

УДК 613.13–004.6:616.153.915):617.58 – 005.4–036-089

АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ИШЕМИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Иоскевич Н. Н.

Кафедра хирургических болезней № 1

Гродненского государственного медицинского университета

Хроническое нарушение артериального кровообращения в нижних конечностях вследствие атеросклеротических поражений артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента сопровождается сдвигом прооксидантно-антиоксидантного равновесия в сторону активации свободно-радикального окисления и истощением антиоксидантной системы. После восстановления артериального кровотока в перенесших ишемию нижних конечностях прооксидантно-антиоксидантное равновесие смещается в сторону преобладания процессов перекисного окисления липидов. Установленные закономерности в изменении прооксидантно-антиоксидантного равновесия предполагают разработку способов его коррекции, направленных на снижение интенсификации перекисидации липидов и, тем самым, на защиту тканей от гипероксии.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз, хроническое нарушение артериального кровообращения в нижних конечностях, хирургическое лечение, антиоксидантная система.

Chronic disturbance of arterial circulation in the lower extremities due to atherosclerotic lesions of arteries in femoral-popliteal-fibular segment is followed by the shift of pro-oxidant and antioxidant balance towards the activation of free radical oxidation and inanition of antioxidant system. After the recovery of the arterial blood flow in the lower extremities suffered from coronary disease pro-oxidant and antioxidant balance shifts towards prevalence of lipid oxidation processes.

Key words: atherosclerosis of the lower extremity arteries, chronic disturbance of arterial circulation in the lower extremities, antioxidant system, syndrome of reperfusion-reoxidation.

Кислородтранспортная функция крови связана с образованием в организме активных форм кислорода (АФК), которым в генезе ишемических и реперфузионно-реоксигенационных повреждений тканей и органов принадлежит решающее значение [1, 2]. Некомпенсированная продукция АФК приводит к их отрицательному воздействию на клетку [10]. Одним из таких механизмов является взаимодействие свободных радикалов с полиненасыщенными жирными кислотами, что приводит к цепным реакциям, известным как процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3]. Вместе с тем, у здоровых лиц содержание продуктов ПОЛ

относительно невелико, что объясняется наличием в организме человека достаточно эффективных регуляторных систем, поддерживающих сбалансированное взаимодействие реакций образования продуктов ПОЛ, а также механизмов контроля, ведущих к их торможению при избыточной активности реакций оксидации [11, 19]. К ним прежде всего относится антиоксидантная система (АОС) (на различных уровнях антикислородная, антирадикальная, антиперекисная) [6, 16]. АОС образована ферментной и неферментной системами инактивации реакций ПОЛ [1, 15]. Антиоксиданты (АО) ферментного действия представлены

ИОСКЕВИЧ Николай Николаевич - канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней № 1 ГГМУ.
Имеет 145 научных публикаций, 13 патентов на изобретения,
94 рационализаторских предложений.

супероксиддисмутазой и ее изоферментами (медь-, марганец-, железо-, цинксодержащие формы); каталазой; селенозависимой глутатионпероксидазой; глутатионредуктазой; пероксидазой; цитохромоксидазой; протеолитическими ферментами клеток [5, 7]. К АО неферментного действия относятся витамины: жирорастворимые (α -токоферол и др. токоферолы; убихинон, витамины К и А), а также водорастворимые (аскорбиновая кислота, рутин); тканевые липиды; глутатион; стероидные гормоны; катехоламины [16]. Кроме того, определенное защитное действие проявляют также мочевая кислота, аминокислоты L-аргинин и таурин, белки, содержащие ионы металлов переменной валентности [3, 15]. Нарушению состояния АОС организма в развитии большинства заболеваний, и прежде всего облитерирующего атеросклероза (ОА), отводится важная роль [10, 12]. Однако изучение закономерностей изменения функционирования АОС при хронической ишемии нижних конечностей вследствие ОА, а также ее реперфузии-реоксигенации далеко от окончательного изучения. В эксперименте на животных и в клинической практике установлено, что ишемия мышц нижних конечностей сопровождается снижением в тканях антиокислительной активности плазмы [9]. Восстановление артериального кровообращения в ишемизированных нижних конечностях характеризуется дальнейшим расстройством АОС [6, 16]. Так, в модели 2 ч ишемии и 1 ч реперфузии-реоксигенации нижних конечностей у крыс показано, что при возобновлении адекватного артериального кровотока в нижних конечностях в ее венозной крови уменьшается содержание антиоксидантного фактора глутатиона (восстановленного и окисленного) [8]. Одновременно в первые дни реперфузионно-реоксигенационного периода на фоне активации процессов ПОЛ отмечается снижение общей антиокислительной активности плазмы. Вместе с тем, по данным других авторов [13], при реперфузии после выполнения реконструктивных операций на артериях нижних конечностей не отмечается различий в содержании антиоксидантов, таких как СОД, глутатионпероксидазы в *m. gastrocnemius* здоровой и ишемизированной конечности. Вместе с тем следует подчеркнуть, что состояние АОС при различных стадиях хронического нарушения артериального кровообращения в нижних конечнос-

тях (ХНАК) у больных ОА подробно не рассмотрено. Не существует единого мнения и о динамике антиоксидантного баланса в реперфузионно-реоксигенационном периоде в зависимости от характера предшествовавшей ишемии, объема и исхода выполненной операции.

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилось изучение состояния антиоксидантной системы крови у больных с различными стадиями хронического нарушения артериального кровообращения в нижних конечностях атеросклеротического генеза до и после выполнения реконструктивных операций на артериях бедренно-подколенно-берцового сегмента.

Материал и методы

Исследование проводилось в группе из 145 больных с атеросклеротическим поражением артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента. Обследованные пациенты давали согласие на процедуру забора крови в соответствии с правилами этической комиссии Гродненского медицинского университета. Хроническая артериальная недостаточность (ХАН) кровообращения в нижних конечностях 2б стадии (по Fontaine-Покровскому) имела у 45 человек, 3-ей стадии – у 61 человека, 4-ой стадии – у 28 человек. Гангрена стопы диагностирована в 11 наблюдениях. 122 пацента перенесли общебедренно-подколенное (берцовое) аутовенозное шунтирование. В 12 случаях выполнялась профундопластика. Реконструктивные артериальные операции на нижних конечностях производились под перидуральной анестезией. В до- и послеоперационном периоде пациенты получали общепринятую терапию, основополагающим моментом которой являлось назначение сосудорасширяющих препаратов (ксантинола никотинат) и дезагрегантов (трентал) в обычных дозировках. Контрольную группу составили 34 человека, не имевшие признаков атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. Состояние АОС оценивалось по содержанию в плазме крови, полученной из кубитальной вены, подкожной вены тыла стопы и из общей бедренной артерии (ОБА), α -токоферола (α -ТФ), β -каротина, коэнзима, а также по каталитической активности плазмы (КАП) [4, 14]. Кровь для исследования забиралась до операции, на 6-ые и 11-ые сутки раннего послеоперационного периода, и в более отдаленные сроки момента вы-

полнения хирургического вмешательства (1-5 лет). Обработка полученных данных проводилась по общепринятым критериям вариационной статистики с использованием программ EXCEL и STATISTIC.

Результаты и их обсуждение

У практически здоровых лиц в наших исследованиях отмечены различия между содержанием АО в венозной крови из кубитальной вены, вены нижней конечности и в артериальной крови из ОБА. Наиболее высокая концентрация АО найдена в артериальной крови из ОБА, несколько меньшая – в венозной крови из локтевого сгиба и из нижней конечности (рис. 1).

Развитие ОА с окклюзионно-стенотическим поражением магистральных артерий нижних конечностей сопровождается достоверным по сравнению с контрольной группой снижением ($p < 0,01$) как неферментного, так и ферментного звеньев АОС. Данные об уровне содержания АО в крови больных ОА, полученной из различных регионов сосудистой системы, отражены на рис. 1. Как следует из представленных на рис. 1 данных, степень истощения АОС в изучаемых группах больных находится в прямо пропорциональной зависимости от

стадии ХНАК в нижних конечностях. Максимальное снижение содержания АО происходит у больных с гангреной стопы. Следует подчеркнуть, что во всех группах обследованных пациентов в большей степени уменьшается концентрация АО в венозной крови ишемизированной нижней конечности. Преимущественно снижается содержание α -ТФ (на 30-45,9%) и β -каротина (на 29,6-44,0%) и несколько меньше – КАП (на 22,9-43,2%) и коэнзима (на 12,5-29,0%).

Таким образом, ухудшение кислородного снабжения тканей нижних конечностей, ишемизированных вследствие ОА артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента, сопровождается истощением АОС. Степень ее угнетения находится в прямой зависимости от стадии ХНАК в нижних конечностях.

В течение первых 6-и суток с момента успешного выполнения шунтирующей операции на артериях бедренно-подколенно-берцового сегмента содержание АО в крови из различных регионов сосудистой системы прогрессивно уменьшается пропорционально стадии исходной ишемии нижних конечностей. Как свидетельствуют данные рис. 2,

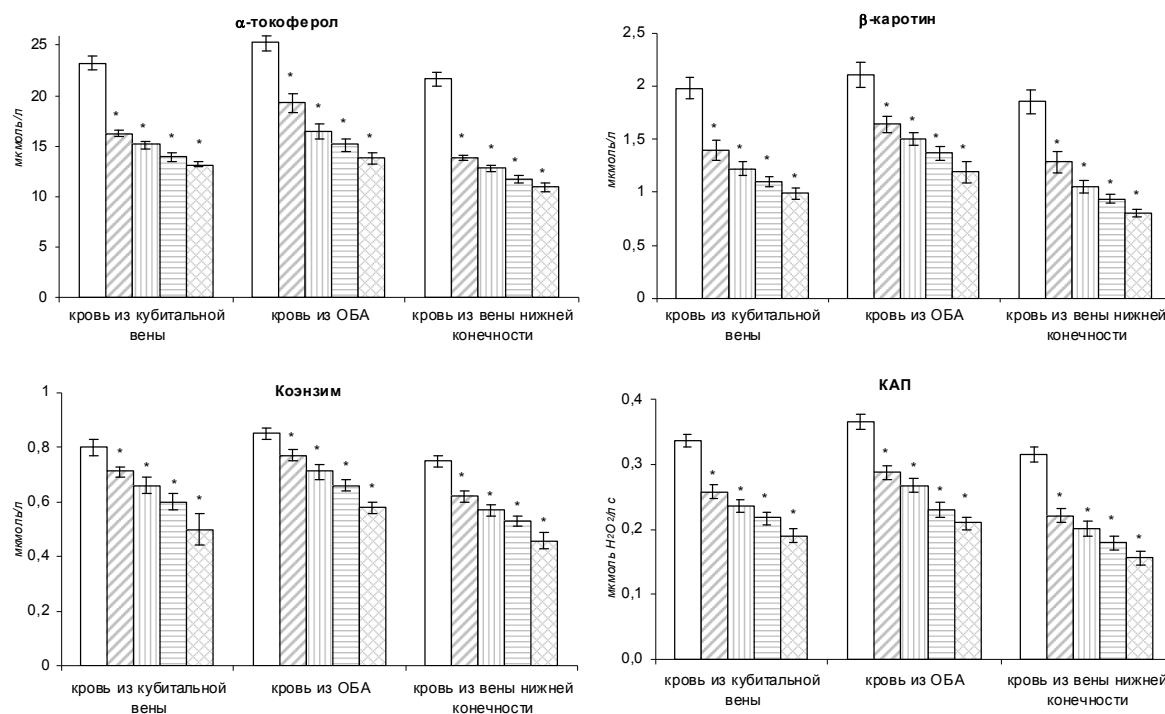


Рис. 1. Показатели антиоксидантной системы крови из различных регионов сосудистой системы у больных с атеросклеротическим поражением артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента

Примечания: □ - здоровые лица; ▨ - больные со 2 стадией ХАН нижних конечностей; ▩ - больные с 3 стадией ХАН нижних конечностей; ▪ - больные с 4 стадией ХАН нижних конечностей; ▩ - больные с гангреной стопы.

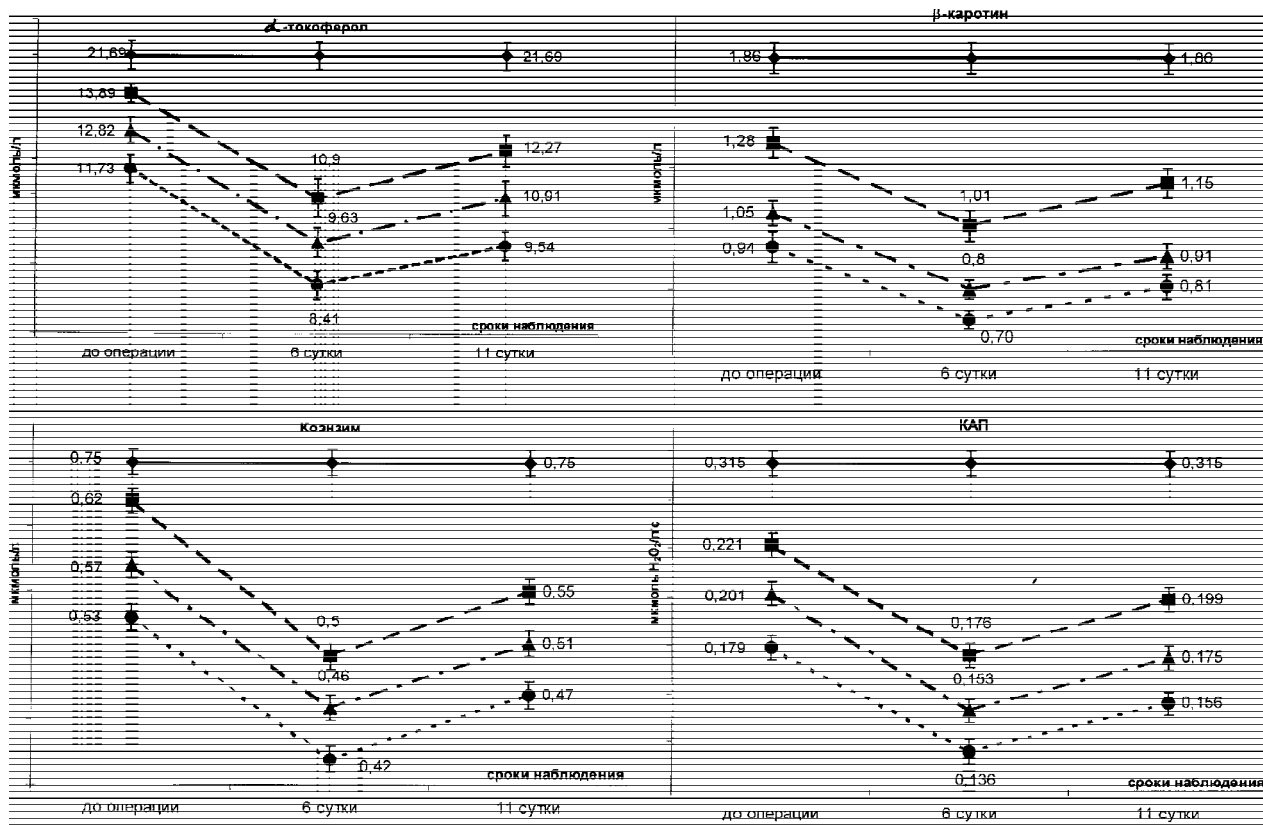


Рис. 2. Показатели антиоксидантной системы венозной крови реперфузируемо-реоксигенированной нижней конечности у больных с атеросклеротическим поражением артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента

—●— здоровые лица; —▲— больные с 3 стадией ХАН нижних конечностей; —■— больные со 2 б стадией ХАН нижних конечностей; —●— больные с 4 стадией ХАН нижних конечностей;

в большей степени концентрация ОА снижается в венозной крови, оттекающей от ишемизированной нижней конечности. Так, во всей группе прооперированных пациентов на 6-ые сутки с момента выполнения операции уменьшение концентрации α-ТФ в венозной крови нижних конечностей по сравнению с исходным уровнем составляет 21,5-28,3%, β-каротина – 21,1-25,0%, коэнзима – 8,1-20,15%, КАП – 20,3-24,0%. Затем состояние АОС несколько улучшается, что подтверждается достоверным повышением концентрации изучаемых АО как ферментного, так и ферментатного звеньев по сравнению со значениями 6-ых суток. Однако к моменту выписки пациентов на амбулаторное лечение концентрация ОА остается сниженной по сравнению с исходным уровнем: α-ТФ – на 11,7-18,7%, β-каротина – на 10,9-16,5%, коэнзима – на 3,2-16,0%, КАП – 9,9-18,4%.

Включение в кровоток только глубокой артерии бедра (выполнение профундопластики), в отличие от шунтирующей операции, произведенной у лиц с

одной и той же стадией ХАН нижних конечностей, сопровождается прогрессирующим снижением содержания АО в крови из различных регионов сосудистой системы вплоть до 11-ого дня послеоперационного периода.

У лиц с ранними послеоперационными тромбозами шунтов (10 случаев) динамики в изменении АОС крови по сравнению с исходными данными не наблюдается ($p > 0,5$).

В отдаленные сроки после успешно выполненной артериальной реконструкции концентрация АО в крови из различных регионов сосудистой системы не отличается от значений, найденных у практически здоровых лиц. При тромбозе шунтов, развившемся в позднем послеоперационном периоде (12 наблюдений), содержание ОА соответствует их уровню у лиц с ХАН нижних конечностей 2-ой б стадии (6 человек), 3-ей стадии (4 человека), 4-ой стадии (2 человека) ($p > 0,5$).

Таким образом, возникновение и прогрессирование ХНАК в нижних конечностях вследствие

атеросклеротических поражений артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента сопровождается нарушением прооксидантно-антиоксидантного равновесия, т.е. соотношения между продуктами ПОЛ и факторами антиоксидантной защиты. У больных ОА происходит ее сдвиг в сторону активации свободно-радикального окисления и угнетения АОС. Восстановление артериального кровотока в перенесших ишемию нижних конечностях инициирует процесс активации перекисидации липидов. Его не в состоянии лимитировать антиоксидантная система защиты больного и обычная послеоперационная терапия. Следовательно, в реперфузионно-реоксиданционном периоде прооксидантно-антиоксидантное равновесие смещается в сторону преобладания процессов ПОЛ. Установленные закономерности в изменении прооксидантно-антиоксидантного равновесия предполагают целесообразным и обоснованным разработку способов его коррекции как в до, так и в послеоперационном периодах, направленных на снижение интенсификации перекисидации липидов и, тем самым, на защиту тканей от гипероксии.

Литература

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). – М.: Мед., 1989. – 367 с.
2. Борисюк М.В. Зинчук В.В., Корнейчик В.Н. Роль гемического компонента системы транспорта кислорода в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия при действии высокой температуры среды // Достижения мед. науки Беларуси. – 1998, вып. III. – С. 148-149.
3. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вест. АМН. – 1998. - № 7 - С. 43-51.
4. Черняускене Р.Ч, Варшкевичене З.З., Грибаускас П.С. Одно-временное флуориметрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови. – Лаб. дело. – 1984. - № 4. – С. 362-365.
5. Capell S., Rocca M., Orienti L. et al. Preliminary histoenzymatic muscular evaluations after ischemia – reperfusion damage // Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. – 1995. – Vol. 71, N 5-6. – P. 149-155.
6. Chan A. Vitamin E and atherosclerosis // J. Nutr. – 1998. – Vol. 128, N 10. – P. 1593-1596.
7. Got I. Transcutaneous oxygen pressure (Tc PO₂): advantages and limitations // Diabetes Metab. – 1998. – Vol. 24, N 4. – P. 379-384.
8. Haapaniemi T., Sirsjo A., Nylander G., Larsson J. Hyperbaric oxygen treatment attenuates glutathione depletion and improves metabolic restitution in postischemic skeletal muscle // Free Radic. Res. – 1995. – Vol. 23, N 2. – P. 91-101.
9. Harmon J. The significance of local vascular phenomena in production of ischemic necrosis in skeletal muscle // Am. J. Pathol. – 1948. – Vol. 24, N 5. – P. 625-664.
10. Korthuis R., Anderson D., Granger D. Role of neutrophil-endothelial cell adhesion in inflammatory disorders // J. Crit. Care. – 1994. – Vol. 28, N 9. – P. 1-26.
11. Menger M., Lehr H., Messmer K. Role of oxygen radical in the microcirculatory manifestations of postischemic injury // Klin. Wochenschr. – 1991. – Vol. 69, N 6. – P. 1050-1055.
12. Menger M., Vollman B. In vivo analysis of microvascular reperfusion injury in striated muscle and skin // Microsurgery – 1994. – Vol. 15, N 6. – P. 383-389.
13. Novak S., Smith R., Payl N. et al. An improve experimental method for study: cardiovascular effects and demonstration of an early vascular lesion in the rabbit // J. Neuro-Surg. – 1968. – Vol. 28, N 5. – P. 150-152.
14. Sies H., Stahl W. Sundquist A. Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene and after carotenoids // Ann. N. G. Acad. Sci. – 1992. – Vol. 669. – P. 7-20.
15. Tamura M., Aoki Y., Selo T. et al. Protective action of a Na⁺/Ca²⁺ channel blocker NS-7 // Brain Res. – 2001. – Vol. 26, N 1. – P. 170-176.
16. Weiss A., Carey L., Randolph M. et al. Oxygen radical scavengers improve vascular patency and bone – muscle cell survival in an ischemic extremity replant model // Plast. Reconstr. Surg. – 1989. – Vol. 84, N 4. – P. 117-123.
17. Zinchuk V., Dorokhina L., Maltsev A. Prooxidant-antioxidant balance in rats under hypothermia combined with modified hemoglobin-oxygen affinity // J. of Thermal Biology. – 2002. - Vol. 27, N.5.- P.345-352.

Resume

ANTIOXIDANT BLOOD SYSTEM IN PATIENTS WITH OBLITERATING ATERIOSCLEROSIS IN SURGICAL TREATMENT OF LOWER EXTREMITIES CHRONIC CORONARY DISEASE

Ioskevich N. N.

Department of Surgical Diseases N1
Grodno State Medical University

The article analyzes the state of antioxidant blood system from different areas of vascular system in patients with chronic disturbance of arterial circulation in the lower extremities due to obliterating atherosclerosis before and after the performance of reconstructive arterial operations (bypass and profundoplasty).