

Применение серотонина при критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом.

А.М.Светухин, А.П.Симоненков, С.А.Оруджева, А.Б.Земляной, Л.С.Махмудова

Институт хирургии им. А.В.Вишневского РАМН, Москва

Поражение микроциркуляторного русла лежит в основе танатогенеза всех критических состояний. В этой связи поиск новых средств, оказывающих воздействие на микроциркуляцию, весьма актуален. Как указано в работе А.П.Симоненкова, В.Д.Федорова и др., в микроциркуляторном русле происходят ритмичные колебания сосудов, названные эндогенной вазомоторикой, вазомоцией, миогенной регуляцией тонуса микрососудов. Вазомоция обусловлена автоматизмом гладкомышечных волокон. Доказано, что одним из эндогенных веществ, вызывающим автоматизм гладкой мускулатуры, является серотонин. Серотонин - один из важнейших медиаторов у человека, а его рецепторы или серотонин реактивные структуры локализованы как в ЦНС, так и вне ее. Серотонин - один из моноаминов (норадреналин, дофамин, гистамин), которые играют важнейшую роль в поддержании гомеостаза. При взаимодействии серотонина с серотонин реактивными структурами гладких мышц происходит сокращение гладкой мускулатуры. Действие серотонина на гладкую мускулатуру ослабляется лекарственными препаратами, являющимися его антагонистами. До 95% серотонина в организме образуется в энтерохромафинных клетках ЖКТ. Серотонин адсорбируется тромбоцитами. Тромбоциты обеспечивают его сохранность и транспорт. Роль серотонина в организме остается неясной. Нарушение сократительной способности гладких мышц при воздействии антагонистов серотонина обусловлено нарушением их взаимодействия с серотониновыми структурами. Возникающая при использовании антагонистов серотонина (анестетики, антибиотики и т.д.) гладкомышечная недостаточность может проявляться как функциональная кишечная непроходимость, сосудистая недостаточность, нарушение функции ЦНС (кома).

Применение серотонина адипината на этом фоне приводит к положительному эффекту без использования стимуляторов ЖКТ и вазопрессоров. Объясняют это тем, что при эндогенном или экзогенном поступлении серотонина в кровь он адсорбируется тромбоцитами и при прохождении последних через микрососуды, где они располагаются пристеночно, под давлением эритроцитов происходит выделение "лабильной" фракции серотонина из тромбоцитов, который и вызывает сокращение гладких мышц. Известно, что средний диаметр эритроцитов (7-7,5 мкм) превышает диаметр микрососудов (4-5 мкм). Вследствие этого эритроциты, проходя через микрососуды, оказывают давление на их стенки или на пристеночно расположенные тромбоциты. Последние перфузируются через микроциркуляторное русло непрерывно и из каждого тромбоцита под давлением эритроцитов происходит выдавливание "лабильного" серотонина. Серотонин реагирует с серотонин реактивными структурами гладкомышечных элементов стенки капилляра и происходит сокращение гладкомышечных элементов - спазм капилляра. Такая пульсация капилляров обеспечивает функционирование микроциркуляторного русла, восстанавливаются нарушенные обменные процессы между кровью и тканями, ликвидируется гипоксия клеток. После выделения серотонина тромбоциты вновь адсорбируют серотонин из энтерохромафинных клеток ЖКТ и уже с новой порцией серотонина перфузируются через микроциркуляторное русло.

Развитие макроангиопатии приводит к уменьшению объема перфузии кишечной трубки, а значит, к гипоксии клеток и снижению продукции серотонина энтерохромафинными клетками.

При сахарном диабете развитие микро- и макроангиопатии приводит как к общему снижению уровня серотонина, так и деградции рецепторного аппарата капилляров, в том числе серотониновых рецепторов. Блокада серотонин реактивных структур антагонистами серотонина (эндогенные - свободный гемоглобин, миоглобин; экзогенные - антибиотики, психотропные препараты, анестетики

и др.) приводит к развитию хронической серотониновой недостаточности у больных сахарным диабетом. Критическая ишемия конечности у больных сахарным диабетом способствует развитию эндогенной интоксикации, характеризующейся накоплением в организме большого количества токсинов, эндогенных метаболитов, усиливающих гемолиз эритроцитов. Освобождение свободного гемоглобина способствует взаимодействию ферропротеинов с серотонин - Fe-Pt рецепторами гладкой мускулатуры и тромбоцитов, повышая агрегацию последних и внутрисосудистое тромбообразование. В сложном патогенезе диабетических ангиопатий определенную роль отводят процессам взаимодействия серотонина и его антагонистов с серотониновыми рецепторами, развитию хронической серотониновой недостаточности. Влияние серотонина на функционирование капилляра - основу системы микроциркуляции - возможно, является ключом к лечению критических состояний.

Первый опыт применения серотонина у больных с критической ишемией нижних конечностей на фоне сахарного диабета получен в Институте хирургии им. А.В. Вишневского в период 1995-1996 гг.

Концентрация серотонина в крови в норме колеблется от 20 до 200 мкг/л. Этот показатель у каждого человека индивидуален. В этой связи определение абсолютного значения серотонина у каждого пациента не информативно.

Информацию о наличии относительной серотониновой недостаточности мы получали по суммарной электромиограмме (усиление частоты и амплитуды электромиограммы при экзогенном пробном введении серотонина), что характеризовало относительную гладкомышечную, а значит и серотониновую недостаточность.

В связи с этим нами обследовано 15 пациентов с критической ишемией нижних конечностей, у которых миографически определялась серотониновая недостаточность. Серотонин применяли в комплексной консервативной коррекции ишемии пораженной конечности. Серотонин адипинат вводился внутривенно капельно - 1% раствор 2 мл в 200 мл р-ра Рингера в течение 1,5 час.

Все больные страдали сахарным диабетом, тип II, тяжелая форма. Возраст больных колебался от 57 до 72 лет. Продолжительность сахарного от впервые выявленного до 24 лет. Поводом для госпитализации служили гангрена стопы на фоне окклюзии магистральных артерий нижних конечностей.

Больным проводились исследования: электромиограммы, транскутанного напряжения кислорода (прибор фирмы Radiometr, Дания), скорости объемного капиллярного кровотока (лазерный доплеровский флоуметр, фирма Transonic, США), плотность тканей конечности (прибор Исгит, Россия), сенсорных нарушений (биотензиометр Bio-Medical Instrument Company, США, и монофиламенты Semmes Weinstein, 5,07; 6,07), ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей.

Оценку сенсорных нарушений на стопе проводили путем измерения тактильной чувствительности монофиламентами; вибрационной чувствительности биотензиометром с точкой исследования в проекции первой плюсневой кости.

Исследование базального микроциркуляторного кровотока кожи на пораженной стопе производили у лежащего на спине больного через 20 минут после горизонтальной адаптации пациента, при температуре не ниже 20° С. Регистрация базального кровотока осуществлялась в течение 5 мин. Датчик располагался в первом межпальцевом промежутке на 2-3 см ниже 1-го плюснефалангового сустава. Датчик устанавливался в других сходных дистальных зонах в случаях наличия в 1-ом межпальцевом промежутке гиперемии, т.е. острого воспаления, или в случае некроза этой области.

Целью исследования была оценка изменений кровотока по отношению к исходной величине на фоне применения серотонина, что дает возможность судить о его влиянии на состояние микроциркуляторного ответа.

Среди обследованных больных окклюзия артерий на уровне голени и стопы выявлена у 66,7%; на уровне бедренно-подколенного сегмента у 20%; на уровне бедренной артерии у 13,7%. Напряжение кислорода на пораженной стопе составляло $17,7 \pm 2,76$ мм.рт.ст. Отек на стопе был выражен незначительно и составлял в среднем 454,1 усл. ед. Грубые нарушения чувствительности на стопе отмечены у всех больных. По данным лазерной доплеровской флоуметрии объемный капиллярный кровоток на пораженной стопе, несмотря на наличие окклюзии магистральных артерий, составлял $2,8 \pm 0,33$ мл/мин/100гр.тк. Это нами расценивалось, как проявление полинейропатии и шунтирования части крови по артериовенозным шунтам, что создавала ложную картину достаточного микроциркуляторного кровотока.

После проведенного курса монотерапии серотонином адипинатом были получены следующие результаты. Уровень насыщения тканей кислородом на стопе возрос до $32,54 \pm 3,2$ мм.рт.ст. ($P < 0,05$). Существенных изменений плотности мягких тканей стопы мы не наблюдали (плотность составила 465,5 усл.ед.). По данным лазерной доплеровской флоуметрии объемный капиллярный кровоток возрос до $4,24 \pm 0,6$ мл/мин/100 гр.тк. ($P < 0,05$). Изменения тактильной и вибрационной чувствительности при терапии серотонином не выявлено.

Применение серотонина адипината при ишемии нижних конечностей приводит к параллельному увеличению объемного капиллярного кровотока и степени насыщения тканей стопы кислородом, т.е. приводит к улучшению двух объективных показателей состояния микрогемодинамики конечностей. Отсутствие изменения показателя плотности мягких тканей при серотониновой терапии, а также наличие у всех больных выраженной полинейропатии свидетельствует о прямом влиянии серотонина на функциональное состояние капилляров и коллатералей. Полученный положительный эффект при дополнительном экзогенном поступлении серотонина подтверждает наличие хронической серотониновой недостаточности у столь тяжелой группы пациентов.

Таким образом, использование серотонина у больных с критической ишемией нижних конечностей на фоне сахарного диабета приводит к улучшению микроциркуляции в тканях пораженной стопы. Полученный положительный эффект от терапии серотонином у данных больных доказывает наличие хронической серотониновой недостаточности у больных сахарным диабетом в случаях развития гангрены нижних конечностей.