастомозів обумовлений відповіддю гладком'язових клітин на розтягування судинної стінки і гідродинамічним ударом пульсової хвилі, причому за даними деяких авторів регрес інтимальної гіперплазії може відбуватись при покращенні дистальних шляхів відтоку внаслідок зниження розтягування судинної стінки і зменшення проліферативної активності гладком'язових клітин.

Ступінь ослаблення пульсу важко визначити пальпаторно, а систолічний шум над реконструйованою судиною може бути відразу після операції. Незначне погіршення кровопостачання в кінцівки у віддаленому післяопераційному періоді не викликає у пацієнта небезпеки. Все це ускладнює своєчасну діагностику реоклюзії і стенозу, що розвивається [2, 9].

Окрім впливу хірургічної операції сприяти розвитку гіперплазії неоінтими і прогресуванню ате-

росклерозу в імплантованих протезах і ділянці анастомозів можуть і зміни гомеостазу хворого.

**Мета дослідження.** Вивчити окремі зміни гомеостазу у хворих на критичну хронічну ішемію нижніх кінцівок та її вплив на перебіг атеросклерозу та утворення неоінтими з розпрацюванням ультразвукових критеріїв діагностики гемодинамічно значимого стенозу та реконструкції.

**Матеріали та методи.** Для вивчення порушень гомеостазу у хворих облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок нами був проведений аналіз показників гомеостазу – рівень гемоглобіну, величина гематокрита, показників коагулограми, підрахунок кількості тромбоцитів.

Всі загальноклінічні, біохімічні і гомеостадіологічні обстеження проводили в клініко-біохімічному відділенні Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А.Новака. Загалом обстежено 478 хворих з хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок.

Діагностика розвитку стенозу стегново-підколінного шунта була вивчена у 90 (17,31 %) хворих. Гемодинамічно значимий стеноз, обумовлює порушення перфузії тканин. Перевагами УЗ-сканування є можливість виконання повторних досліджень, візуалізація шунта по всій довжині в декількох площинах, обстеження оточуючих тканин на наявність утворень, які стискають шунт (гематома, лімфома), перекручування шунта, визначення прохідності судин, притоку і відтоку.

Нами виявлено, що при стенозі менше 20 % прискорення кровоплину відсутнє, стеноз 20-49 % проявляється збільшенням швидкості кровоплину, більше ніж на 30 %. При звуженні просвіту на 50-75 % пікова систолічна об'ємна швидкість (ПСОШ) зростала більше ніж на 100 % (табл. 1).

Таблиця 1

Гемодинамічно значимі критерії стенозу (відношення ПСОШ у найбільш вузькому сегменті до ПСОШ на незмінній артерії >2,0)

%	Пікова систолічна швидкість (м/с)	Співвідношення швидкостей
Норма	<1,5	<1,5:1
0-49	1,5-2,0	1,5-2:1
50-75	2,0-4,0	2-4:1
>75	>	>4:1
Оклюдія	-	-

Поруч із абсолютною величиною пікової систолічної об'ємної швидкості кровоплину важливим критерієм діагностики гемодинамічної значимості стенозу є відношення ПСОШ в найбільш вузькому сегменті до ПСОШ на незмінній ділянці артерії, що перевищує 2,0.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Середній рівень гемоглобіну хворих при поступленні в стаціонар складав  $130,11 \pm 2,18$  г/л (від 82 до 188 г/л), при цьому, у 74 хворих (15,48 % 85-

210) рівень гемоглобіну перевищував 150 г/л, а у 40 (8,36 %) хворих він був менше 100 г/л. Відповідно до змін показників гемоглобіну змінювався і показник гематокриту: середнє значення становило  $0,45 \pm 0,006$ . Збільшення показників гематокриту вище норми при поступленні хворого в клініку отримано у 182 (38,07 %), що вказувало на розвиток ішемії нижньої кінцівки.

Зміни в загальних показниках аналізів крові у хворих наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Показники загального аналізу крові у хворих із атеросклерозом аорти і артерій нижніх кінцівок n=478 (x±m)

Показник	Середнє значення	Межі коливань
Гемоглобін (г/л)	$130,11 \pm 2,18$	82-138
Лейкоцитоз ( $\times 10^9$ /л)	$8,2 \pm 0,3$	3-14
Еозинофіли (%)	$1,7 \pm 0,3$	0-7
Паличкоядерні (%)	$8,3 \pm 1,1$	2-47
Сегментоядерні (%)	$66,8 \pm 1,6$	28-88
Лімфоцити (%)	$17,5 \pm 1,1$	4-35
Моноцити (%)	$5,5 \pm 0,4$	1-11
Гематокрит	$0,45 \pm 0,006$	0,38-0,48
РОЕ (мм/час)	$44,7 \pm 2,5$	3-72
Тромбоцити ( $\times 10^9$ /л)	$180,5 \pm 40,5$	85-210

Лейкоцитоз коливається від 5 до  $15 \times 10^9$ /л (в середньому  $8,2 \pm 0,3 \times 10^9$ /л). У 110 (23,01 %) хворих кількість лейкоцитів перевищувала  $10 \times 10^9$ /л. Відповідно до показників лейкоцитозу отримані зміни в лейкоцитарній формулі, розвиток еозинофілії, зсув лейкоцитарної формули вліво. Такі зміни в показниках загального аналізу крові є типовими для розвитку синдрому системної запальної відповіді, який був яскраво вираженим у хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок.

Біохімічні обстеження крові не виявили суттєвих змін у більшості пацієнтів (табл. 3).

При оцінці даних, наведених в таблиці, можна стверджувати, що у більшості хворих показники білірубіна були в межах норми, і тільки у 26 хворих – вище 20 мкмоль/л, що свідчить про прояв помірних явищ печінкової недостатності, яка обумовлена критичною ішемією кінцівок або помірними проявами хронічного гепатиту внаслідок зловживання алкоголем.

У більшості (395) хворих (88,63 %) відзначалось зниження показників загального білка, що пов'язано

також із порушенням обмінних процесів у печінці, внаслідок ішемічних уражень нижніх кінцівок, що вимагало корекцію під час операції або в післяопераційному періоді.

Хоча всього лише у 86 (18,0 %) хворих відзначали наявність цукрового діабету, тим не менше, у 25 хворих (5,83 %) виявлено підвищення цукру, що було визначено (після проведення проб) як цукровий діабет II типу вперше виявлений. Це погіршувало перебіг атеросклерозу, посилювало прояви ангіопатії і погіршувало загоєння ран після операції, потребувало корекції цукру крові до операції, під час операції, в ранньому і віддаленому післяопераційному періоді.

У 48 хворих (10,04 %) при поступленні відмічено підвищення рівня креатиніну, що було обумовлено хронічною нирковою недостатністю, внаслідок критичної ішемії кінцівки або ураження нирок при АГ. Ці ускладнення обтяжували перебіг атероматоза аорти і артерій нижніх кінцівок і потребували корекції в до-, операційному і післяопераційному періодах.

Показники біохімічних аналізів крові і коагулограми у хворих із атеросклерозом аорти і артерій нижніх кінцівок ( $x \pm m$ )  $n=478$

Показник	Середнє значення	Межі коливань
Білірубін (мкмоль/л)	9,6 $\pm$ 0,5	4,6-28,2
Загальний білок (г/л)	67,5 $\pm$ 1,1	48,0-79,8
Глюкоза (ммоль/л)	5,41 $\pm$ 0,21	3,38-19,5
Креатинін (мкмоль/л)	0,096 $\pm$ 0,002	0,047-0,172
АсАТ (Од/л)	53,8 $\pm$ 11,3	24-135
АлАТ (Од/л)	60,9 $\pm$ 7,1	41-151
Час згортання по Лі-Уайту (хв)	7 хв $\pm$ 1 хв 27 сек	5 хв 12 сек – 8 хв 30 сек
Протромбіновий час (сек)	18,4 $\pm$ 0,69	2-33
Протромбіновий індекс (%)	96 $\pm$ 9	89-107
Загальний фібриноген (г/л)	6,7 $\pm$ 0,39	2,22-12,88
Фібриноген Б (+)	Не виявлено (n=460) 1+(n=32); 2+(n=22); 3+(n=2); 4+(n=3)	
Активність антитромбіна III (%)	42 $\pm$ 2	39-65
Толерантність плазми до гепарину (хв)	4 хв 15 сек $\pm$ 16 сек	3 хв 10 сек – 4 хв 32 сек
Активність фібринази (сек)	112 $\pm$ 9	93-121

Характерною рисою біохімічних змін, які характеризують функцію печінки, було збільшення активності ферментів АсАТ і АлАТ, які виявлені у 59 хворих (12,34 %), що свідчить про пошкодження гепатоцитів і збільшення прохідності їх мембран. Про наявність печінкової дисфункції у цих хворих свідчить і зниження протромбінового індекса до 45-55 % у 35 хворих (7,32 %).

Про розвиток системного запалення, окрім збільшення лейкоцитозу, у 70 (14,64 %) хворих було збільшення вмісту фібриногену, який є важливим компонентом агрегації тромбоцитів, проліферації клітин, пошкодження ендотеліальних клітин, збільшення в'язкості крові. Всі ці складові мають значення у формуванні тромбів у стенозованих артеріях або в післяопераційному періоді.

При вивченні проби Лі-Уайта досліджувався показник, який характеризує дефіцит факторів як проконвертина і плазменого попередника тромбопластина (фактор XII), IX фактор (фактор Кристмас) і VIII (антигемофільний глобулін А) або надлишок антикоагулянтів, гепарина, антитромбінів. Час згортання крові в межах 5-11 хв вважався нормою.

Для обстеження II фази коагуляції визначали протромбіновий час і протромбіновий індекс, які у більшості наших хворих були на верхніх межах норми і тільки у 37 (7,74 %) хворих був вище 100 %.

Вивчаючи показник фібриногена В, можна відзначити, що він є показником запальної реакції. У 59 (12,34 %) хворих простежувалося підвищення рівня фібриногена В. В основному це були не виражені його прояви 1+ – 32 (6,69 %) хворих, 2+ – 22 (4,60 %) хворих, по 3+ і 4+ було всього лише

п'ять хворих, у яких була виражена запальна реакція в межах ішемізованої стопи, що потребувало інтенсивного лікування в передопераційному періоді.

Вивчення антикоагулянтної системи проводилось шляхом визначення активності антитромбіна III і толерантності плазми до гепарину. Зниження активності антитромбіна до 40-60 % вважалось ознакою гіперкоагуляції і лише у деяких хворих 28 (5,85 %) він був нижче 40 %.

При визначенні толерантності плазми до гепарину вважалось, що зниження цього показника менше трьох хвилин, свідчить про зниження антикоагуляційної активності. Такі зміни нами були виявлені у 216 (45,12 %) хворих.

Оцінка гомеостатичних властивостей кров'яного згустку проводилась за результатами обстеження активності фібринази (фактор XIII). Нормальною вважається величина від 50 до 100 сек, середня величина у наших хворих перевищує норму – 112 $\pm$ 9 сек, що свідчить про зниження фібрinolітичних властивостей плазми крові і збільшенні коагуляційних властивостей крові.

Таким чином, оцінюючи дані клінічного, біохімічного обстеження крові, даних коагулограми, можна сказати, що у більшості хворих (443 (93,26 %) хворих) були порушення, що свідчать про гомеооконцентрацію крові, наявності реакції системного запалення, зсувах гомеостазу у хворих із атероматозом аорти і артерій нижніх кінцівок у бік гіперкоагуляції, що потребує всесторонньої підготовки хворих до оперативного лікування і лікування в ранньому і віддаленому післяопераційному періодах.

В той же час явища гіперкоагуляції погіршують перебіг атеросклерозу аорти і нижніх кінцівок,

оскільки в місці стенозу більше 55-75 %, особливо при розпаді атеросклеротичної бляшки можливе тромбування стенозованого сегмента артерії, проявляється або різким погіршенням стану або переходом хвороби з II до III або IV стадії ішемії. У деяких хворих червоний тромб пізніше перетворюється в білий, що призводить до дегенеративних змін самої стінки, утворенню атеросклеротичної бляшки і зрощення просвіту артерії.

Стеноз або оклюзія, викликана гіперплазією неоінтими, яка приводить хворих до відповідної клінічної симптоматики – достатньо тривалий процес перебудови, компенсації і декомпенсації на всіх рівнях структурної організації судинної стінки протезу або реконструктивної артерії. Використання судинних протезів при виконанні шунтуючих операцій як в аорто-стегновому, так і, особливо, в стегново-підколінному сегментах має достатньо високий процент несприятливих результатів.

Це пов'язано з відсутністю вистилки із клітин ендотелія в середині синтетичного протезу, невідповідністю ригідності жорсткого протезу і з'єднаною з ним еластичною артерією. Результатом цього є розвиток гіперплазії неоінтими і, врешті-решт, стенозу. Особливо це проявляється на ділянках із низькою швидкістю кровоплину або вираженим атеросклеротичним ураженням, тобто при поганих шляхах відтоку (аорто-глибокостегнове шунтування, шунтово-підколінне шунтування в стенозовану стегнову артерію або анастомоз нижче суставної щілини з відтоком в одну великогомілкову артерію (84 (61,76 %) хворих при аорто-глибокостегновому шунтуванні і 49 (65,33 %) хворих при стегново-підколінному шунтуванні з прохідністю однієї б/б артерією, або прохідністю передньою і задньою б/б артерій до середньої третини гомілки).

Найбільш важливим у попередженні тромбозу реконструктивних судин є динамічне спостереження за хворими.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Венгер І.К. Системна запальна відповідь в розвитку репер фузійного пошкодження критично ішемізованих тканин нижніх кінцівок / І.К. Венгер, С.Я. Костів // Клінічна флебологія. — 2009. — №1(2). — С. 46—49.
2. Гудз І.М. Регіонарна корекція гемостазіологічних порушень у хворих, прооперованих з приводу хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок / І.М. Гудз, Ю.М. Диб'як, М.М. Фреїшин // Серце і судини. — 2006. — №4 (додаток). — С. 130—132.
3. Ковальчук Л.Я. Причини тромбозу ауто венозного шунта в післяопераційному періоді при реконструкції атеросклеротичної оклюзії стегново-підколінного сегменту / Л.Я. Ковальчук, С.Я. Костів, А.Р. Вайда [та ін.] // Вест. неотложной и восстановительной медицины. — 2010. — Т.11, №3. — С. 290—293.
4. Мирошниченко П.В. Периоперационная тромбпрофилактика в хирургии облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей / П.В. Мирошниченко, А.Б. Строило, Е.А. Волошук [и др.] // Вест. неотложной и восстановительной медицины. — 2010. — Т.11, №3. — С. 375—377.
5. Русин В.І. Хірургія дистальних відділів термінальної аорти: монографія / В.І. Русин, В.В. Корсак, С.М. Чобей [и др.]. — Ужгород: Карпати, 2012. — 488 с.
6. Штутін О.А. Інтраопераційне прогнозування тромботичних ускладнень після аутовенозних інфраінгвінальних шунтувань у хворих з критичною ішемією нижніх кінцівок / О.А. Штутін, В.М. Пшеничний, А.О. Іваненко [та ін.] // Практична медицина. — 2008. — №5. — С. 286—289.
7. Antithrombotic therapy in peripheral arterial disease: The Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy / P. Clagett, M. Sobel, M. Jackson [et al.] // Chest. — 2004. — Vol. 126. — P. 609—626.

Діагностика пізніх реоклюзій і стенозів після реконструктивних втручань базується, в основному, на скаргах хворих (повернення симптомів ішемії кінцівки), послаблення або відсутність пульсу в зоні реконструкції, поява шуму.

Для врахування стану зони анастомозу або реконструктивної артерії найбільш сприятливим в амбулаторних умовах є дуплексне сканування, яке поєднує візуалізацію судин із даними аналізу спектра доплерівського зсуву частот. Найбільш близьким є спосіб виявлення і визначення вираженості процесу стенозування, який запропонували К.А. Gager et al. (1985). Він полягає у пошуку стенозу УЗ-скануванням, виявленні ділянки стенозу за вимірами пікової систолічної швидкості кровоплину в перед- і постстенотичній ділянці, обчисленні відношення пікової систолічної швидкості кровоплину в постстенотичній ділянці до швидкості кровоплину в пристіночному і діагностували стеноз судини при співвідношенні, що перевищував 1.

Таким чином, застосування УЗ-сканування ділянки анастомозів, шунтів дозволяє давати в амбулаторних умовах чіткі покази по подальшій тактиці ведення хворих.

## Висновки.

1. У 92,67 % обстежених хворих на хронічну критичну ішемію нижніх кінцівок спостерігається гемоконцентрація крові, системне запалення із збільшенням лейкоцитозу та фібриногену, зсув гомеостазу в бік гіперкоагуляції із зниженням активності антитромбіна III і толерантності плазми до гепарину.

2. Гемодинамічно значимим критерієм будь-якого стенозу, а також зони реконструкції є відношення пікової систолічної об'ємної швидкості (ПСОШ) у найбільш вузькому сегменті до ПСОШ на не змінений артерії >2,0.

8. Bandyk D.F. Duplex ultrasound surveillance can be worthwhile after arterial intervention / D.F. Bandyk, J.P. Chauvapun // *Perspect. Vase. Surg. Endovasc. Ther.* — 2007. — Vol.19. — P. 354—359.
9. Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult / J. Genest, R. McPherson, S. Frohlich [et al.]; Canadian Cardiovascular Society // *Can. J. Cardiol.* — 2009. — Vol.25. — P. 567—579.
10. Chrysochou C. Epidemiology and natural history of atherosclerotic renovascular disease / C. Chrysochou, P.A. Kalra // *Prog. Cardiovasc. Dis.* — 2009. — Vol.52. — P. 184—195.
11. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial / P.P. Cacoub, D.L. Bhatt, P.G. Steg [et al.] // *Eur. Heart. J.* — 2009. — Vol. 30. — P. 192—201.

V.V. RUSYN

*Uzhhorod National University, Faculty of Medicine, Department of Surgical Diseases, Uzhhorod*

**BREAKING HOMEOSTASIS AND INFLUENCE SURGICAL TRAUMA ON THE COURSE OF ATHEROSCLEROSIS AND FORMATION NEOINTYMY IN PATIENTS WITH CHRONIC CRITICAL LIMB ISCHEMIA**

Examined 478 surgical clinic in them. And Novak patients with chronic critical limb ischemia and analysis of indicators of hemostasis – hemoglobin, hematocrit, coagulation parameters, platelet count. Diagnosis of stenosis, femoral hamstring graft was studied in 90 (17.31 %) patients. Found that in 92.67 % of the patients seen haemoconcentration blood, systemic inflammation with an increase in white blood cell count and fibrinogen, a shift toward homeostasis hypercoagulable with decreased activity of antithrombin III and plasma heparin tolerance.

Established that hemodynamically significant criterion of any stenosis, and areas of reconstruction is the ratio of peak systolic velocity in bulk the narrowest segment to peak systolic velocity in the volume is not changed arteries > 2.0.

**Key words:** hemostasis, atherosclerosis, surgical wound, neointima, peak systolic velocity surround

**Стаття надійшла до редакції: 14.03.2014 р.**