

А.Б. Горпинич, академик РАЕН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общей хирургии и анестезиологии медицинского института Орловского государственного университета.

В.А. Лазаренко, академик МАНЭБ, профессор, доктор медицинских наук, проректор по НИР Курского медицинского государственного университета.

Р.Н. Терещенко, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии и анестезиологии медицинского института Орловского государственного университета.

Е.В. Лазарев, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии ФПО Курского медицинского государственного университета.

Е.А. Бобровская, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии ФПО Курского медицинского государственного университета.

ПРИМЕНЕНИЕ СЕРОТОНИНА АДИПИНАТА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Целью исследования явилось изучение эффективности применения серотонина адипината у пациентов с критической ишемией нижних конечностей. В исследование включены 297 пациентов. Пациенты разделены на 6 групп соответственно нозологической форме и введению в курс лечения серотонина адипината. В качестве основного метода исследования использовалось транскутанное мониторирование кислорода. На фоне введения серотонина адипината показатели напряжения кислорода возросли в 3,2 - 11 раз, тогда как в контрольных группах значимого прироста не получено. Хорошие результаты в основных и контрольных группах получены в 68% и 21% соответственно.

Ключевые слова: серотонин адипинат, критическая ишемия нижних конечностей, синдром диабетической стопы, атеросклероз.

Проблеме критической ишемии нижних конечностей в последнее время уделяется особое внимание. Наиболее частыми причинами являются атеросклероз и сахарный диабет.

Частота развития тяжелой ишемии, по данным разных авторов, колеблется от 20% до 70%. Так, у больных с поражением артерий нижних конечностей на долю критической ишемии приходится 35%.

Частота ампутаций при критической ишемии, по данным ряда авторов, составляет 4 - 53%. Летальность после ампутации бедра составляет 11,2 - 47,8%. При отказе от ангиохирургической помо-

щи или ее невозможности 81% из критически ишемизированных конечностей переживает 1 месяц, 70% - 3 месяца и 54% - один год.

Исключительное медико-социальное значение, особенно в развитых странах, имеет проблема сахарного диабета и его осложнений.

Синдром диабетической стопы (СДС) развивается у больных СД в 70% случаев. Доля ампутаций, переводящих пациентов с СДС в категорию инвалидов, составляет 50 - 60%.

Несмотря на накопленный опыт по обследованию и методам лечения больных с атеросклеро-

тическим поражением и СДС, а также достаточно глубокие знания патогенеза развития данного осложнения, расчет на заживление трофических расстройств у данной группы пациентов по-прежнему остается сомнительным.

Наиболее сложными в лечении считаются ишемическая, встречающаяся в 5 - 10%, и нейроишемическая формы (30 - 40% случаев пациентов) СДС. По мнению И.В. Гурьевой и соавт., эффективность лечения нейроишемической формы СДС не превышает 30%.

Важным звеном патогенеза является снижение напряжения тканевого кислорода за счет повреждения клеточной стенки эритроцита со снижением участия в тканевом обмене и сопутствующим поражением *perivi vasorum*, что приводит к аутодесимпатизации вследствие нейропатии, с последующим возникновением вазоплегии.

Гладкая мускулатура сосудистой стенки (в особенности артериол и капилляров) играет важную роль в регуляции тканевого обмена на уровне микроциркуляции. Регуляция ритмичных сосудистых констрикций и дилатаций (вазомоция) осуществляется биологически активным веществом серотонином.

При ишемической и нейроишемической формах СДС выделение в кровь свободных радикалов и продуктов распада (тканевая гипоксия) повреждает и блокирует серотониновые рецепторы, приводя к состоянию относительной серотониновой недостаточности. Таким образом, происходит нарушение процессов вазомоции, и, как следствие, снижается передача кислорода из крови в ткани.

Для компенсации развивающейся гипоксии микрососуды расширяются, что приводит к перераспределению регионарного кровотока, застою крови в веноулярном отделе микроциркуляторного русла и повышению сосудистой проницаемости.

Консервативное лечение критической ишемии нижних конечностей далеко не всегда является эффективным, поэтому поиск новых препаратов и комплексных схем лечения, направленных на различные звенья патогенеза заболевания, является актуальной проблемой современной медицины.

Нами произведено комплексное обследование 149 пациентов с сахарным диабетом II типа, стадией декомпенсации, тяжёлым течением, имевших ишемическую и нейроишемическую формы СДС (I [59 человек] и II [90 человек] группы), а также 120 мужчин с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей в стадии критической ишемии (III [70 человек] и IV [50 человек] групп), проходивших лечение в отделениях сердечно-сосудистой, гнойной хирургии Курской областной клинической больницы и отделении сосудистой хирургии Курской городской больницы скорой медицинской помощи за 1999 - 2005 годы.

Проецируя опыт применения данного препарата в условиях курских лечебных учреждений, была набрана группа пациентов с ишемически де-

терминированным поражением нижних конечностей при СДС и атеросклерозе (V и VI группы) - 9 и 19 пациентов соответственно.

Все пациенты I, II и V групп соответствовали определению "синдрома диабетической стопы" Международного соглашения по диабетической стопе (1999) и соответствовали ишемической и нейроишемической формам поражения. Под ишемической формой понимались признаки нарушения кровообращения, верифицированные посредством клинического осмотра и/или диагностики состояния сосудистого русла. Под нейроишемией подразумевалось наличие симптомов и/или признаков нарушения функции периферических нервов у больных диабетом после исключения других причин и нарушения макро- и микрогемодинамики, подтверждённое данными клинического и/или инструментального исследования.

Пациенты III, IV и VI групп соответствовали критериям "критической ишемии нижней конечности" согласно Европейскому Консенсусу по критической ишемии (1992), который определяет ее как постоянную боль в покое, требующую обезболивания в течение 2 недель и более, с лодыжечным давлением, равным или меньшим 50 мм рт. ст., и/или пальцевым давлением, равным или меньшим 30 мм рт. ст.; или трофическая язва или гангрена пальцев или стопы с лодыжечным давлением, равным или меньшим 50 мм рт. ст., и/или пальцевым давлением равным или меньшим 30 мм.рт.ст., возникшую на фоне хронической артериальной недостаточности нижних конечностей.

Пациентам, включённым в исследование, реконструктивные сосудистые операции по различным причинам не проводились.

Средний возраст больных I, II, V групп составлял $64 \pm 2,4$ года. Большая часть пациентов находилась в возрасте старше 61 года (63,1%). Средняя продолжительность заболевания составляла $9,9 \pm 1,2$ года.

Пациенты III, IV и VI групп статистически достоверно не отличались. Средний возраст - $59,5 \pm 1,6$. Большая часть больных была представлена лицами пожилого (45%) и среднего (40,8%) возрастов, причем к трудоспособному возрасту (от 32 до 60 лет) относилось 49,2%.

Средняя длительность заболевания составляла $6,5 \pm 0,9$ года.

Чаще всего (69%) наличие трофических расстройств пациенты связывали с травмой, реже (31%) заболевание прогрессировало постепенно. Наиболее частыми сопутствующими патологиями являлись ИБС (52,5% в основной и 53,3% в контрольной группах), ретинопатия (в 32,3% в основной и 30% в контрольной группах) и нефропатия (у 27,1% пациентов основной и 38,9% больных контрольной групп).

Пациенты были разделены на шесть статистически однородных групп: основную с СДС (I) и контрольную с СДС (II), пациенты с СДС, лечивши-

еся в отделении сосудистой хирургии Орловской областной клинической больницы (V), основная и контрольная группы с атеросклеротическим поражением нижних конечностей (III и IV группы соответственно) и пациенты с критической ишемией обусловливаемой атеросклеротическим поражением (VI группа).

У исследуемых больных с синдромом диабетической стопы (I и V группы) и атеросклеротическим поражением нижних конечностей (III и VI группы) в стандартную комплексную терапию включался серотонина адипинат. Группа II представлена больными из регистра сахарного диабета Курской области за 2004 год (группа II), а также в группе IV серотонина адипинат не применялся.

Клиническое обследование всех пациентов проводилось для получения начальных сведений о форме, степени неврологических и сосудистых нарушений.

Среди инструментальных методов диагностики, применяемых нами, были использованы: транскутанная оксиметрия (I, II, III группы), триплексное УЗ-сканирование, термометрия (I, II, III, IV группы), реовазография (III, IV группы), капилляроскопия (III, IV группы). Из лабораторных методов применялись определение кислотно-щелочного состояния крови, взятой из максимально дистальных участков передне- или заднебольшеберцовых артерий и вен стопы или голени (I, II, III, IV группы).

В группах V и VI вышеперечисленные исследования не проводились, так как оценивался лишь конечный клинический эффект от лечения.

По данным транскутанной оксиметрии, у пациентов I, II и III групп наблюдалось выраженное снижение тканевого напряжения кислорода в тканях поражённой конечности ($12,63 \pm 9,23$ мм рт. ст., $13,49 \pm 7,26$ мм рт. ст. и $4,2 \pm 1,1$ мм рт. ст. соответственно).

При производстве кожной термометрии наблюдалось снижение температуры в области I межплюсневого промежутка до $35,5 \pm 0,93^\circ\text{C}$ в I, $35,3 \pm 0,74^\circ\text{C}$ во II группах и в III и IV группах $28 \pm 0,24^\circ\text{C}$ по сравнению с нормальными показателями.

Обобщая полученные данные, можно сделать вывод о тяжелейшем поражении микроциркуляторного русла у пациентов исследуемых групп с нарушением транскпиллярного обмена кислорода и, как следствие, с развитием выраженных ишемических расстройств тканей нижних конечностей.

В результате проведения комплексной консервативной терапии с внутривенным введением серотонина адипината у пациентов с диабетическим поражением нижних конечностей (I группа) произошло уменьшение болей в покое после проведения первой инфузии в 25 (42,4%) случаях, а купирование - в 4 (6,8%). После проведения всего курса лечения с выполнением соответствующих оперативных вмешательств исчезновение болей в покое произошло у 30 (50,8%) больных, её заметное уменьшение - у 10 (16,9%), у 9 (15,3%) пациен-

тов не удалось купировать болевую симптоматику.

Также пациентам I группы выполнялась внутривенная инфузия серотонина адипината. У них купирование ишемически-детерминированных болей в покое при первой инфузии произошло у 6 из 10 (60%) пациентов, а снижение - у 1 из 10 (10%) больного. По проведении всего курса лечения с использованием серотонина адипината исчезновение болей в покое произошло у 8 (13,6%) пациентов, значительное снижение их интенсивности - у 1 (1,7%) больного и у 1 (1,7%) попытки купирования болевого синдрома не увенчались успехом.

В результате проведенного курса комплексной консервативной терапии у пациентов III группы значительным уменьшением ее интенсивности (21,4%), вплоть до полного ее купирования (67,1%), а также вследствие этого увеличением дистанции ходьбы с $7,1 \pm 0,9$ до $82,6 \pm 6,2$ метров.

Во время инфузии напряжение тканевого кислорода у пациентов I группы поднималось до $31,35 \pm 13,99$ мм рт. ст. ($p < 0,00005$), по окончании терапии оно составляло $40,85 \pm 12,51$ мм рт. ст. ($p < 0,0007$). В III группе конечные показатели напряжения кислорода фиксировались на отметке $44,6 \pm 9,2$ мм рт. ст.

То есть в конечном итоге произошёл прирост тканевого напряжения кислорода в 3,23 раза в I группе (в 11 раз в III группе), тогда как во II группе на фоне проведения "классической" консервативной терапии начальные значения составляли $14,28 \pm 7,41$ мм рт. ст., а по окончании терапии статистически значимого прироста напряжения тканевого кислорода не получено - $17,08 \pm 9,86$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). В группе IV аналогичным образом показатели напряжения кислорода не изменялись и составляли до и после лечения $5,6 \pm 1,8$ и $7,4 \pm 2,4$ соответственно.

В работе имели значение также показатели, полученные при анализе газового состава артериальной и венозной крови, взятой из сосудов максимально возможных дистальных отделов поражённой конечности. Так, показатели напряжения кислорода артериальной крови у пациентов I группы составили $74,20 \pm 2,88$ мм рт. ст., тогда как после проведения терапии серотонином адипинатом - $83,47 \pm 7,01$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). При этом в венозной крови сохранялись достаточно высокие показатели напряжения кислорода и до терапии они составили $59,11 \pm 12,96$ мм рт. ст., а после лечения серотонином адипинатом снизились до $50,53 \pm 14,94$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Опираясь на эти данные, можно косвенно судить о нарушении тканевого метаболизма в тканях, а именно при достаточно высоких цифрах напряжения кислорода в артериальной крови, как до, так и после проведения лечения сохранялись достаточно высокие его показатели и в венозной крови (выше нормы), тогда как при проведении терапии происходило снижение напряжения кис-

лорода венозной крови, свидетельствующее о нормализации тканевого газообмена. Достоверное повышение напряжения кислорода в артериальной крови может свидетельствовать об улучшении функции газообмена на уровне лёгочной ткани.

Во II группе показатели напряжения кислорода артериальной крови до и после проведения терапии существенно не изменялись и составили $71,08 \pm 3,41$ мм рт. ст. и $73,19 \pm 2,11$ мм рт. ст. соответственно ($p > 0,05$). Начальные значения напряжения кислорода в венозной крови составили $58,87 \pm 11,34$ мм рт. ст., а на фоне проведения терапии - $57,94 \pm 12,21$ мм рт. ст. ($p > 0,05$).

Аналогичным образом изменялись показатели напряжения углекислого газа: то его значения в артериальной крови до терапии серотонином адипинатом у пациентов I группы - $38,78 \pm 1,93$ мм рт. ст., после проведения лечения - $37,22 \pm 1,28$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), а в венозной начальные показатели были на уровне $42,96 \pm 1,74$, а по окончании курса - $46,48 \pm 5,35$ ($p < 0,05$). Все эти данные также свидетельствуют об улучшении тканевого метаболизма на уровне микроциркуляции на фоне проведения лечения серотонином адипинатом.

Каких-либо достоверно значимых изменений напряжения углекислого газа артериальной и венозной крови во II группе не получено. Показатели в артериальной крови до и после проведения курса лечения составили $36,18 \pm 1,44$ мм рт. ст. и $36,94 \pm 1,53$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). При анализе венозной крови по динамике напряжения углекислого газа на фоне "традиционного" лечения достоверных изменений также не получено, при этом они составили $42,03 \pm 1,49$ мм рт. ст. и $43,21 \pm 1,61$ мм рт. ст. ($p > 0,05$) соответственно.

Для объективизации данных изменения нами предложена методика косвенной оценки тканевого метаболизма с вычислением клиренса кислорода (ΔavO_2) и углекислого газа ($\Delta avCO_2$) артериальной и венозной крови. Вычисляется он следующим образом:

$\Delta avO_2 = PO_2$ артериальной крови - PO_2 венозной крови;

$\Delta avCO_2 = PCO_2$ артериальной крови - PCO_2 венозной крови.

Сравнивая показатели ΔavO_2 и $\Delta avCO_2$ до и после проведения терапии можно судить о тканевом метаболизме кислорода и углекислого газа. Исходя из нормальных показателей напряжения кислорода и углекислого газа в артериальной и венозной крови ΔavO_2 составил 45 - 60 мм рт. ст., а $\Delta avCO_2$ - 5 - 6 мм рт. ст.

В нашем исследовании ΔavO_2 в I группе до терапии составил $15,09 \pm 15,33$ мм рт. ст., а после терапии серотонином адипинатом $32,94 \pm 20,99$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). При этом начальные показатели $\Delta avCO_2$ - $4,18 \pm 3,51$ мм рт. ст., когда после проведения лечения - $15,42 \pm 15,42$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Во II группе ΔavO_2 до проведения терапии

$12,19 \pm 9,45$ мм рт. ст., после лечения $14,23$ мм рт. ст. ($p > 0,05$). Показатели венозной крови тоже существенно не изменялись и составляли - $5,63 \pm 2,61$ мм рт. ст., а после терапии - $6,17 \pm 2,98$ мм рт. ст. ($p > 0,05$).

В группе пациентов с атеросклеротическим поражением (III группа) подробно изучались показатели килотно-основного состояния крови. Отмечено статистически значимое ($p < 0,001$) повышение напряжения кислорода в капиллярной крови вследствие проведенного лечения на 18 мм рт. ст. (на 32,2%), увеличение артериовенозной разницы pO_2 на 14,3 мм рт. ст. (на 140%) и pCO_2 на 1,1 мм рт. ст. (на 40,7%). Имело место увеличение показателей pO_2 в венозной крови на 3,7 мм рт. ст. (на 8,1%). Так же увеличились показатели насыщения плазмы кислородом на 4% (5,4%) ($p < 0,01$) и сатурация капиллярной крови на 0,9 Vol% (4,5%) ($p < 0,001$) при снижении сатурации венозной крови на 2,4 Vol% (13,8%). Динамика изменения данных показателей может свидетельствовать об улучшении микрогемодинамики, тканевого метаболизма при улучшении процесса утилизации кислорода ишемизированными тканями.

У пациентов I группы на фоне успешно проводимой консервативной терапии происходили изменения кожной температуры + $1,19$ °C ($p < 0,05$), у пациентов III группы с $28 \pm 0,24$ °C до $31,4 \pm 0,2$ °C, тогда как в IV группе с $28,6 \pm 0,3$ °C до $29,4 \pm 0,2$ °C.

В конечном итоге в ходе проведенного лечения у пациентов I группы ($n=59$) в ближайшем периоде хороший клинический эффект был достигнут у 38 (%) , тогда как удовлетворительный - у 12 (20,3%).

В I группе было выполнено 9 (15,3%) высоких ампутаций: 2 (3,4%) на уровне бедра и 7 (11,9%) на уровне голени, а также 12 (20,3%) сохраняющих опорную функцию конечности: 5 (8,5%) в пределах от одного до III пальцев стопы и 3 (5,1%) ампутации по Шопару.

При анализе результатов лечения II группы выявлена иная тенденция: хороший результат наблюдался у 21 (23,3%) пациентов, удовлетворительный - в 15 (16,7%) случаях.

В 54 (60%) случаях ввиду неэффективности лечения были выполнены высокие ампутации: 42 (46,7%) на уровне средней и верхней трети беда и 12 (13,3%) на уровне голени, операций, позволяющих сохранить опорную функцию стопы, у 15 (6,7%) пациентов.

Несмотря на это, нельзя не отметить тот факт, что у всех пациентов I группы, которым была произведена ампутация, происходило повышение тканевого кислорода на фоне терапии серотонином адипинатом на ипсилатеральной конечности до нормальных значений ($57,46 \pm 14,21$ мм рт. ст.).

В III группе положительный результат комплексной консервативной терапии с использованием серотонина получен у 77% пациентов с выраженной декомпенсацией артериального крово-

обращения в стадию критической ишемии. Неудовлетворительный результат имел место у 23% больных. У 4,3% пациентов (3 чел.) ампутация, выполненная на уровне стопы, и у 1,4% (1 чел.) - на уровне голени, считалась положительным результатом лечения. У 2,9% (2 чел.) ампутация на уровне голени выполнена на фоне "отсутствия динамики" при сохранении симптомов выраженной ишемии, постоянных болей в покое, отсутствии признаков регресса трофических расстройств у пациентов с периферической артериальной окклюзией.

На фоне проведения лечения серотонином адипинатом (I группа) происходило изменение и различных видов чувствительности. Быстрее всего в лучшую сторону изменялась тактильная у 21

(63,6%) пациента основной группы и у 29 (43,9%) больных контрольной группы, а также вибрационная у 14 (41,2%) и 11 (28,2%) чувствительность соответственно.

Что касается пациентов, наблюдаемых в Орловской областной клинической больнице, то хорошие результаты в группе V наблюдались у 5 (55,6%) и в VI группе у 11 (57,9%) пациентов. В 3 (33,3%) случаях в V группе и в 6 (31,6%) избежать высокой ампутации избежать не удалось ввиду позднего обращения пациентов за медицинской помощью.

Результаты лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей представлены в таблице № 1.

Таблица № 1. Результаты лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей.

Показатели	Группы					
	I	II	III	IV	V	VI
Хороший результат, %	64,4	23,3	77	12	55,6	57,9
Удовлетворительный результат, %	20,3	16,7	-	32	11,1	10,5
Транскутанное напряжение кислорода до лечения, мм.рт.ст.	12,6±9,2	13,4±7,2	4,2±1,1	-	-	-
Транскутанное напряжение кислорода после лечения, мм.рт.ст.	40,8±12,5	14,2±7,4	44,6±9,2	-	-	-
Термометрия до лечения, °C	35,5±0,9	35,3±0,7	28±0,24	28,6±0,3	-	-
Термометрия после лечения, °C	36,7±0,9	35,4±0,8	31,4±0,2	29,4±0,2	-	-

Обобщая данные, можно судить о высокой эффективности - 68% хороших результатов в общем по группам пациентов, получавших серотонина адипинат. Внедрение его в широкую практику врачей-ангиологов поможет снизить количество ампутаций, переводящих пациентов в категорию глубо-

ких инвалидов.

Хороших результатов у пациентов с СДС оказалось несколько меньше, чем при атеросклеротическом поражении артериального русла, по-видимому, ввиду комбинированного поражения нижних конечностей при сахарном диабете.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Международное соглашение по диабетической стопе: М.: Берег, 2000. 96 с.
2. Механизм эндогенной вазомоторики и гладкомышечной недостаточности микроциркуляторного русла / А.П. Симоненков, В.Д. Фёдоров, Е.А. Лужников и др. // Вестн. РАМН. 1994. № 6. С. 11 - 15.
3. Светухин А.М. Комплексное хирургическое лечение больных с синдромом диабетической стопы / А.М. Светухин, М.В. Прокудина // Хирургия. 1998. № 10. С. 64 - 66.
4. Симоненков А.П. Общность клинических проявлений синдрома серотониновой недостаточности и интоксикационного синдрома / А.П. Симоненков, В.Д. Федоров // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1997. Т. 123, № 6. С. 604 - 613.
5. Синдром диабетической стопы (клиника, диагностика, лечение и профилактика) / И.И. Дедов, М.Б. Анциферов, Г.Р. Галстян, А.Ю. Токмакова. М.: Медицина, 1998. 142 с.
6. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики поражений нижних конечностей у больных с сахарным диабетом: тр. науч.- практ. конф. М., 1996. 243 с.
7. Савельев В.С., Кошкин В.М. Критическая ишемия нижних конечностей. М.: Медицина, 1997. - 160 с.

Gorpinich A.B., Lazarenko V.A., Tereshchenko R.N., Lazarev E.V., Bobrovskaya E.A.

SEROTONIN ADIPINAS IN CRITICAL LIMB ISCHEMIA PATIENTS TREATMENT

The purpose of this study was to investigate the effectiveness of serotonin adipinas treatment in patients with critical ischemia. The study comprised 297 patients. Patients divide in 6 groups had a diabetic or atherosclerosis and SA in their treatment or not . We were using the transcutaneous oxygen monitoring as the main method of investigation. After using serotonin adipinas the parameters of oxygen tension increased up to 3,2-11. In the main and control groups good results were 68% and 21% respectively .