

УДК 616.15-005:616.136-007.64-089

СИНДРОМ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ И НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИ ОТКРЫТОМ И ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ ПРОТЕЗИРОВАНИИ ИНФРАРЕНАЛЬНОЙ АНЕВРИЗМЫ БРЮШНОЙ АОРТЫ

© 2015 г. ¹А. А. Карпенко, ²Алт. А. Дюсупов, ¹А. Н. Шилова, ²А. З. Дюсупов, ²Алм. А. Дюсупов, ²А. А. Дюсупова, ²Е. Т. Сабитов, ³⁻⁵А. М. Гржибовский

¹Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина, г. Новосибирск;

²Государственный медицинский университет г. Семей, Казахстан; ³Норвежский институт общественного здравоохранения, г. Осло, Норвегия; ⁴Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск;

⁵Международный казахско-турецкий университет им. Х. А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан

В период с марта 2013 по май 2014 года для изучения развития синдрома ишемии-реперфузии и непосредственных результатов лечения проведено проспективное нерандомизированное экспериментальное клиническое исследование 43 больных с инфраренальной аневризмой брюшной аорты (АБА), в зависимости от способа лечения поделенных на две группы: с открытым (ОП, n = 26) и эндоваскулярным (ЭВП, n = 17) протезированием. Основными критериями включения в исследование были АБА II и III типа по А. В. Покровскому и выполнение оперативного вмешательства в плановом порядке. В качестве маркеров ишемии-реперфузии изучены С-реактивный белок, провоспалительный цитокин интерлейкин-6 (ИЛ-6), противовоспалительный цитокин интерлейкин-10 (ИЛ-10) и окислительный статус. Уровень маркеров ишемии-реперфузии у больных с ОП в целом был выше, чем у больных с ЭВП, а по уровню ИЛ-6 превышение было статистически значимым (p = 0,001). Чем длительнее время пережатия брюшной аорты при ОП, тем выше уровень маркеров – у больных с временем пережатия брюшной аорты более 30 мин отмечено значимое превышение уровня ИЛ-6 перед снятием зажима с брюшной аорты (p = 0,035) и после запуска магистрального кровотока к обеим нижним конечностям (p = 0,050), а также превышение показателя окислительного статуса крови перед снятием зажима с брюшной аорты, после запуска магистрального кровотока к ногам и через 30 мин после окончания операции (p = 0,001). Количество местных и системных осложнений в раннем послеоперационном периоде было больше у больных после ОП (p = 0,002), что по данному показателю говорит о преимуществах ЭВП.

Ключевые слова: аневризма брюшной аорты, ишемия-реперфузия, цитокины, открытое протезирование (ОП), эндоваскулярное протезирование (ЭВП)

ISCHEMIA-REPERFUSION SYNDROME AND RESULTS OF OPEN AND ENDOVASCULAR REPAIR OF INFRARENAL ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM

¹А. А. Karpenko, ²Alt. A. Dyussupov, ¹А. N. Shilova, ²А. Z. Dyussupov, ²Alm. A. Dyussupov, ²А. А. Dyussupova, ²Е.Т. Sabitov, ³⁻⁵А. М. Grjibovski

¹Novosibirsk Institute of Circulation Pathology name after E. N. Meshalkin, Novosibirsk, Russia; ²Semey State Medical University, Kazakhstan; ³Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway; ⁴Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; ⁵International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan

In the period from March 2013 to May 2014, in order to study the syndrome of ischemia-reperfusion and immediate treatment results, a prospective non-randomized clinical study of 43 patients with infrarenal abdominal aortic aneurysm (AAA) was realized. The patients, depending on the method of treatment, divided into 2 groups: 26 patients with open repair (OR) and 17 patients with endovascular repair (EVAR). The main criteria for inclusion into the study were AAA of II and III type by A. V. Pokrovsky and elective repair of the AAA. As markers of ischemia-reperfusion C-reactive protein, proinflammatory cytokine IL-6, anti-inflammatory cytokine IL-10 and oxidative status were investigated. The level of ischemic inflammation and reperfusion markers in patients with OR was generally higher than in patients with EVAR, and the level of IL-6 excess was statistically significant (p = 0.001). The longer the time compression of the abdominal aorta in the OR the higher the level of markers of ischemia-reperfusion. In patients with a time compression of the abdominal aorta more than 30 minutes there was a significant excess of IL-6 before removing the clamp from the abdominal aorta (p = 0.035) and after the start of the magistral blood flow to both lower extremities (p = 0.050), as well as significant excess of indicator of oxidative status of the blood Oxystat before removing the clamp from the abdominal aorta, after the launch of the main blood flow to the feet and 30 minutes after the end of surgery (p = 0.001). The number of local and systemic complications at the early postoperative period was significantly higher in patients undergoing OR (p = 0.002), which for this indicator shows the benefits of EVAR.

Keywords: abdominal aortic aneurysm, ischemia-reperfusion, cytokines, open repair (OR), endovascular repair (EVAR)

Библиографическая ссылка:

Карпенко А. А., Дюсупов Алт. А., Шилова А. Н., Дюсупов А. З., Дюсупов Алм. А., Дюсупова А. А., Сабитов Е. Т., Гржибовский А. М. Синдром ишемии-реперфузии и непосредственные результаты при открытом и эндоваскулярном протезировании инфраренальной аневризмы брюшной аорты // Экология человека. 2015. № 11 С. 25–32.

Karpenko A. A., Dyussupov Alt. A., Shilova A. N., Dyussupov A. Z., Dyussupov Alm. A., Dyussupova A. A., Sabitov E. T., Grjibovski A. M. Ischemia-reperfusion Syndrome and Results of Open and Endovascular Repair of Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysm. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, 11, pp. 25–32.

В современной сосудистой хирургии аневризмы брюшной аорты (АБА) представляют одну из наиболее актуальных проблем. Изучение данной патологии в условиях воздействия экологических факторов риска окружающей среды, в том числе техногенных, имеет важное значение. Мультицентровые скрининговые исследования среди населения старше 55 лет демонстрируют распространенность данной нозологии 4,9–8,9 % у мужчин и 0,7–2,2 % у женщин [13, 16].

Наиболее распространенными способами хирургического лечения АБА являются открытое протезирование (ОП) и эндоваскулярное протезирование (ЭВП) брюшной аорты. ОП выполняется при отсутствии анатомических условий для установки стент-графта: короткая шейка аневризмы – менее 10 мм, диаметр шейки более 34 мм, циркулярный тромбоз или кальцификация шейки, выраженная аугуляция, субокклюзия или окклюзия на уровне подвздошных артерий, препятствующие доставке и позиционированию модулей стент-графта [12, 19].

При выполнении ОП необходимым условием является пережатие брюшной аорты и магистральных артерий выше и ниже аневризматического расширения, что позволяет выполнить иссечение аневризмы с последующим протезированием пораженного участка сосудистым протезом. В отличие от открытой операции при ЭВП не происходит пережатия брюшной аорты и кровотоков по брюшной аорте практически не останавливается, если не учитывать единичные минуты времени, необходимого для расправления основного тела стент-графта. Кровоток пережимается на уровне общих бедренных артерий (ОБА) с двух сторон для установки интродьюсеров и затем для проведения систем доставки модулей стент-графта.

Пережатие брюшной аорты сопровождается острым нарушением кровообращения и гипоксией тканей в ниже располагаемых органах: левой половине толстой кишки, нижней половине туловища, органах малого таза и нижних конечностях. Пережатие ОБА сопряжено с ишемией только нижних конечностей.

При пережатии брюшной аорты сразу ниже почечных артерий, в связи с низкой толерантностью к гипоксии, происходят деструктивные изменения в кишечнике, а в дальнейшем в мышцах нижних конечностей. Все это ведет к образованию и накоплению токсичных метаболитов, воздействующих на молекулярную оксигенацию, с образованием супероксида, гидроксильных свободных радикалов, цитокинов и других веществ, образуемых вследствие недостатка кислорода. При снятии зажима с брюшной аорты и бедренных артерий все эти агрессивные вещества попадают в общий кровоток и провоцируют полиорганную недостаточность, вызывая в первую очередь поражение наиболее чувствительных органов: головного мозга, сердца, легких, почек, печени. Развивается так называемый синдром ишемии-реперфузии [4, 8].

Для определения степени выраженности синдрома ишемии-реперфузии в мировой практике используют различные методы. Все они основаны на определении

в крови уровня продуктов, образуемых вследствие недостатка кислорода: свободных радикалов кислорода, антиоксидантов, продуктов перекисидации липидов, цитокинов и других [1].

ЭВП считается минимально инвазивной альтернативой ОП, особенно для пожилых пациентов со множеством сопутствующей патологии [21, 2]. Способ, как полагают [11, 18], имеет ряд преимуществ над открытой хирургией с точки зрения меньшей летальности и частоты осложнений колебания интраоперационных параметров гемодинамики [6]. Несколько исследований также показали, что ЭВП сопровождается менее выраженным и обширным воспалительным ответом в сравнении с ОП, особенно в отношении выделения цитокинов, тем самым подтверждая концепцию меньшего развития ишемии-реперфузии и последующих осложнений после ЭВП. В ряде исследований [2, 17], напротив, отмечено, что ЭВП может вызвать неожиданный системный воспалительный ответ, который был назван постимплантационным синдромом [2]. В нескольких публикациях, в том числе в одной из последних [6, 5], говорится об отсутствии преимуществ ЭВП над ОП в меньшем развитии фатальных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

С учетом наличия вышеуказанных противоречий нами проведено исследование двух групп больных с АБА, перенесших плановое ОП и ЭВП, на предмет наличия у них синдрома ишемии-реперфузии и непосредственных результатов лечения.

Методы

В период с марта 2013 года по май 2014-го проведено проспективное нерандомизированное экспериментальное клиническое исследование 43 больных с АБА, которые в зависимости от способа лечения поделены на 2 группы: 1-ю составили 26 больных с ОП, 2-ю – 17 больных с ЭВП.

Больные обеих групп оперировались в Центре сосудистой и гибридной хирургии Новосибирского научно-исследовательского института имени академика Е. Н. Мешалкина. На выполнение исследования было получено разрешение этического комитета института и информированное согласие пациентов.

Основными критериями включения в исследование были АБА II и III типа по А. В. Покровскому и выполнение оперативного вмешательства в плановом порядке. Соответственно исключались больные с АБА I и IV типа по А. В. Покровскому, с надрывом и разрывом АБА, которым операция выполнялась в экстренном порядке.

Средний возраст больных на момент операции в 1-й группе 66,0 лет (Me = 65; Q1 = 64; Q3 = 70,3), во 2-й – 71,3 года (Me = 72; Q1 = 65; Q3 = 76). Мужчины составили основную массу больных в обеих группах – 20 (76,9 %) человек в 1-й и 15 (88,2 %) человек во 2-й, женщины – 6 (23,1 %) больных в 1-й группе и 2 (11,8 %) во 2-й.

Исследуемые больные в обеих группах имели раз-

личную сопутствующую патологию, среди которых преобладали болезни системы кровообращения, артериальная гипертензия и хронический гастрит (табл. 1).

Таблица 1

Сопутствующая патология	Абсолютное число (%)	
	1-й группа, n=26	2-я группа, n=17
Ишемическая болезнь сердца	22 (84,6)	15 (88,2)
Постинфарктный кардиосклероз	5 (19,2)	7 (41,2)
Нарушения мозгового кровообращения	17 (65,4)	12 (70,6)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	7 (26,9)	3 (17,6)
Хроническая обструктивная болезнь легких	4 (15,4)	3 (17,6)
Артериальная гипертензия	22 (84,6)	15 (88,2)
Хронический гастрит	18 (69,2)	15 (88,2)
Аденома предстательной железы	8 (30,8)	7 (41,2)
Хроническая почечная недостаточность	12 (46,2)	6 (35,3)
Хронический холецистит	4 (15,4)	4 (23,5)
Сахарный диабет	3 (11,5)	—

Всем больным выполнялось ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий. Гемодинамически значимое поражение сонных артерий в 1-й группе больных выявлено в 4 (15,4 %) случаях, во 2-й — в 1 (5,9 %) случае.

Коронарография у больных выполнена в 23 (88,5 %) случаях в 1-й группе и в 14 (82,4 %) случаях во 2-й. По результатам последней хирургически значимых стенозов не выявлено у 7 (26,9 %) больных 1-й группы и 1 (5,9 %) больного 2-й, однососудистое поражение обнаружено в 5 (10,5 %) случаях в 1-й группе, во 2-й группе однососудистого поражения коронарных артерий не выявлено, двухсосудистое — в 3 (11,5 %) случаях у больных 1-й группы и в 4 (23,5 %) случаях у больных 2-й, трехсосудистое — у 8 (30,8 %) и 9 (52,9 %) больных соответственно.

В зависимости от наличия гемодинамически значимого поражения в бассейне коронарных и сонных артерий перед выполнением открытой операции на брюшной аорте по поводу аневризмы у больных 1-й группы предварительно были выполнены следующие операции: стентирование коронарных артерий — 8 (30,8 %), аортокоронарное шунтирование — 5 (19,2 %), имплантация электрокардиостимулятора — 2 (7,7 %), каротидная эндартерэктомия — 4 (15,4 %), стентирование почечной артерии — 1 (3,8 %). Во 2-й группе больных перед ЭВП были выполнены операции: стентирование коронарных артерий — 3 (17,6 %), протезирование аортального клапана с аортокоронарным шунтированием — 1 (5,9 %), имплантация электрокардиостимулятора — 2 (11,8 %), имплантация кардиовертера дефибрилятора — 2 (11,8 %).

Для верификации состояния брюшной аорты и ее ветвей всем больным выполнялось ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная томография с ангиографией (1-я группа — 18 (69,2 %); 2-я группа — 17 (100,0 %)) и при необходимости, с целью уточнения состояния висцеральных и тазовых артерий, аортография (1-я группа — 8 (30,8 %); 2-я — 4 (23,5 %)). Средний максимальный поперечный диаметр АБА в 1-й группе больных составил 76,7 мм (Me = 67,5; Q1 = 50; Q3 = 100), во 2-й — 66,5 мм (Me = 70; Q1 = 50,5; Q3 = 80).

Все больные оперировались в плановом порядке. В 1-й группе выполнялась открытая операция — резекция аневризмы с различными видами реконструкции брюшной аорты: линейное протезирование брюшной аорты — 6 (23,1 %) случаев, бифуркационное аортоподвздошное протезирование — 12 (46,2 %), бифуркационное аортоподвздошно-бедренное протезирование — 2 (7,7 %), бифуркационное аортобедренное протезирование — 6 (23,1 %). Время пережатия брюшной аорты в 1-й группе больных было обусловлено формой, локализацией и типом АБА, в зависимости от которых выполнялась соответствующая реконструкция брюшной аорты и составило в среднем 30,3 (Me = 30,0, Q1 = 21,8; Q3 = 35,0) мин (табл. 2).

Время пережатия ОБА зависело от времени, необходимого для проведения модулей стент-графта через подвздошные артерии, особенно проведения контрлатерального модуля, правильного их позиционирования и расправления, устранения эндодиков I и III типов при их наличии и составило в среднем 164,7 (Me = 140, Q1 = 125,0; Q3 = 175,0) мин (табл. 3).

В качестве маркеров ишемии-реперфузии были изучены С-реактивный белок (СРБ), ИЛ-6, ИЛ-10 и окислительный статус. СРБ определяли на биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU-680, использовались реактивы CRP Latex и CRP Latex highly sensitive компании Beckman Coulter. ИЛ-6 и ИЛ-10 определяли на наборах e-Bioscience: Human IL-6 Platinum ELISA и Human IL-10 Platinum ELISA, 96 луночный планшет для иммуноферментного анализа (ИФА). Для окислительного статуса использовали набор Biomedica OxyStat assay (Peroxides), 96-луночный планшет для ИФА, с помощью которого определяли количественный уровень перекиси в сыворотке крови.

Для выявления степени выраженности синдрома ишемии-реперфузии делали забор крови из поверхностных вен предплечья и определяли уровень соответствующих маркеров ишемии-реперфузии. В 1-й группе у каждого больного брали 4 пробы крови: за 30 мин до начала операции — проба 1, перед снятием зажима с брюшной аорты — проба 2, через 5 мин после восстановления магистрального кровотока по брюшной аорте и нижним конечностям — проба 3 и

Таблица 2

Время пережатия брюшной аорты у больных с открытым протезированием (1-я группа, n = 26)	
Вид реконструкции брюшной аорты по поводу АБА	Время пережатия брюшной аорты, мин
Бифуркационное аортоподвздошное протезирование	21
Бифуркационное аортоподвздошное протезирование	22
Бифуркационное аортоподвздошное протезирование	10
Линейное протезирование брюшной аорты	30
Бифуркационное аортоподвздошное протезирование	32
Бифуркационное аортобедренное протезирование	25
Бифуркационное аортобедренное протезирование	25
Бифуркационное аортобедренное протезирование с реимплантацией НБА в протез	35
Бифуркационное аортоподвздошное протезирование	15
Бифуркационное аортобедренное протезирование	25
Бифуркационное аортоподвздошное протезирование	25
Бифуркационное аортоподвздошно-бедренное протезирование с протезированием левой почечной артерии	45
Бифуркационное аортоподвздошно-бедренное протезирование	35
Линейное протезирование брюшной аорты	20
Бифуркационное аортоподвздошное протезирование	35
Бифуркационное аортоподвздошное протезирование	30
Бифуркационное аортоподвздошное протезирование	30
Бифуркационное аортоподвздошное протезирование	22
Бифуркационное аортобедренное протезирование	60
Бифуркационное аортоподвздошное протезирование	30
Линейное протезирование брюшной аорты с протезированием левой почечной артерии	50
Линейное протезирование брюшной аорты	26
Линейное протезирование брюшной аорты	20
Линейное протезирование брюшной аорты	30
Бифуркационное аортобедренное протезирование	30
Бифуркационное аортоподвздошное протезирование	30

через 30 мин после окончания операции — проба 4. Во 2-й группе больных брали 3 пробы крови. Если проводить сравнительный анализ с 1-й группой, то выпадает проба 2: за 30 мин до начала операции — проба 1, через 5 мин после восстановления магистрального кровотока по нижним конечностям — проба 3 и через 30 мин после окончания операции — проба 4. На каждом этапе брали по 6 мл крови для приготовления сыворотки и 4 мл крови для приготовления плазмы.

Таблица 3

Время пережатия общих бедренных артерий у больных с эндоваскулярным протезированием (2-я группа, n = 17)	
Вид реконструкции брюшной аорты по поводу АБА	Время пережатия ОБА, мин
Эндопротезирование стент-графтом «Zenith»	210
Эндопротезирование стент-графтом «Ella»	150
Эндопротезирование стент-графтом «Ella»	190
Эндопротезирование стент-графтом «Zenith»	100
Эндопротезирование стент-графтом «Zenith»	370
Эндопротезирование стент-графтом «Zenith»	140
Эндопротезирование стент-графтом «Ella»	140
Эндопротезирование стент-графтом «Zenith»	130
Эндопротезирование стент-графтом «Zenith»	140
Эндопротезирование стент-графтом «Zenith»	160
Эндопротезирование стент-графтом «Zenith»	290
Эндопротезирование стент-графтом «Ella»	120
Эндопротезирование стент-графтом «Ella»	130
Эндопротезирование стент-графтом «Aorfix»	110
Эндопротезирование стент-графтом «Aorfix»	110
Эндопротезирование стент-графтом «Aorfix»	150
Эндопротезирование стент-графтом «Aorfix»	130

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программы SPSS, версия 20. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD). В случае отсутствия подчинения закону нормального распределения количественных данных, последние представлены в виде M — выборочное среднее, Me — медиана, $Q1$ и $Q3$ — нижний и верхний квартили в качестве мер рассеяния. Качественные данные представлены в виде абсолютного числа и процента. Перед началом анализа количественных данных проводилась их проверка на нормальность распределения ($Q-Q$ диаграмма, асимметрия, критерий Шапиро — Уилка для выборок до 50 наблюдений). При нормальном распределении для сравнения количественных данных использовались параметрические критерии (t -критерий Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ), в противном случае использовались непараметрические критерии (критерий Манна — Уитни, Краскелла — Уоллиса). Для сравнения качественных признаков использовались χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера. За критерий статистически значимых различий принимали значения $p < 0,05$.

Результаты

Согласно проведенному анализу, больные 2-й группы были статистически значимо старше больных 1-й группы ($U = 130,5$; $p = 0,023$). По сопутствующей патологии со стороны жизненно важных органов в целом больные обеих групп были сопоставимы между собой; значимое различие отмечено только по частоте постинфарктного кардиосклероза, данная патология была диагностирована чаще во 2-й группе ($p = 0,005$).

Гемодинамически значимое поражение сонных артерий выявлено в 1-й группе больных чаще, чем во 2-й ($\chi^2 = 3,9$; $p = 0,050$). По частоте выполнения

коронарографии больные обеих групп были сопоставимы между собой ($\chi^2 = 0,3$; $p = 0,592$), однако по тяжести поражения коронарного русла больные 2-й группы были значительно тяжелее ($p < 0,05$).

Количество предварительно выполненных оперативных вмешательств по поводу коронарной патологии или значимого поражения сонных артерий в целом в 1-й группе больных (20,0–76,9 %) было значительно больше, чем во 2-й (8,0–47,1 %) ($\chi^2 = 7,258$; $p = 0,007$).

Результаты проб крови на уровень соответствующих маркеров ишемии-реперфузии анализировали в сравнительном аспекте – ОП и ЭВП (рис. 1).

По данным диаграмм рис. 1 видно, что исследуемые больные обеих групп были сопоставимы по исходному уровню изучаемых маркеров ишемии-реперфузии. Уровень СРБ был выше во всех пробах у больных 2-й группы, но эта разница оказалась статистически не значимой ($p > 0,05$). Уровень СРБ увеличился во 2-й пробе у больных 1-й группы и в 3-й пробе у больных 2-й группы, однако в последующих пробах не имел тенденции к увеличению в обеих группах больных.

В отличие от СРБ уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 увеличивался с каждой последующей пробой. При этом уровень ИЛ-6 у больных 1-й группы значительно превышал уровень в идентичных пробах у больных 2-й группы в 3-й и 4-й пробах ($p = 0,001$). Уровень ИЛ-10 также значительно был больше у больных 1-й группы в сравнении с больными 2-й в 3-й и 4-й пробах, однако данная разница оказалась статистически не значимой ($p > 0,05$).

Показатель окислительного статуса, Oxystat, или перекись, в 1-й группе больных во 2-й пробе увеличился почти на 50 % от исходного уровня, однако в последующем снизился практически до нормальных

цифр (норма 350 мкмоль/л). У больных 2-й группы уровень перекиси в сыворотке крови, в 3-й и 4-й пробах был даже несколько меньше исходного уровня. Разница показателей перекиси в пробах больных 1-й и 2-й групп была статистически не значимой ($p > 0,05$).

Помимо сравнительного анализа на уровень цитокинов в крови у больных после открытой операции и эндоваскулярного протезирования мы отдельно изучили цитокиновый статус у больных с ОП в зависимости от времени пережатия брюшной аорты (рис. 2). 26 больных 1-й группы поделили на 2 подгруппы: с временем пережатия брюшной аорты до 30 мин – 17 человек и с временем пережатия более 30 мин – 9 человек. Время 30 мин было взято на основании значения медианы (Me) времени пережатия брюшной аорты у 26 исследованных больных.

Проведенный анализ цитокинового статуса у 26 больных с ОП в зависимости от времени пережатия брюшной аорты показал, что средние значения всех цитокинов во всех пробах крови больше у больных с временем пережатия брюшной аорты более 30 мин. При этом отмечено значимое превышение уровня ИЛ-6 во 2-й ($p = 0,035$) и 3-й ($p = 0,050$) пробах крови, а также значимое превышение показателя окислительного статуса крови Oxystat во 2, 3 и 4-й пробах крови ($p = 0,001$). Данное обстоятельство объективно доказывает наличие взаимосвязи между временем пережатия брюшной аорты и развитием ишемического воспаления и реперфузии.

Помимо цитокинового статуса мы также изучили результаты лечения проанализированных больных в раннем послеоперационном периоде. Критериями оценки были наличие или отсутствие осложнений, функция жизненно важных органов на фоне перене-

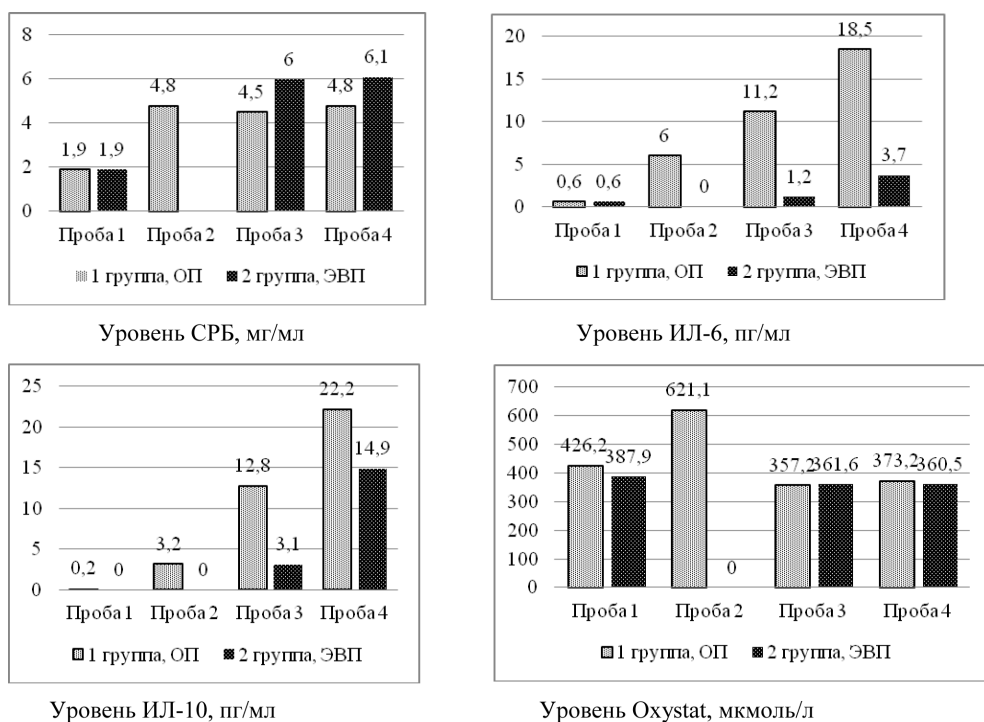


Рис. 1. Диаграммы уровней маркеров ишемии-реперфузии у больных с открытым и эндоваскулярным протезированием АБА

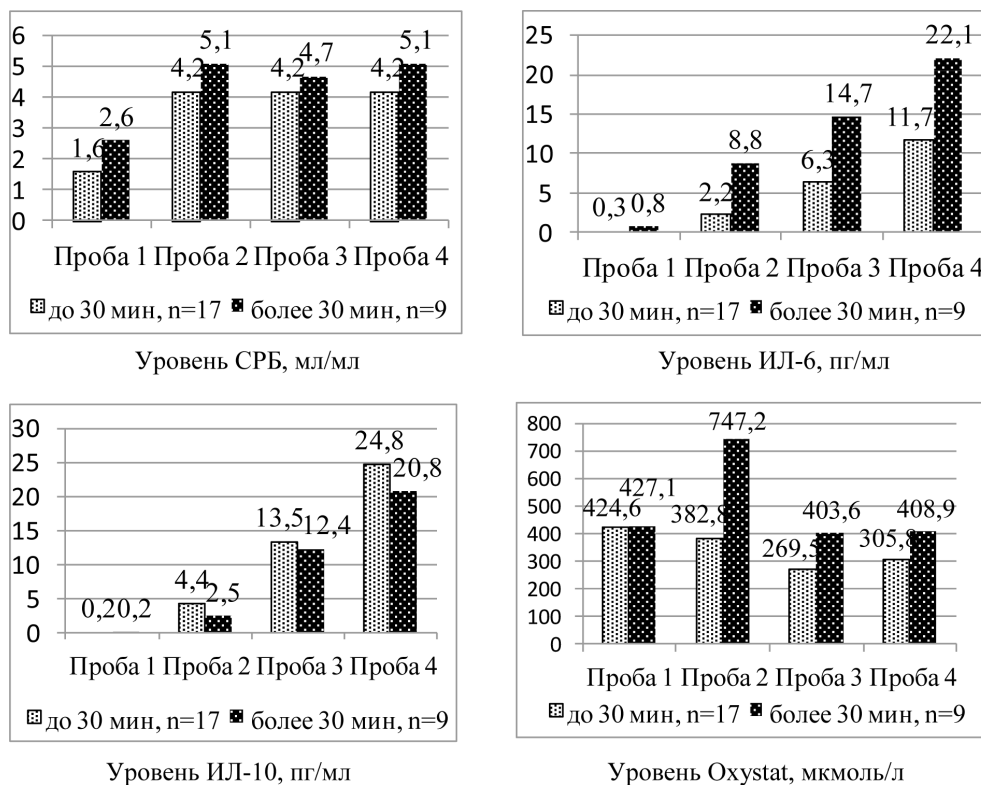


Рис. 2. Диаграммы уровней маркеров ишемии-реперфузии у больных с открытым протезированием АБА в зависимости от времени пережатия брюшной аорты

сенной операции, восстановление кровотока в нижних конечностях, адекватность кровообращения в заинтересованных бассейнах, показатели анализов крови и мочи, восстановление перистальтики кишечника, состоятельность и заживление послеоперационных ран (табл. 4).

Таблица 4

Осложнения в раннем послеоперационном периоде

Вид осложнения	Абсолютное число (%)	
	1-я группа n=26	2-я группа n=17
Инфаркт миокарда	1 (3,8)	—
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (3,8)	—
Острая ишемия кишечника	1 (3,8)	—
Забрюшинная гематома	3 (11,5)	—
Диссекция интимы подвздошной артерии	—	1 (5,9)
Всего	6 (23,1)	1 (5,9)

Как видно из данных табл. 4, в 1-й группе больных общее количество осложнений в раннем послеоперационном периоде (6; 23,1 %) было значительно больше, чем во 2-й группе (1; 5,9 %) ($\chi^2 = 10,0$; $p = 0,002$). Также нужно отметить, что в 1-й группе больных имели место системные осложнения в виде инфаркта миокарда и инсульта, а также острая ишемия левой половины толстого кишечника, которые также могут быть спровоцированы длительным пережатием брюш-

ной аорты с последующей ишемией и интоксикацией. В случае с инфарктом миокарда время пережатия брюшной аорты составило 50 мин, с инсультом — 45 мин и ишемией кишечника — 40 мин. Однако при проведении регрессионного однофакторного и многофакторного анализа значимой статистической связи между временем пережатия брюшной аорты и системными осложнениями в 1-й группе больных выявлено не было: инфаркт миокарда — ОШ 1,1 (0,8–1,4), инсульт — ОШ 1,4 (0,9–1,8), острая ишемия левой половины толстого кишечника — ОШ 0,8 (0,2–1,3).

Обсуждение результатов

Проведенный нами анализ показывает, что одним из важных моментов в развитии синдрома ишемии-реперфузии при хирургическом лечении АБА является время пережатия брюшной аорты — чем длительнее пережатие брюшной аорты, тем длительнее ишемия и более выражена реперфузия. При пережатии брюшной аорты тотчас ниже почечных артерий из магистрального кровотока выключается вся нижняя половина туловища и нижние конечности, наиболее подверженными ишемией органами являются левая половина толстого кишечника и нижние конечности.

При ЭВП кровотоки пережимается только на ОБА, при этом сохраняется коллатеральный кровоток через систему поясничных артерий, ВПА, ягодичных артерий, ректальных и глубоких бедренных артерий. Этим объясняется менее выраженная ишемическая и реперфузионная реакция на более длительное пережатие ОБА при ЭВП.

Недостаточное кровоснабжение и кислородное

голодание тканей вызывают стимуляцию анаэробного клеточного метаболизма, сопровождающегося ацидозом, снижением запасов клеточного гликогена и АТФ. Это ведет к нарушению функции клеточной мембраны, сосудистой эндотелиальной дисфункции и адгезии клеток, дисрегуляции фермента ксантиноксидазы и активации кининов, системы комплемента и свертывания. Компоненты системы комплемента вызывают дегрануляцию тучных клеток, что сопровождается выделением медиаторов воспаления, формированием мембраноатакующих комплексов, которые вызывают осмотический лизис клетки. Макрофаги поглощают помеченные системой комплемента клетки [15].

После деклипирования брюшной аорты и восстановления магистрального кровотока происходит реперфузия и реоксигенация тканей, которые сопровождаются образованием свободных радикалов кислорода: супероксида, гидроксильного радикала, перекиси водорода и гипохлорной кислоты. Активные формы кислорода вызывают перикисное окисление липидов (ПОЛ), активацию системы комплемента, высвобождение арахидоновой кислоты и повышенный синтез молекул эндотелиальной адгезии [15].

Таким образом, ткани и органы, кровоснабжаемые инфраренальным отделом брюшной аорты, во время открытой операции по поводу АБА подвергаются двойному удару — сначала ишемии, а затем реперфузии. При этом помимо локального поражения образуются агрессивные продукты ишемического и реперфузионного воспаления — компоненты системы комплемента, свертывающей системы, молекулы эндотелиальной адгезии, медиаторы воспаления, протеазы, цитокины, вазоактивные вещества и другие, попадая в общий ток крови, вызывают поражение организма в целом и способствуют развитию полиорганной недостаточности [2, 3].

Выбор ИЛ-6 и ИЛ-10 в качестве маркеров ишемии-реперфузии обусловлен тем, что они являются важнейшими медиаторами острой фазы воспаления: ИЛ-6 — провоспалительный, а ИЛ-10 — наоборот, противовоспалительный. ИЛ-6 в мышцах и жировой ткани стимулирует мобилизацию энергии, которая приводит к повышению температуры тела, а также является главным стимулятором синтеза печенью белков острой фазы, стимулирует пролиферацию и дифференцировку В- и Т-клеток, стимулирует лейкоцитопоз, секретируется макрофагами, фибробластами, клетками сосудистого эндотелия, Т-клетками, глиальными клетками, эпителиальными клетками и кератиноцитами кожи. ИЛ-10 обладает многими противовоспалительными свойствами, включая способность подавлять лихорадку, продуцируется Т-клетками и может рассматриваться как антагонист ряда других цитокинов, он подавляет продукцию всех провоспалительных цитокинов, интерферона, пролиферативный ответ Т-клеток на антигены и митогены, а также подавляет секрецию активированными моноцитами ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли и ИЛ-6 [9].

C. Aivatidi и G. Vourliotakis с соавт. был произведен анализ всех возможных статей в PubMed в период с 1966 года по июль 2010-го, которые касаются изучения ишемического стресса при операциях по поводу АБА, выделено 14 статей. В двух работах из 14 исследователи использовали в качестве биомаркеров ишемии-реперфузии интерлейкины-1, 6, 8, 10 [1].

В группе больных с ЭВП имело место одно местное осложнение, связанное с техникой выполнения операции и анатомо-морфологическими изменениями подвздошной артерии. В группе больных с ОП помимо местных осложнений отмечены системные осложнения в виде инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, а также острая ишемия левой половины толстой кишки.

Указанные системные осложнения обусловлены тем, что клипирование аорты повышает пред- и постнагрузку на сердце, вследствие чего снижается сократимость миокарда, сердечный выброс и формируется легочная гипертензия. При деклипировании аорты на фоне токсического действия метаболитов свободно-радикального ПОЛ и активации секреторной активности нейтрофильных гранулоцитов кардиогемодинамические расстройства характеризуются снижением сократительной способности миокарда и вазоплегией, а компенсаторное увеличение сердечного выброса происходит за счёт тахикардии при лимитированном ударном объеме сердца. Развивающееся в ходе реперфузионного синдрома диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови сопровождается микроэмболизацией сосудов малого круга кровообращения и приводит к внутрилегочному шунтированию крови. Рост секреторной активности нейтрофильных гранулоцитов является важным фактором расстройства газообменной функции легких и снижения индекса оксигенации. В раннем послеоперационном периоде на эти изменения накладываются обструктивно-рестриктивные нарушения вентиляции, в развитии которых принципиальную роль играет активация комплементарной системы. На всех этапах оперативного лечения дыхательная недостаточность развивается на фоне кардиодепрессии. Расстройства кислородтранспортной функции крови проявляются снижением кислородной ёмкости артериальной крови, уменьшением доставки кислорода тканям [2, 10, 14].

Поражение центральной нервной системы при ишемии-реперфузии характеризуется нарушением гематоэнцефалического барьера и миграцией лейкоцитов в мозговую ткань с высвобождением различных протеаз, медиаторов, активных форм кислорода. Развивается отек головного мозга, повышается внутричерепное давление, что проявляется нарушением сенсорной, моторной и когнитивной функциями [20].

Негативное влияние толстокишечной ишемии, даже в легкой и средней степени тяжести, заключается в том, что при этом появляются токсичные метаболиты, воздействующие на молекулярную оксигенацию с образованием супероксидаз и гидроксильных сво-

бодных радикалов. Последние вызывают деструкцию клеток слизистой толстой кишки с потерей клеточного кишечного барьера, что влечет за собой попадание патогенных бактерий из просвета кишечника в системный кровоток и развитие эндотоксемии. В итоге интоксикация на фоне множества сопутствующей патологии провоцирует развитие полиорганной недостаточности [7].

Таким образом, на основании полученных данных об уровне цитокинов в крови исследуемых больных, которые изучались нами как маркеры ишемии-реперфузии, а также на основании полученных результатов в раннем послеоперационном периоде можно заключить, что уровень маркеров ишемического воспаления и реперфузии у больных с ОП в целом был выше, чем у больных с ЭВП, а по уровню ИЛ-6 превышение было статистически значимым ($p = 0,001$).

Чем длительнее время пережатия брюшной аорты при ОП, тем выше уровень маркеров ишемии-реперфузии — у больных с временем пережатия брюшной аорты более 30 мин отмечено значимое превышение провосполительного цитокина ИЛ-6 перед снятием зажима с брюшной аорты ($p = 0,035$) и после запуска магистрального кровотока к обеим нижним конечностям ($p = 0,050$), а также значимое превышение показателя окислительного статуса крови *Oxystat* перед снятием зажима с брюшной аорты, после запуска магистрального кровотока к ногам и через 30 мин после окончания операции ($p = 0,001$).

Количество местных и системных осложнений в раннем послеоперационном периоде было значимо больше у больных после ОП ($p = 0,002$), что, несомненно, по данному показателю говорит о преимуществах ЭВП.

В целом, чтобы получить общую картину сравнительного анализа ОП и ЭВП, необходимо изучение отдаленных результатов лечения и отдаленной выживаемости больных, что требует проведения дополнительных исследований.

Список литературы / References

1. Aivatidi C., Vourliotakis G., Georgopoulos S. et al. Oxidative stress during abdominal aortic aneurysm repair - biomarkers and antioxidant's protective effect: a review. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2011; 15: 245-252.
2. Blum U., Voshage G., Lammer J., Beyersdorf F., Töllner D. et al. Endoluminal stent-grafts for infrarenal abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 1997; 336: 13-20.
3. Collard C. D., Gelman S. Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Prevention of Ischemia-Reperfusion Injury. *Anesthesiology*. 2001; 94: 1133-8
4. Gelman S. The Pathophysiology of Aortic Cross-clamping and Unclamping. *Anesthesiology*. 1995; 82(4): 1026-57.
5. Huang Y., Glowiczki P., Oderich G. S., et al. Outcome after open and endovascular repairs of abdominal aortic aneurysms in matched cohorts using propensity score modeling. *Journal of Vascular Surgery*. 2015; 62: 304-311.
6. Kahn R. A., Moskowitz D. M., Manspeizer H. E., et al. Endovascular aortic repair is associated with greater hemodynamic stability compared with open aortic reconstruction. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1999; 13: 42-6.

7. Kong S. E., Blennerhassett L. R., Heel K. A., et al. Ischemia-reperfusion injury to the intestine. *Australia New Zealand Journal of Surgery*. 1998; 68: 554-61

8. Malick I. H., Yang W., Winslet M. C., Seifalian A. M. Ischemia-Reperfusion Injury of the Intestine and Protective Strategies Against Injury. *Digestive Diseases and Sciences*. 2004; 49(9): 1359-77.

9. Marks V. et al. Differential diagnosis by laboratory medicine. 2002. Springer Verlag. P. 234-240.

10. Maxwell S. R., Lip G. Y. Reperfusion injury: A review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *International Journal of Cardiology*. 1997; 58: 95-117.

11. May J., White G. H., Yu W., et al. Concurrent comparison of endoluminal versus open repair in the treatment of abdominal aortic aneurysms: analysis of 303 patients by life table method. *J Vasc Surg*. 1998; 27: 213-21.

12. Moll F. L., Powell J. T., Fraedrich G. with co-authors. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European Society for vascular surgery. *European journal of vascular and endovascular surgery*. 2011; 41: 1-58.

13. Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomized controlled trial. *The Lancet*. 2002; 360: 1531-9.

14. Romson J. L., Hook B. G., Kunkel S. L., et al. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation*. 1983; 67: 1016-23

15. Russell R. C., Roth A. C., Kucan J. O., Zook E. G. Reperfusion injury and oxygen free radicals: a review. *Journal of Reconstructive Microsurgery*. 1989; 5: 79-84.

16. Singh K., Bona A. K., Jacobsen B. K., Bjork L., Solberg S. Prevalence and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: the Tromsø Study. *Am J Epidemiol*. 2001; 154: 236-44.

17. Swartbol P., Norgren L., Albrechtsson U., et al. Biological responses differ considerably between endovascular and conventional aortic aneurysm surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996; 12: 18-25.

18. Treharne G. D., Thompson M. M., Whiteley M. W., Bell P. R., Vascular Surgical Society of Great Britain and Ireland. Endovascular aortic aneurysm repair reduces mortality: a physiological analysis. *Br J Surg*. 1999; 86: 697.

19. Walker T. G., Kalva S. P., Yedula K. et al. Clinical Practice Guidelines for Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair: Written by the Standards of Practice Committee for the Society of Interventional Radiology and Endorsed by the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe and the Canadian Interventional Radiology Association. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2010; 21: 1632-55.

20. Winquist R. J., Kerr S. Cerebral ischemia-reperfusion injury and adhesion. *Neurology*. 1997; 49: 23-6

21. Woodburn K. R., May J., White G. H. Endoluminal abdominal aortic aneurysm surgery. *Br J Surg*. 1998; 85: 435-43.

Контактная информация:

Дюсупов Алтай Ахметкалиевич — кандидат медицинских наук, проректор по научной и клинической работе Государственного медицинского университета г. Семей, сосудистый хирург высшей категории

Адрес: 071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая, 103

E-mail: altay-doc77@mail.ru