

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**

**Международный
эндокринологический журнал**

**International
journal of endocrinology**

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 15, № 6, 2019

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Science Index, «КіберЛенінка», ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO



journals.urau.ua



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 15, № 6, 2019

DOI: 10.22141/2224-0721.15.6.2019
ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
selezneva@mif-ua.com
v_ilijna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних ро-
біт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975

Рекомендується до друку та до поширення через мережу
Інтернет вченою радою Вищого державного навчального за-
кладу ІV рівня акредитації «Буковинський державний медичний
університет» МОЗ України від 26.09.2019 р., протокол № 2

Українською, російською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 19313-9/113 ПР. Видано Державною
реєстраційною службою України 06.09.2012 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 13,72
Зам. 2019-іє-102. Тираж 3000 прим.

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного
ендокринологічного журналу»)
<http://iej.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»
вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор
Паньків Володимир Іванович

Науковий редактор
Бойчук Тарас Миколайович

Редакційна колегія

Бобирьова Л.Є. (Полтава)	Лучицький Є.В. (Київ)
Большова О.В. (Київ)	Маньківський Б.М. (Київ)
Бондаренко В.О. (Харків)	Мітченко О.І. (Київ)
Вернигородський В.С. (Вінниця)	Пасечко Н.В. (Тернопіль)
Веселовська З.Ф. (Київ)	Пашковська Н.В. (Чернівці)
Власенко М.В. (Вінниця)	Перцева Н.О. (Дніпро)
Генделека Г.Ф. (Одеса)	Поворознюк В.В. (Київ)
Гончарова О.А. (Харків)	Полторак В.В. (Харків)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ)	Резніков О.Г. (Київ)
Зелінська Н.Б. (Київ)	Сергієнко В.О. (Львів)
Іващук О.І. (Чернівці)	Сергієнко О.О. (Львів)
Караченцев Ю.І. (Харків)	Сіренко Ю.М. (Київ)
Кирилюк М.Л. (Київ)	Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ)
Козаков О.В. (Харків)	Соколова Л.К. (Київ)
Комісаренко Ю.І. (Київ)	Тронько М.Д. (Київ)
Корпачов В.В. (Київ)	Урбанович А.М. (Львів)
Кравченко В.І. (Київ)	Хижняк О.О. (Харків)
Кравчун Н.О. (Харків)	Юзвенко Т.Ю. (Київ)

Редакційна рада

Ісмаїлов С.І. (Ташкент, Республіка Узбекистан)	Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія)
Мельниченко Г.А. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Mota M. (Крайова, Румунія)
Мохорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)	Prof. Papanas N. (Александрополіс, Греція)
Свириденко Н.Ю. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва)
Шестакова М.В. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Prof. Agaçi F. (Тірана, Албанія)	Prof. Szabolcs I. (Будапешт, Угорщина)
Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва)	Prof. Tatoń J. (Варшава, Польща)
Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща)	Prof. Tkáč I. (Кошице, Словаччина)
Prof. Holick M. (Бостон, США)	Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
	Prof. Zimmet P. (Мельбурн, Австралія)

Відповідальні секретарі:

Павлуник Іван Іванович,
Паньків Іван Володимирович

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2019
© Заславський О.Ю., 2019



International Journal of Endocrinology

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

Specialized reviewed
practical-scientific journal of endocrinology

Volume 15, № 6, 2019

DOI: 10.22141/2224-0721.15.6.2019

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

*Bukovinian State Medical University,
Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor

Kuprinenko N. V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,
Tel. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
selezneva@mif-ua.com
v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 11.07.2019 № 975

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (26.09.2019, Protocol № 2)

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 19313-9113IIP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06/09/2012

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 13,72
Order 2019-iej-102. Circulation 3000.*

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107

Tel./Fax: +38 (044) 223-27-42

E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Editorial board

of the International Journal of Endocrinology)

http://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O. Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate

ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Alchevskyykh str., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Volodymyr Ivanovych Pankiv

Science Editor

Taras Mykolaiovych Boychuk

Editorial Board

Bobyriova L. Ye. (Poltava)	Luchytskyi Ye. V. (Kyiv)
Bolshova O. V. (Kyiv)	Mankovsky B. M. (Kyiv)
Bondarenko V. O. (Kharkiv)	Mitchenko O. I. (Kyiv)
Vernyhorodskiy V. S. (Vinnytsia)	Pasiechko N. V. (Ternopil)
Veselovska Z. F. (Kyiv)	Pashkovska N. V. (Chernivtsi)
Vlasenko M. V. (Vinnytsia)	Pertseva T. O. (Dnipro)
Gendeleka H. F. (Odesa)	Povorozniuk V. V. (Kyiv)
Goncharova O. A. (Kharkiv)	Poltorak V. V. (Kharkiv)
Didushko O. M. (Ivano-Frankivsk)	Reznikov O. H. (Kyiv)
Zelinska N. B. (Kyiv)	Sergienko V. O. (Lviv)
Ivashchuk O. I. (Chernivtsi)	Sergienko O. O. (Lviv)
Karachentsev Yu. I. (Kharkiv)	Sirenko Yu. M. (Kyiv)
Kyryliuk M. L. (Kyiv)	Skrypnyk N. V. (Ivano-Frankivsk)
Kozakov O. V. (Kharkiv)	Sokolova L. K. (Kyiv)
Komisarenko Yu. I. (Kyiv)	Tronko M. D. (Kyiv)
Korpachev V. V. (Kyiv)	Urbanovych A. M. (Lviv)
Kravchenko V. I. (Kyiv)	Khyzhniak O. O. (Kharkiv)
Kravchun N. O. (Kharkiv)	Yuzvenko T. Yu. (Kyiv)

Editorial Council

Ismailov S. I. (Tashkent, Uzbekistan)	Prof. Mascarenhas R. (Lisbon, Portugal)
Melnichenko G. A. (Moscow, Russia)	Prof. Mota M. (Craiova, Romania)
Mokhort T. V. (Minsk, Belarus)	Prof. Papanas N. (Alexandroupolis, Greece)
Sviridenko N. Yu. (Moscow, Russia)	Prof. Radzevičienė L. (Kaunas, Lithuania)
Shestakova M. V. (Moscow, Russia)	Prof. Standl E. (Munich, Germany)
Prof. Agaçi F. (Tirana, Albania)	Prof. Szabolcs I. (Budapest, Hungary)
Prof. Alekna V. (Vilnius, Lithuania)	Prof. Tatoń J. (Warsaw, Poland)
Prof. Czupryniak L. (Warsaw, Poland)	Prof. Tkáč I. (Košice, Slovakia)
Prof. Holick M. (Boston, USA)	Prof. Yki-Järvinen H. (Helsinki, Finland)
	Prof. Zimmet P. (Melbourne, Australia)

Executive secretaries

***Ivan Ivanovych Pavlunyk,
Ivan Volodymyrovych Pankiv***

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2019
© Zaslavsky O. Yu., 2019

УДК 616.137-005.4-089-06:616.13-005.1-005.6-084

DOI: 10.22141/2224-0721.15.6.2019.185407

Колотило О.Б. Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»,
м. Чернівці, Україна

Корекція ендотеліальної дисфункції та порушень мікроциркуляції в пацієнтів із критичною ішемією нижніх кінцівок та високим ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(6):453-458. doi: 10.22141/2224-0721.15.6.2019.185407

Резюме. Актуальність. Епідеміологічні дослідження свідчать, що критична ішемія нижніх кінцівок трапляється в 500–1000 пацієнтів на один мільйон населення на рік. В Україні щорічно проводиться близько 10 000 реконструктивних операцій із приводу оклюзійних уражень артерій нижніх кінцівок. Одночасно щорічно виконується близько 8–10 тис. ампутацій нижніх кінцівок на ґрунті атеросклерозу. **Метою** дослідження було вивчення можливості корекції ендотеліальної дисфункції та порушень мікроциркуляції в пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок та високим ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень після реконструктивних операцій. **Матеріали та методи.** В основу роботи покладено аналіз комплексного обстеження та хірургічного лікування 220 хворих на облітеруючий атеросклероз аорти та магістральних артерій нижніх кінцівок. Ендотеліальну дисфункцію оцінювали шляхом визначення рівня маркерів: Р-селектину, Е-селектину, тканинного активатора плазміногену, ендотеліну-1, молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу, циркулюючих ендотеліальних клітин. **Результати.** Порівнюючи рівень ендотеліальної дисфункції та стан мікроциркуляції в ранньому післяопераційному періоді в пацієнтів із спеціальною доопераційною підготовкою й без такої, можна говорити про потребу та ефективність передопераційного застосування бета-блокатора небівололу, інгібітора АПФ периндоприлу аргініну та L-аргініну. **Висновки.** Застосування в передопераційному періоді бета-блокатора небівололу, інгібітора АПФ периндоприлу аргініну, L-аргініну та сольового гіперосмотичного гіпертонічного розчину декстрану в пацієнтів із високим ризиком реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень дає можливість запобігти значним порушенням при розвитку ендотеліальної дисфункції та погіршенню функціонування мікроциркуляторного русла й забезпечити оксигенацію тканин на рівні $5,04 \pm ,37$ мм рт.ст. після ревазуляризації нижніх кінцівок.

Ключові слова: реперфузійно-реоксигенаційний синдром; ендотеліальна дисфункція; мікроциркуляторне русло; критична ішемія; ревазуляризація

Вступ

Епідеміологічні дослідження свідчать, що критична ішемія нижніх кінцівок (КІНК) трапляється у 500–1000 пацієнтів на один мільйон населення на рік [1]. В Україні щорічно проводиться близько 10 000 реконструктивних операцій із приводу оклю-

зійних уражень артерій нижніх кінцівок. Одночасно щорічно виконується близько 8–10 тис. ампутацій нижніх кінцівок на ґрунті атеросклерозу [2, 4].

Досить високим залишається відсоток летальних наслідків: у ранньому післяопераційному періоді при трансметатарзальній ампутації стопи він дося-

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Колотило Олександр Богданович, кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: kob79@i.ua; контактний тел.: +38095-544-64-75.

For correspondence: Oleksandr Kolotylo, PhD, Associate Professor at the Department of Surgery, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: kob79@i.ua; contact phone: +38095-544-64-75.

Full list of author information is available at the end of the article.

гає 5,0–6,0 %, при ампутаціях гомілки — 5,0–10,0 %, а при високих проксимальних ампутаціях стегна — 10–20 % [3, 7]. Летальність у хворих із КІНК протягом 30 днів після високої екстреної ампутації досягає 25–39 %, протягом двох років — 25–56 %, через 5 років — 50–84 % [4, 12].

Консервативна терапія КІНК базується на комплексі підходів, що враховують етіологічні чинники (атеросклероз, порушення метаболізму циклопентан-пергідробенантенових сполук, тригліцеридів), патогенетичні чинники (порушення ендотелію, гемокоагуляції, системне запалення) та інші аспекти [5, 14].

Метою дослідження було вивчення можливості корекції ендотеліальної дисфункції та порушень мікроциркуляції в пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок та високим ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень після реконструктивних операцій.

Матеріали та методи

Дана стаття є фрагментом НДР кафедри хірургії № 2 «Обґрунтування, розробка та впровадження нових методів профілактики та лікування гнійно-септичних захворювань у хірургії з використанням фізичних чинників» (номер 0113U004036).

Стаття написана з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р., після дозволу комісії із біоетики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 3 від 05.04.2019).

В основу роботи покладено аналіз комплексного обстеження та хірургічного лікування 220 хворих на облітеруваний атеросклероз аорти та магістральних артерій нижніх кінцівок.

Ендотеліальну дисфункцію оцінювали шляхом визначення рівня маркерів: Р-селектину, Е-селектину, тканинного активатора плазміногену (t-РА), ендотеліну-1, молекули адгезії судинного ендотелію 1-го типу (sVCA M-1), циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК).

Концентрацію Р-селектину, Е-селектину, t-РА, sVCA M-1 визначали з використанням наборів фірми Bender MedSystems (Австрія) для імуноферментного аналізу. Концентрацію ендотеліну-1 встановлювали з використанням наборів фірми Biomedica (Канада) для імуноферментного аналізу. Оцінку реакції проводили на мікропланшетному напівавтоматичному фотометрі Sunrise (Tecan, Австрія) за допомогою промивної станції Hydroflex (Tecan, Австрія) [6].

Для визначення ЦЕК застосували методику J. Nádovcov та Н.Н. Пертишева і співавт. (2001 р.).

Визначали рівні метаболітів оксиду азоту (NO), фактор росту ендотелію судин (VTGF) іму-

ноферментним методом із використанням аналізатора KNGO111 для VTGF та реактиву Грісса — для NO.

Для одержання інформації про зміни капілярного кровотоку й артеріовенулярного шунтування крові застосовували метод лазерної доплерівської флуориметрії за допомогою апарата ЛАКК («ЛАЗМА», Росія). Метод дозволяє оцінити інтегральний кровообіг по капілярах шкіри і поверхнево розміщених артеріолах і венулах. Дослідження проводяться в ділянці основи великого пальця стопи.

Визначали базальний рівень перфузії шкіри (ПШ), концентрацію еритроцитів (КЕ). Рівень перфузії тканин залежить від концентрації еритроцитів і швидкості їх пересування. Швидкість капілярного кровотоку (ШКК) розраховували шляхом ділення рівня ПШ на показник КЕ.

Шкірний перфузійний тиск (ШПТ) визначали за допомогою методу лазерної доплерівської флуориметрії з використанням сфїгмоманометричного методу. Для оцінки результатів проводили визначення відношення ШПТ/РСТ (регіонарний систолічний тиск) — індекс шкірного тиску (ШІТ).

Індекс опору мікроциркуляторного русла розраховували за формулою Хагена — Пуазеля як відношення величини перфузійного тиску до інтегральної величини перфузії шкіри.

Результати

З метою запобігання поглибленню ендотеліальної дисфункції та нормалізації стану ендотелію призначали бета-блокатор небіволлол, інгібітор АПФ периндоприлу аргінін та L-аргінін. Для корекції порушень мікроциркуляторного русла та нормалізації мікросудинної проникності в передопераційному періоді призначали сольовий гіперосмотичний гіпертонічний розчин декстрану.

Передопераційна підготовка у пацієнтів із високим ризиком розвитку реперфузійного синдрому дає можливість стабілізувати і знизити рівень ендотеліальної дисфункції (табл. 1).

Зокрема, перед хірургічним втручанням уміст у крові ЦЕК знизився на 17,99 % ($p < 0,05$), Р-селектину — на 18,97 % ($p < 0,05$), ендотеліну-1 — на 15,62 % ($p < 0,05$), рівень NO — на 13,92 %. Реваскуляризація нижніх кінцівок сприяє підвищенню рівня ендотеліальної дисфункції за рахунок збільшення вмісту в крові ЦЕК, Р-селектину, ендотеліну-1 відповідно у 2,3 ($p < 0,001$) раза, в 1,1 ($p > 0,05$) раза, в 1,7 ($p < 0,001$) раза.

Водночас зазначене зниження вмісту в крові Е-селектину, NO, VEGF в 1,3 ($p < 0,05$) раза, в 1,1 ($p > 0,05$) раза, в 1,2 ($p > 0,05$) раза відповідно. Зниження вмісту в крові NO, VEGF вказує на те, що передопераційна цілеспрямована підготовка дещо гальмує реперфузійне ушкодження ендотелію.

У пацієнтів із спеціальною передопераційною підготовкою після реваскуляризації нижніх кінцівок рівень ПШ у 2,4 раза ($p < 0,001$), а показник

КЕ — у 2,0 раза ($p < 0,001$) були вищими, ніж аналогічні показники в пацієнтів без цілеспрямованої передопераційної підготовки. Подібне відбувається за умови зниження в 1,3 раза ($p < 0,05$) показника ШПТ і в 1,3 раза ($p < 0,05$) — індекса ОМР.

Указаний рівень функціонування мікроциркуляторного русла дав можливість забезпечити оксигенацію тканин на рівні $5,04 \pm 0,37$ мм рт.ст., що вище в 1,4 раза ($p < 0,05$) за рівень оксигенації в пацієнтів після хірургічного втручання за умови стандартної доопераційної підготовки.

Порівнюючи рівень ендотеліальної дисфункції в ранньому післяопераційному періоді в пацієнтів із спеціальною доопераційною підготовкою й без такої (табл. 2), можна говорити про потребу та ефективність передопераційного застосування бета-блокатора небіволулу та інгібітора АПФ.

У пацієнтів із передопераційною цілеспрямованою підготовкою після реваскуляризації нижніх кінцівок уміст у крові ЦЕК і ендотеліну-1 був нижчим відповідно в 1,3 ($p < 0,05$) раза, у 2,1 ($p < 0,001$) раза за їх рівень у пацієнтів із стандартною передопераційною підготовкою.

Крім того, спеціальна доопераційна підготовка сприяла підвищенню вмісту в крові Р-селектину, Е-селектину, VEGF за незмінної концентрації NO

порівняно з рівнем зазначених складових ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із звичайною передопераційною підготовкою після хірургічного втручання.

На доопераційному етапі в пацієнтів із застосуванням спеціальної підготовки відчутних змін показників функціонування мікроциркуляторного русла порівняно з показниками в пацієнтів без цілеспрямованої передопераційної підготовки не виявлено. Однак на післяопераційному етапі не помічено суттєвого погіршення у функціонуванні мікроциркуляторного русла (табл. 3).

Завдяки цілеспрямованій доопераційній підготовці, метою якої було зниження рівня ендотеліальної дисфункції, вдалося запобігти значним порушенням мікроциркуляторного русла (табл. 4).

Обговорення

Реперфузійне ушкодження тканин, активація нейтрофілів супроводжуються адгезією лейкоцитів на поверхні ушкоджених ендотеліальних клітин з утворенням лейкоцитарно-тромбоцитарних конгломератів, що сприяє порушенню мікроциркуляції. Висока адгезивно-агрегаційна здатність лейкоцитів провокує порушення цілості ендотеліального шару, активізує процес згортання крові та сприяє

Таблиця 1. Корекція ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із високим ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень ($M \pm m$)

Показники	При госпіталізації	Після підготовки	Після операції
ЦЕК, клітин $\times 10^4$ /л	$8,56 \pm 1,53$	$7,02 \pm 1,57^*$	$16,45 \pm 2,61^{**}$
Р-селектин, нг/мл	$225,10 \pm 23,35$	$164,35 \pm 21,55^*$	$192,37 \pm 51,49$
Е-селектин, нг/мл	$49,65 \pm 8,17$	$46,29 \pm 6,23$	$35,17 \pm 5,27^{**}$
Ендотелін-1, фмоль/мл	$6,53 \pm 0,37$	$5,51 \pm 0,37^*$	$9,41 \pm 0,57^{**}$
NO, мкм/л	$48,16 \pm 6,54$	$41,53 \pm 4,71$	$38,47 \pm 5,48$
VEGF, пк/мл	$84,05 \pm 7,35$	$96,69 \pm 6,69$	$84,21 \pm 6,97^{**}$

Примітки: * — вірогідна різниця між показниками при госпіталізації та показниками після підготовки; ** — вірогідна різниця між показниками після підготовки та показниками після операції.

Таблиця 2. Ефективність корекції порушень ендотеліальної дисфункції в пацієнтів із високим ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень ($M \pm m$)

Показники	Хворі із високим ризиком розвитку реперфузійних ускладнень		Хворі із високим ризиком розвитку реперфузійних ускладнень + корекція	
	До операції	Після операції	До операції	Після операції
ЦЕК, клітин $\times 10^4$ /л	$10,35 \pm 1,73$	$21,81 \pm 3,68$	$7,28 \pm 1,57^*$	$16,45 \pm 2,61^{**}$
Р-селектин, нг/мл	$265,16 \pm 25,77$	$184,58 \pm 67,27$	$164,35 \pm 21,55^*$	$192,37 \pm 51,49$
Е-селектин, нг/мл	$51,43 \pm 8,63$	$31,74 \pm 6,36$	$46,29 \pm 6,23$	$35,17 \pm 5,27$
Ендотелін-1, фмоль/мл	$8,79 \pm 0,41$	$19,41 \pm 0,54$	$5,51 \pm 0,37$	$9,41 \pm 0,57^{**}$
NO, мкм/л	$59,35 \pm 6,95$	$40,87 \pm 5,39$	$44,53 \pm 4,71^*$	$39,47 \pm 5,48$
VEGF, пк/мл	$104,11 \pm 6,85$	$75,21 \pm 6,97$	$96,69 \pm 6,69^*$	$85,21 \pm 6,97^{**}$

Примітки: * — вірогідна різниця між показниками до операції без корекції та показниками до операції з корекцією; ** — вірогідна різниця між показниками після операції без корекції та показниками після операції зі спеціальною корекцією.

мікротромбоутворенню, посиленню катаболічних процесів і збільшенню клітин швидкого реагування. Ендотеліальна дисфункція призводить до пригнічення механізму регуляції місцевих процесів гемостазу, проліферації й підтримки тону судин, як наслідок — поглиблюються порушення мікроциркуляторного русла.

На доопераційному етапі підготовки пацієнта до операційного втручання нами не були застосовані засоби зниження нейтрофільної активності. Під час ревазуляризації нижніх кінцівок активація нейтрофільних лейкоцитів супроводжується адгезією їх на поверхні ушкоджених ендотеліальних клітин з утворенням лейкоцитарно-тромбоцитарних конгломератів, які і спричиняють порушення мікроциркуляції.

Лікування хворих на гнійно-некротичні захворювання нижніх кінцівок, особливо при ускладнених формах, є складним завданням та поєднує комплекс заходів, метою яких є вплив як на організм хворого, так і на збудника [14]. Лікування проводять з урахуванням збудника інфекції, фази та локалізації запального процесу, особливостей загальних і місцевих проявів, що визначає необхід-

ність індивідуалізації лікування, спрямованого на усунення інфекції та гнійного осередку, інтоксикації, компенсацію порушень функцій організму. Гнійно-некротичні захворювання нижніх кінцівок поєднують низку поліморфних патологічних станів (трофічні виразки, гострі активні нагнійні процеси, хронічні інфекційно-запальні процеси, ранові дефекти з персистуючим запаленням, що довго не загоюються, різні за характером, поширеністю та локалізацією некрози тканин стопи), що зумовлюють вживання різних за обсягом і терміновістю лікувальних заходів, до складу яких входить використання антибактеріальних засобів [15]. Узагальнення результатів провідних досліджень вказує на те, що основною причиною виконання таких видів оперативних втручань, що спричиняють утворення тяжких анатомічних дефектів дистальних відділів нижніх кінцівок і значних порушень статокінетичної функції, є прогресування некротичного та інфекційно-запального процесу із залученням великих масивів тканин кінцівки у кількох топографо-анатомічних зонах, що, у свою чергу, зумовлює показання до проведення розширених некретомій та атипичних ампутацій стопи.

Таблиця 3. Корекція порушень мікроциркуляції у пацієнтів із високим ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень ($M \pm m$)

Показники	При госпіталізації	Після підготовки	Після операції
ПШ, ПЕ	25,32 ± 4,25	29,18 ± 4,71	38,48 ± 4,45*
КЕ, ум.од.	20,86 ± 5,31	24,99 ± 5,78	25,97 ± 5,74
ШКК, см/с	1,21 ± 0,07	1,23 ± 0,09	1,18 ± 0,32
ШПТ, мм рт.ст.	34,41 ± 4,31	34,05 ± 4,29	30,69 ± 4,51
ІШТ, ум.од.	1,27 ± 0,17	1,22 ± 0,16	1,18 ± 0,09
ОМР, ЕПС	1,51 ± 0,09	1,52 ± 0,10	1,29 ± 0,31*
Тс рО ₂ , мм рт.ст.	3,14 ± 0,21	3,97 ± 0,32	5,04 ± 0,37*

Примітка: * — вірогідна різниця між показниками при госпіталізації та після операції.

Таблиця 4. Ефективність корекції порушень мікроциркуляції в пацієнтів із високим ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень ($M \pm m$)

Показники	Хворі із високим ризиком розвитку реперфузійних ускладнень		Хворі із високим ризиком розвитку реперфузійних ускладнень + корекція	
	До операції	Після операції	До операції	Після операції
ПШ, ПЕ	25,32 ± 4,25	16,19 ± 3,34	29,18 ± 4,71	38,48 ± 4,45**
КЕ, ум.од.	20,86 ± 5,31	12,75 ± 5,59	24,99 ± 5,78	25,97 ± 5,74**
ШКК, см/с	1,21 ± 0,07	0,92 ± 0,07	1,23 ± 0,09	1,18 ± 0,09**
ШПТ, мм рт.ст.	34,41 ± 4,31	42,15 ± 4,41	34,05 ± 4,29	30,69 ± 4,51
ІШТ, ум.од.	1,27 ± 0,17	1,35 ± 0,12	1,22 ± 0,16	1,18 ± 0,09**
ОМР, ЕПС	1,51 ± 0,09	1,78 ± 0,08	1,52 ± 0,10	1,29 ± 0,31**
Тс рО ₂ , мм рт.ст.	3,14 ± 0,21	3,51 ± 0,17	3,97 ± 0,32*	5,04 ± 0,37**

Примітки: * — вірогідна різниця між показниками до операції без корекції та показниками до операції з корекцією; ** — вірогідна різниця між показниками після операції без корекції та показниками після операції з корекцією.

Висновки

Застосування в передопераційному періоді бета-блокатора небівололу, інгібітора АПФ периндоприлу аргініну, L-аргініну та сольового гіперосмотичного гіпертонічного розчину декстрану в пацієнтів із високим ризиком реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень дає можливість запобігти значним порушенням при розвитку ендотеліальної дисфункції та погіршенню функціонування мікроциркуляторного русла й забезпечити оксигенацію тканин на рівні $5,04 \pm 0,37$ мм рт.ст. після ревазуляризації нижніх кінцівок.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Cherniak VA. Surgery of critical ischemia of the lower extremities. *UMJ Heart and Vessels*. 2013;(41):54-63. (in Ukrainian).
2. Hallett JV, Bower TC, Cherry KJ. Selection and preparation of high-risk patients for repair of abdominal aortic aneurysm. *Mayo Clin Proc*. 1994 Aug;69(8):763-768. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61096-9.
3. Nikulnikov PI, Ratushnik AV, Furkalo SN, Guch AA, Liskunov AV. Tactics of treatment of the multifocal atherosclerosis. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2009;9(1):318-321. (in Russian).
4. Kalmykov EL, Skrypnyk DA, Vinogradov RA, Gaibov AD. 30th Annual Meeting of the European Society for Vascular Surgery (Copenhagen, Denmark, September 28-30, 2016). *Angiology and vascular surgery*. 2017;23(1):143-147. (in Russian).
5. Poluektov LV, Poluektov VL, Dudarev VE. The choice of reconstruction method for multiple occlusive lesions of the brachiocephalic arteries. *Angiology and vascular surgery*. 2000;6(3):131-135. (in Russian).
6. Honcharuk ND. By the method of determining the type of central hemodynamic. *Naukovi praci. Tehnogenna bezpeka*. 2009;226(238):40-44. (in Russian).
7. Horobets NM. New strategic approaches towards correction of endothelial dysfunction. *Liky Ukrainy*. 2015;(188):20-24. (in Ukrainian).
8. Genyk SM, Simchich AV. Reperfusion syndrome after revascularization of the ischemic lower limbs. *UMJ Heart and Vessels*. 2016;(3):104-108. (in Ukrainian).
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
10. Strobl FF, Brechtel K, Schmehl J, et al. Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease. *J Endovasc Ther*. 2013 Oct;20(5):699-706. doi: 10.1583/13-4275MR.1.
11. Teraa M, Conte MS, Moll FL, Verhaar MC. Critical limb ischemia: current trends and future directions. *J Am Heart Assoc*. 2016 Feb 23;5(2). pii: e002938. doi: 10.1161/JAHA.115.002938.
12. Goshchyhsky VB, Pyatnychka OZ, Migenko BO. Place of the therapeutic neoangiogenesis in critical ischemia treatment of lower limbs. *Art of medicine*. 2018;(4):44-47. (in Ukrainian).
13. Kalinin RE, Pshennikov AS, Suchkov IA. Reperfusion injury of tissues in lower limb arterial reconstructive surgery. *Novosti Khirurgii*. 2015;23(3):348-352. (in Russian).
14. Antoniou GA, Fisher RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torella F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol*. 2014 Nov;63(2):79-87. doi: 10.1016/j.vph.2014.09.001.
15. Fakhry F, Spronk S, van der Laan L, et al. Endovascular revascularization and supervised exercise for peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Nov 10;314(18):1936-44. doi: 10.1001/jama.2015.14851.

Отримано/Received 29.07.2019

Рецензовано/Revised 14.08.2019

Прийнято до друку/Accepted 04.09.2019 ■

Information about author

Oleksandr Kolotylo, PhD, Associate Professor at the Department of Surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: kob79@i.ua; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3905-5052>

Колотило А.Б.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Коррекция эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции у пациентов с критической ишемией нижних конечностей и высоким риском развития реперфузионно-реоксигенационных осложнений

Резюме. Актуальность. Эпидемиологические исследования показывают, что критическая ишемия нижних конечностей встречается у 500–1000 пациентов на один миллион населения в год. В Украине ежегодно проводится около 10 000 реконструктивных операций по поводу окклюзионных поражений артерий нижних конечностей. Одновременно ежегодно выполняется около 8–10 тыс. ампутаций нижних конечностей на почве атеросклероза. **Целью исследования** было изучение возможности коррекции эндотелиальной дисфункции и нарушений микроцирку-

ляции у пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей и высоким риском развития реперфузионно-реоксигенационных осложнений после реконструктивных операций. **Материалы и методы.** В основу работы положен анализ комплексного обследования и хирургического лечения 220 больных облитерирующим атеросклерозом аорты и магистральных артерий нижних конечностей. Эндотелиальную дисфункцию оценивали путем определения уровня маркеров Р-селектина, Е-селектина, тканевого активатора плазминогена, эндотели-

на-1, молекулы адгезии сосудистого эндотелия I-го типа, циркулирующих эндотелиальных клеток. **Результаты.** Сравнивая уровень эндотелиальной дисфункции и состояние микроциркуляции в раннем послеоперационном периоде у пациентов со специальной дооперационной подготовкой и без таковой, можно говорить о необходимости и эффективности предоперационного применения бета-адреноблокатора небиволола, ингибитора АПФ периндоприла аргинина и L-аргинина. **Выводы.** Применение в предоперационном периоде бета-блокатора небиволола, ингибитора АПФ периндоприла аргинина, L-аргинина и

солевого гипертонического гипертонического раствора декстрана у пациентов с высоким риском реперфузионно-реоксигенационных осложнений позволяет предотвратить значительные нарушения при развитии эндотелиальной дисфункции и ухудшение функционирования микроциркуляторного русла и обеспечить оксигенацию тканей на уровне $5,04 \pm 0,37$ мм рт.ст. после ревазуляризации нижних конечностей.

Ключевые слова: реперфузионно-реоксигенационный синдром; эндотелиальная дисфункция; микроциркуляторное русло; критическая ишемия; ревазуляризация

O.B. Kolotylo

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Correction of endothelial dysfunction and impaired microcirculation in patients with critical ischemia of the lower extremities and a high risk of development of reperfusion-reoxygenation complications

Abstract. Background. Epidemiological studies show that critical ischemia of the lower extremities occurs in 500–1,000 patients per million population per year. About 10,000 reconstructive operations are performed annually in Ukraine for occlusive arterial lesions of the lower extremities. At the same time, about 8–10 thousand amputations of the lower extremities due to atherosclerosis are performed annually. The objective was to study the possibility of correcting endothelial dysfunction and microcirculation disorders in patients with chronic critical lower limb ischemia and a high risk of reperfusion-reoxygenation complications after reconstructive operations. **Materials and methods.** The work is based on an analysis of a comprehensive examination and surgical treatment of 220 patients with obliterated atherosclerosis of the aorta and main arteries of the lower extremities. Endothelial dysfunction was assessed by determining the level of the following markers: P-selectin, E-selectin, tissue plasminogen activator, endothelin-1, vascular cell adhesion molecule 1, circulating

endothelial cells. **Results.** Comparing the severity of endothelial dysfunction and the state of microcirculation in the early postoperative period in patients with and without special preoperative preparation, it is possible to state the necessity and effectiveness of the preoperative use of nebivolol beta-blocker, angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril arginine and L-arginine. **Conclusions.** The use of beta-blocker nebivolol, angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril arginine, L-arginine and saline hyperosmotic hypertonic dextran solution in the preoperative period in patients at high risk of reperfusion-reoxygenation complications can prevent significant disturbances in the development of endothelial dysfunction and impaired microcirculation and provide tissue oxygenation at the level of 5.04 ± 0.37 mmHg after revascularization of the lower extremities.

Keywords: reperfusion-reoxygenation syndrome; endothelial dysfunction; microvasculature; critical ischemia; revascularization