Применение терапии дексаметазоном при лечении острой ишемии нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Арискина Ольга Борисовна –
кандидат биологических наук,
научный сотрудник отдела
лабораторной диагностики
ГБУ СПб НИИ СП
им. И.И. Джанелидзе
(Санкт-Петербург,
Российская Федерация)
E-mail: olga.ariskina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6311-1259>

Магамедов И.Д., Пивоварова Л.П., Нохрин С.П., Сорока В.В., Арискина О.Б.,
Осипова И.В., Рязанов А.Н., Курилов А.Б., Количенко Л.В., Гончарова О.В.

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Ключевые слова:

острая ишемия
нижних конечностей,
дексаметазон, воспаление,
оксидативный стресс

Цель – выяснить влияние терапии дексаметазоном на показатели иммунной реактивности, интенсивность окислительного стресса и деструкции тканей при острой ишемии нижних конечностей, представляющей угрозу потери конечности.

Материал и методы. Обследован 71 больной с острой ишемией нижних конечностей и базисной терапией, возраст 70 (60; 83) лет, с тромбозом артерий на фоне окклюзии артерий. Пациентам с некомпенсированной ишемией выполняли реваскуляризацию, пациентам с необратимой ишемией выполняли реваскуляризацию с целью снижения уровня ампутации. Выписаны 49 (69%) пациентов, летальный исход наблюдали у 22 (31%) пациентов. В группу с дополнительной противовоспалительной терапией дексаметазоном вошли 32 пациента; возраст 78 (68; 81) лет; 30 (94%) больных выписаны, 2 (6%) – летальный исход. Дексаметазон вводили внутривенно капельно в дозе 8 мг/200 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение от 4 до 6 дней после операции. Группу сравнения составили 15 здоровых волонтеров или пациентов с легкими системными расстройствами той же возрастной категории, средний возраст 70 (55; 80) лет. При поступлении в отделение сосудистой хирургии до операции, на 1, 3, 5, 7 и 10-е сутки после операции исследовали оксидантную активность крови по уровню спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, общую антиоксидантную активность плазмы, определяли уровни С-реактивного белка, креатинкиназы, количество лейкоцитов в крови с подсчетом лейкограммы. Оценку результатов лечения проводили по исходу заболевания и продолжительности лечения в койко-днях.

Результаты и обсуждение. Терапия дексаметазоном позволяет не только улучшить результаты послеоперационного лечения больных с острой ишемией нижних конечностей, но и снизить летальность с 31% при традиционной терапии до 6%, частоту осложнений, таких как гангрена, с 30% при использовании традиционной терапии до 6%; таких как сепсис с 10 до 6%; нагноение ран с 10 до 6% соответственно. Лечение дексаметазоном позволяет снизить количество ампутаций с 32% у больных с базисной терапией до 16%, сократить продолжительность лечения в среднем с 13 до 10 койко-дней.

Заключение. Терапия дексаметазоном способствует снижению числа послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности, уменьшению продолжительности госпитализации.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Магамедов И.Д., Пивоварова Л.П., Нохрин С.П., Сорока В.В., Арискина О.Б., Осипова И.В., Рязанов А.Н., Курилов А.Б., Количенко Л.В., Гончарова О.В. Применение терапии дексаметазоном при лечении острой ишемии нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021. Т. 9, № 4. С. 70–80. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-4-70-80>

Статья поступила в редакцию 05.04.2021. Принята в печать 01.11.2021.

The use of dexamethasone therapy in the treatment of acute ischemia of the lower limbs in elderly and senile patients

Magamedov I.D., Pivovarova L.P., Nokhrin S.P., Soroka V.V., Ariskina O.B., Osipova I.V.,
Ryazanov A.N., Kurilov A.B., Kolichenko L.V., Goncharova O.V.

Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 192242, St. Petersburg, Russian Federation

Aim of the work: to find out the effect of dexamethasone therapy on the parameters of immune reactivity, the intensity of oxidative stress and tissue destruction in acute ischemia of the lower limbs, which poses a threat of limb loss.

Material and methods. We examined 71 patients with acute ischemia of the lower limbs and basic therapy (46 men and 25 women), aged 70 [60; 83] years, with revealed thromboembolism against the background of arterial occlusion. Patients with uncompensated ischemia underwent revascularization, patients with irreversible ischemia underwent revascularization in order to reduce the level of amputation. 49 (69%) patients were discharged, death was observed in 22 (31%) patients. The group with additional anti-inflammatory therapy with dexamethasone included 32 patients; age 78 [68; 81] years; 14 men and 18 women, 30 (94%) patients were discharged, 2 (6%) dead. Dexamethasone was injected intravenously at a dose of 8 mg/200 ml of isotonic sodium chloride solution for 4 to 6 days after surgery. The control group consisted of 15 healthy volunteers or patients with mild systemic disorders of the same age group, with an average age of 70 [55; 80] years. Upon admission to the vascular surgery department before surgery, on the 1st, 3rd, 5th, 7th and 10th days after the operation, the following was investigated: the oxidative activity of blood according to the level of spontaneous and induced chemiluminescence, the total antioxidant activity of plasma, the level of C-reactive protein, the level of creatine kinase, the amount of leukocytes in blood with leukogram count. Evaluation of the treatment results was carried out according to the following criteria – the outcome of the disease and the duration of treatment in bed-days.

Results and discussion. Dexamethasone therapy allows not only to improve the results of postoperative treatment of patients with acute ischemia of the lower limbs, but also to reduce mortality from 31% with conventional therapy to 6%, the frequency of complications such as gangrene from 30% with conventional therapy to 6%; such as sepsis from 10 to 6%; suppuration of wounds from 10 to 6%, respectively. Dexamethasone treatment can reduce the number of amputations from 32% in patients with basic therapy to 16%, and reduce the duration of treatment from an average of 13 to 10 bed-days.

Conclusion. Dexamethasone therapy helps to reduce the number of postoperative complications, and postoperative mortality rate, and the duration of hospitalization.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Magamedov I.D., Pivovarova L.P., Nokhrin S.P., Soroka V.V., Ariskina O.B., Osipova I.V., Ryazanov A.N., Kurilov A.B., Kolichenko L.V., Goncharova O.V. The use of dexamethasone therapy in the treatment of acute ischemia of the lower limbs in elderly and senile patients. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2021; 9 (4): 70–80. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-1198-2021-9-4-70-80> (in Russian)

Received 05.04.2021. **Accepted** 01.11.2021.

CORRESPONDENCE

Olga B. Ariskina – MD, Researcher,
Laboratory Diagnostics Department,
Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze
Research Institute of Emergency
Medicine (St. Petersburg,
Russian Federation)
E-mail: olga.ariskina@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6311-1259>

Keywords:

acute ischemia of the lower
limbs, dexamethasone,
inflammation, oxidative
stress

Больные с острой ишемией нижних конечностей (ОИНК) имеют длительный стаж мультифокального атеросклероза – годы или десятилетия, у многих наблюдаются тромбозы в различных артериальных бассейнах (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения). Часть больных пребывают в стадии резистентности адаптационного синдрома, часть – в стадии ис-

тощения. У тех и других развивается воспаление, при обострении достигающее высокого уровня. Нами показано [1, 2], что после реконструктивной операции, когда развивается феномен реперфузии и огромная масса тканевых антигенов в виде молекул DAMP-s (клеточного дебриса, разрушенных митохондрий, протеолитических ферментов) устремляется в центральный кровоток, воспаление из

локального преобразуется в системное. Воспалительные цитокины, продуцируемые макрофагами, стимулируют выработку факторов коагуляции и избыточное образование тромбоцитов, повышая риск повторных артериальных тромбозов за счет активации клеточного звена гемостаза [3–5]. В свою очередь, повышение тромбообразования приводит к миграции тромбоцитов локально в очаг воспаления и обеднению ими центрального кровотока [6], что создает условия для внутренних кровотечений, например желудочно-кишечных, встречавшихся и в нашей практике, а также к формированию лейкоцитарно-тромбоцитарных конгломератов и, как следствие, к снижению перфузии тканей. Кроме того, тканевые антигены в реперфузионный период, помимо усиления воспаления, приводят к росту оксидативного стресса, вызывающего деструкцию клеток [7, 8]. Воспаление и оксидативный стресс взаимно потенцируют друг друга, способствуя возникновению патологического круга [9]. Поэтому целесообразно в периоде реперфузионных событий (фаза экссудативного воспаления) во время максимальной антигенной нагрузки – на 1–6-е сутки после реконструктивной операции в дополнение к базисной терапии, включающей антикоагулянтную, антиагрегантную, антибактериальную, присоединить противовоспалительную терапию дексаметазоном [10, 11].

Цель – выяснить зависимость иммунной реактивности, интенсивности окислительного стресса и деструкции тканей от способа медикаментозной терапии больных с ОИНК в послеоперационном периоде.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели обследован 71 больной с ОИНК и базисной терапией (46 мужчин и 25 женщин), возраст 70 (60, 83) лет, с выявленной тромбоэмболией на фоне окклюзии артерий с развитием ОИНК: некомпенсированной или необратимой ишемией нижних конечностей. Пациентам с некомпенсированной ишемией выполняли реваскуляризацию, пациентам с необратимой ишемией – реваскуляризацию с целью снижения уровня ампутации; объем оперативного вмешательства заключался в выполнении эмболэктомии с последующей большой ампутацией. В послеоперационном периоде больные получали терапию в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», пункт 3.9.10: Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым при эмболии и тромбозе артерий (код по МКБ-10: I74) [12]. Выписаны 49 (69%) пациентов, летальный

исход наблюдали в 22 (31%) случаях. В группу с дополнительной противовоспалительной терапией вошли 32 пациента с терапией дексаметазоном; возраст 78 (68; 81) лет; 14 мужчин и 18 женщин, 30 (94%) больных выписаны, у 2 (6%) – летальный исход. Дексаметазон вводили внутривенно капельно в дозе 8 мг/200 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение от 4 до 6 дней после операции. Дозы и продолжительность лечения отрабатывались опытным путем от меньшей дозировки с постепенным увеличением, также отрабатывали оптимальную продолжительность лечения. Группу сравнения составили 15 здоровых волонтеров или пациентов с легкими системными расстройствами той же возрастной категории, средний возраст – 70 (55; 80) лет. Получено информированное согласие от каждого участника, включенного в исследование. При поступлении в отделение сосудистой хирургии до операции на 1, 3, 5, 7 и 10-е сутки после операции исследовали оксидантную активность крови по уровню спонтанной и индуцированной хемилюминесценции (ХЛсп и ХЛинд), общую антиоксидантную активность (ОАА) плазмы [13], тогда же определяли уровень С-реактивного белка (СРБ) как белка острой фазы воспаления, уровень креатинкиназы (КК) как маркера цитолиза, количество лейкоцитов в крови с подсчетом лейкограммы. Оценку результатов лечения проводили по следующим критериям – исходу заболевания и продолжительности лечения в койко-днях. Больным с летальным исходом присваивалась оценка – 1; выписавшимся больным с продолжительностью лечения в койко-днях при выписке (КДВ) >14 дней – 2 (неудовлетворительно); больным с КДВ от 7 до 14 дней – 3 (удовлетворительно); больным с КДВ <7 дней – 4 (хорошо).

Статистическую оценку проводили методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1, использовали медиану и межквартильный размах, применяли *t*-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости $p < 0,05$. Использовали критерий корреляции Пирсона.

Результаты

Все больные имеют длительный стаж заболевания и коморбидный статус, у многих – рецидивирующее течение ОИНК. Из табл. 1 видно, что в обеих группах больных была сходная картина сопутствующих заболеваний.

В наших предыдущих исследованиях [1, 2] показано, что одним из ведущих компонентов патогенеза ОИНК является воспаление. По-

Таблица 1. Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с острой ишемией нижних конечностей (ОИНК) с базисной терапией и дополнительной противовоспалительной терапией

Показатель	Базисная терапия, возраст 70 (60; 83) лет		Лечение дексаметазоном, возраст 78 (68; 81) лет	
	абс.	%	абс.	%
Категория	71	100	32	100
Мужчины	46	65	14	44
Женщины	25	35	18	56
Благоприятный исход	49	70	30	94
Летальный исход	21	30	2	6
Заболевания панкреатобилиарной системы	26	37	6	19
Хронический пиелонефрит	23	32	11	34
Хроническая анемия	3	4	1	3
Сахарный диабет 2-го типа	5	7	8	32
Цереброваскулярные заболевания	18	26	10	31
Патология сердечно-сосудистой системы	71	100	32	100
Заболевания бронхолегочной системы	21	30	9	28
Хроническая обструктивная болезнь легких	3	4	2	6
Гипертоническая болезнь III степени	16	23	10	31
Рецидивы ОИНК	21	30	10	31

этому для улучшения результатов лечения мы предлагаем дополнительную терапию дексаметазоном – синтетическим глюкокортикостероидом, противовоспалительный эффект которого связан с угнетением продукции медиаторов воспаления.

Дексаметазон способствует стабилизации лизосомальных мембран, снижая концентрацию протеолитических ферментов в области воспаления, следовательно, уменьшая активность воспаления. Он уменьшает проницаемость стенок капилляров, обусловленную высвобождением гистамина, и тем самым снижает отек тканей и их дальнейшую деструкцию. При непосредственном воздействии на сосуды препарат оказывает

вазоконстрикторный эффект, ограничивающий относительную гипероксию во время реперфузии, а также снижает отек окружающих тканей [10, 11].

Наше исследование показало, что применение дексаметазона снижает продукцию СРБ – белка острой фазы воспаления (рис. 1). Продукция СРБ в процессе воспаления повышается не сразу, она индуцируется провоспалительными цитокинами, такими как ИЛ-6, уровень СРБ в крови больных с ОИНК максимален на 1–3-и сутки после операции. Активность воспаления влияет на продолжительность лечения. Корреляционная связь прослеживается на протяжении всего лечения: СРБ и койко-день выпи-

Рис. 1. Уровень С-реактивного белка (СРБ) у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной и дополнительной терапией дексаметазоном. Здесь и на рис. 2–5: * – различия с контролем ($p<0,05$); # – различия между группами ($p<0,05$)

Fig. 1. CRP level in patients with acute ischemia of the lower limbs with basic and additional therapy with dexamethasone. Here and in fig. 2–5: * – differences from control ($p<0.05$); # – differences between groups ($p<0.05$)

Рис. 2. Спонтанная хемилюминесценция (ХЛсп) у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной и дополнительной терапией дексаметазоном

Fig. 2. Spontaneous chemiluminescence in patients with acute ischemia of the lower limbs with basic and additional therapy with dexamethasone

савшихся больных (КДВ) $r=0,298$; $n=61$; $p<0,05$ – на 1-й день после операции; $r=0,451$; $n=31$; $p<0,05$ на 5-е сутки лечения; $r=0,610$; $n=20$; $p<0,05$ на 10-е сутки. Способ лечения (с применением дексаметазона или без него) влияет на интенсивность воспаления: лечение – СРБ $r=-0,398$; $n=38$; $p<0,05$ на 5-е сутки.

У $\frac{1}{3}$ больных обеих групп в качестве сопутствующего заболевания наблюдается хронический пиелонефрит (табл. 1), который оказывает влияние на уровень воспаления: хронический пиелонефрит – СРБ $r=0,362$; $n=36$; $p<0,05$ на 7-е сутки; а также на исход заболевания: хронический пиелонефрит – исход $r=-0,304$; $n=36$; $p<0,05$.

Ограничение воспалительных реакций позволяет снизить интенсивность разрушительного

действия оксидативного стресса, возникающего в период острой ишемии и усиливающегося в период реперфузии. На рис. 2 видно, что окислительный стресс у больных с базисной терапией, нормализовавшись к 5-м суткам, на 7–10-е сутки снова возрастает, что вызвано возникновением таких осложнений, как гангрена. Применение противовоспалительной терапии снижает число осложнений, окислительный метаболизм нормализуется при этом на 5–10-е сутки. От уровня оксидативного стресса зависит продолжительность лечения: ХЛсп – КДВ $r=0,392$; $n=46$; $p<0,05$. А уровень оксидативного стресса зависит от способа лечения: лечение – ХЛсп $r=-0,298$; $n=61$ на 3-и сутки лечения. ХЛсп – КДВ $r=0,899$; $n=46$; $p<0,001$; на 7-е сутки ХЛсп – КДВ $r=0,399$; $n=36$; $p<0,05$ на 10-е сутки.

Рис. 3. Индуцированная хемилюминесценция (ХЛинд) у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной и дополнительной терапией дексаметазоном

Fig. 3. Induced chemiluminescence in patients with acute ischemia of the lower limbs with basic and additional therapy with dexamethasone

Рис. 4. Общая антиоксидантная активность (ОАА) у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной и дополнительной терапией дексаметазоном

Fig. 4. General antioxidant activity in patients with acute ischemia of the lower limbs with basic and additional therapy with dexamethasone

Индукцированная хемилюминесценция (ХЛинд), отражающая степень напряжения метаболического резерва, под действием дексаметазона на 5–10-е сутки приближается к показателям здоровых волонтеров, в отличие от показателей больных с базисной терапией, переживающих в это время развитие инфекционных осложнений, таких как пиелонефрит и пневмония (рис. 3). Продолжительность лечения зависит от уровня ХЛинд. ХЛинд – КДВ $r=0,492$; $n=46$; $p<0,001$ на 3-и сутки лечения; ХЛинд – КДВ $r=0,437$; $n=36$; $p<0,05$ на 7-е сутки. Способ лечения влияет на окислительный метаболизм: лечение – ХЛинд $r=-0,308$; $n=61$; $p<0,05$ на 3-и сутки лечения.

Общая антиоксидантная активность повышена в результате адаптационных процессов у всех больных с ОИНК по сравнению с волонте-

рами (рис. 4), однако у больных с базисной терапией этого уровня оказывается недостаточно для нейтрализации оксидативного стресса. Противовоспалительная терапия способствует быстрому росту этого функционального показателя сразу в начале терапии. Лечение – ОАА $r=0,408$; $n=36$; $p<0,05$ на 7-е сутки лечения.

Лечение дексаметазоном оптимально эффективно в сроки от 4 до 6 дней после операции, так как именно в этот срок после восстановления кровотока продукты некроза, распада ишемизированных тканей устремляются в кровоток и наиболее интенсивно провоцируют развитие оксидативного стресса, который приводит к вторичному повреждению тканей кислородными радикалами. Доза 8 мг/200 мл изотонического раствора хлорида натрия достаточна для снижения избыточного воспаления в ответ на тканевые

Рис. 5. Уровень креатинкиназы (КК) у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной и дополнительной терапией дексаметазоном

Fig. 5. Creatine kinase level in patients with acute ischemia of the lower limbs with basic and additional therapy with dexamethasone

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей периферической крови больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной терапией и лечением с дексаметазоном, *Me* [Q0,25; Q0,75]

Сроки наблюдения	Вид терапии	ХЛсп	ХЛинд	ОАА	КК	СРБ	Le	Лимф., абс	ЛИИ
До операции	Базисная терапия (n=71)	14,9 8,3; 22,3	16,3* 10,3; 24,1	0,0075 0,0042; 0,0098	2445* 545; 5936	39,2* 8,4; 88,7	11,5* 7,6; 14,0	1,3* 0,8; 1,8	6,0* 3,9; 10,7
	Дексаметазон (n=32)	12,9 10,6; 15,8	13,6 11,8; 20,5	0,085* 0,0067; 0,0100	1619 511; 3969	15,9* 7,9; 32,4	9,6* 7,7; 11,7	1,5 1,0; 2,1	5,5 4,2; 7,1
После операции	Базисная терапия	13,4* 8,5; 22,3	15,7* 11,5; 22,0	0,0084* 0,0064; 0,0111	1711* 552; 5205	66,5* 31,9; 65,62	9,6* 7,5; 12,5	1,2* 0,8; 1,9	5,4* 4,1; 13,8
	Дексаметазон	14,5 10,0; 17,4	14,6* 11,8; 19,8	0,0127*# 0,0075; 0,0136	621 127; 2216	29,1* 18,6; 86,1	10,0* 8,1; 12,6	1,4 1,1; 2,1	5,2 3,6; 7,4
3-и сутки	Базисная терапия	14,8* 9,1; 25,4	20,7* 11,6; 26,4	0,0077* 0,0067; 0,0109	1130 270; 4166	102,1* 51,9; 157,4	10,0* 7,7; 12,5	1,8 1,3; 2,5	6,2 5,3; 6,9
	Дексаметазон	9,6# 7,4; 13,2	12,8# 7,8; 15,7	0,0118*# 0,0090; 0,0129	416 144; 771	29,8 12,6; 60,8	8,9* 7,1; 10,4	1,9 1,5; 2,5	5,8 3,0; 9,9
5-е сутки	Базисная терапия	10,0 8,6; 19,4	18,3* 11,2; 27,0	0,0083* 0,0068; 0,0106	1480 376; 4103	56,7* 35,5; 171,2	9,4* 6,6; 13,3	1,4* 1,0; 1,6	8,6* 4,8; 12,3
	Дексаметазон	9,7 7,9; 13,8	10,7# 8,8; 13,8	0,0120* 0,0084; 0,0128	315# 158; 479	16,4*# 11,2; 42,7	6,9* 5,8; 8,7	1,9# 1,3; 2,4	5,1 2,5; 7,9
7-е сутки	Базисная терапия	12,8 11,3; 18,7	18,5* 14,5; 33,7	0,0084* 0,0066; 0,0110	418 171; 1284	62,2* 20,7; 141,3	11,4* 6,9; 13,7	2,0 1,5; 2,6	7,0 4,1; 10,0
	Дексаметазон	11,3 8,7; 14,3	13,8# 10,5; 19,0	0,0121*# 0,0114; 0,0147	69 37; 110	28,4*# 14,7; 33,5	7,1* 5,9; 11,0	2,2 1,3; 2,8	5,3* 3,7; 13,4
10-е сутки	Базисная терапия	17,3* 9,8; 33,4	22,8* 13,1; 26,1	0,0098* 0,0076; 0,0125	148 84; 484	76,4* 64,0; 142,3	10,1* 7,8; 14,8	1,5 1,1; 1,7	8,3* 5,2; 11,4
	Дексаметазон	8,1# 7,0; 9,5	12,2# 8,7; 14,0	0,0134* 0,0120; 0,0140	212 120; 285	29,6*# 19,8; 32,7	12,4* 7,1; 19,0	1,8 1,5; 2,1	9,7 5,1; 10,7
Контроль (n=15)		8,7 7,3; 11,0	10,1 9,2; 15,6	0,0060 0,0060; 0,0065	76 65; 97	2,9 1,9; 4,1	5,1 4,5; 6,3	2,0 1,4; 2,4	4,6 2,9; 6,8

Примечание. * – различия с контролем; # – различия между группами ($p < 0,05$). Le – содержание лейкоцитов в крови (1×10^9); ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации. Расшифровка остальных аббревиатур дана в тексте.

антигены, но не приводит к снижению противомикробного иммунитета и нарушению репаративных процессов.

Лечение дексаметазоном применяется нами на 1–6-е сутки после операции в период реперфузионных событий, когда в кровотоке высвобождается большое количество продуктов деструкции тканей. Как показывает уровень креатинкиназы (КК) – маркера цитолиза – назначение дексаметазона снижает антигенную нагрузку у больных с дополнительной терапией вскоре после начала лечения (рис. 5). У больных с базисной терапией КК нормализуется к 7-м суткам лечения. Продолжительность лечения зависит от уровня КК: КК – КДВ $r = 0,352$; $n = 61$; $p < 0,05$ на 1-е сутки лечения, КК – КДВ $r = 0,407$; $n = 46$; $p < 0,001$

на 3-и сутки, КК – КДВ $r = 0,867$; $n = 26$; $p < 0,001$ на 10-е сутки. Способ лечения влияет на уровень КК $r = -0,409$; $n = 36$; $p < 0,05$ на 5-е сутки, а также на исход заболевания: хронический пиелонефрит – исход $r = -0,304$; $n = 36$; $p < 0,05$.

Способ лечения с применением дексаметазона позволяет не только улучшить результаты послеоперационного лечения больных с ОИНК, но и снизить летальность с 31% при традиционной терапии до 6%, частоту осложнений, таких как гангрена с 30% при использовании традиционной терапии до 6%; таких как сепсис – с 10% у больных с базисной терапией до 6%; нагноение ран снижается с 10 до 6% соответственно. Лечение дексаметазоном позволяет снизить количество ампутаций с 32% у больных с базисной терапией

Таблица 3. Осложнения, возникшие в процессе лечения острой ишемии нижних конечностей в группах с различной терапией

Осложнение	Базисная терапия		Лечение с дексаметазоном	
	абс.	%	абс.	%
Нагноение ран	7	10	2	6
Острый пиелонефрит	31	44	8	25
Желудочно-кишечное кровотечение	1	1	–	–
Гангрена	21	30	2	6
Пневмония	3	4	1	4
Острая почечная недостаточность	1	1	–	–
Сепсис	7	10	2	6
Инфаркт миокарда	2	3	–	–
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	1	1	3
Тромбоэмболия легочной артерии	8	11	–	–
Тромбоз мезентериальных сосудов	2	3	1	3
Нарушения малого круга кровообращения	6	8	2	6
Внутреннее кровотечение	1	1	–	–
Летальный исход	22	31	2	6

до 16%, сократить продолжительность лечения выписавшихся из стационара больных в среднем с 13 до 10 койко-дней. Динамика диагностических маркеров в процессе лечения и их различия при разных способах терапии отражены в табл. 2.

У больных с базисной терапией в процессе лечения развились осложнения: нагноение ран – 10%, острый пиелонефрит – 44%, гангрена – 30%, сепсис – 10%, пневмония – 4%, инфаркт миокарда – 3%, острое нарушение мозгового кровообращения – 1%, тромбоэмболия легочных артерий – 11%, тромбоз мезентериальных сосудов – 3%, нарушения малого круга кровообращения – 8%, внутреннее кровотечение 1% (табл. 3).

Больные, получавшие дексаметазон, страдали осложнениями в виде нагноения ран – 6%, острого пиелонефрита – 25%, гангрены – 6%, пневмонии 4%, сепсиса – 6%, ОНМК – 3%, тромбоза мезентериальных сосудов – 3%, нарушения малого круга кровообращения – 6%.

У больных с терапией дексаметазоном в процессе лечения развилось меньшее количество осложнений (табл.3), средняя продолжительность лечения была ниже, процент летальных исходов меньше, чем у больных с базисной терапией (рис. 6).

Сопутствующее заболевание – хронический пиелонефрит влияет на исход заболевания ($r=-0,320$; $n=46$; $p<0,05$ на 7-е сутки).

Выявленные корреляции свидетельствуют, что противовоспалительная терапия дексаметазоном приводит к снижению остроты воспаления, оксидативного стресса и цитолиза, а это, в свою очередь, влечет за собой сокращение продолжительности лечения (табл. 4). Наличие коморбидной патологии осложняет течение и ухудшает исход заболевания.

Заключение

При ОИНК, которой чаще болеют люди пожилого и старческого возраста, часто со сниженным иммунитетом, применение дексаметазона оправдано в относительно невысоких дозах. Воспаление, как известно, играет роль противоинфекционной защиты и является предтечей репаративных процессов, поэтому в послеоперационном периоде задачей является не подавление воспаления как такового, а ограничение избыточного, патологического воспаления. Сроки лечения 4–6 дней обусловлены периодом реперфузии, когда после преодоления острой ишемии из очага повреждения продукты некроза и разрушения ткани, являющиеся мощным антигеном, устремляются в кровоток и вызывают системный воспалительный ответ.

При исследовании влияния различных способов медикаментозного лечения ОИНК после реконструктивной операции выяснилось:

- у всех пациентов с ОИНК до начала лечения наблюдается оксидативный стресс, повышение продукции белков острой фазы воспаления и активности КК как показателя цитолиза;

Рис. 6. Оценка результатов лечения пациентов с острой ишемией нижних конечностей с базисной и противовоспалительной терапией

Fig. 6. Evaluation of the results of treatment of patients with ischemia of the lower limbs with basic and anti-inflammatory therapy

Таблица 4. Корреляционные связи, выявленные в процессе лечения

Наименование показателя	Сроки лечения, объект влияния, коэффициент корреляции					
	до операции	1-е сутки после операции	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки	10-е сутки
Способ лечения	–	КК $r=-0,282$; $n=61$; $p<0,05$	ХЛсп $r=-0,298$; $n=61$; $p<0,05$ ХЛинд $r=-0,308$; $n=61$; $p<0,05$	КК $r=-0,409$; $n=46$; $p<0,05$ СРБ $r=-0,398$; $n=38$; $p<0,05$	ОАА $r=0,408$; $n=36$; $p<0,05$	–
СРБ	–	КДВ $r=0,298$; $n=61$; $p<0,05$	–	КДВ $r=0,451$; $n=31$; $p<0,05$	–	КДВ $r=0,610$; $n=20$; $p<0,05$
ХЛсп	–	–	КДВ $r=0,392$; $n=46$; $p<0,05$	–	КДВ $r=0,869$; $n=46$; $p<0,001$	КДВ $r=0,399$; $n=36$; $p<0,05$
ХЛинд	–	–	КДВ $r=0,492$; $n=46$; $p<0,001$	КДВ $r=0,609$; $n=31$; $p<0,01$	КДВ $r=0,475$; $n=36$; $p<0,05$	–
КК	–	КДВ $r=0,352$; $n=61$; $p<0,05$	КДВ $r=0,407$; $n=46$; $p<0,001$	КДВ $r=0,747$; $n=31$; $p<0,001$	КДВ $r=0,477$; $n=26$; $p<0,01$	КДВ $r=0,867$; $n=26$; $p<0,001$
Число лейкоцитов	–	–	–	КДВ $r=0,544$; $n=46$; $p<0,001$	–	–
Абсолютное число гранулоцитов	–	–	–	КДВ $r=0,599$; $n=46$; $p<0,001$	КДВ $r=0,427$; $n=36$; $p<0,05$	–
Абсолютное число моноцитов	–	–	–	КДВ $r=0,474$; $n=46$; $p<0,05$	–	–
Наличие хронического пиелонефрита	–	–	–	–	Исход $r=-0,304$; $n=36$; $p<0,05$ СРБ $r=0,364$; $n=36$; $p<0,05$ число лейкоцитов $r=0,533$; $n=36$; $p<0,01$ абс.число лимфоцитов $r=-0,366$; $n=36$; $p<0,01$ гранулоциты, % $r=0,359$; $n=36$; $p<0,01$	–

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

- добавление дексаметазона к комплексной терапии пациентов с ОИНК способствует нормализации ХЛ и ОАА крови, что свидетельствует о снижении оксидативного стресса и позволяет предохранить ткани пациентов от деструкции активными формами кислорода;
- индуцированная хемилюминесценция отражает резерв окислительного метаболизма как антибактериальной защиты организма. Этот показатель позволяет судить о правильности подбора дозировок препаратов и продолжительности их применения;
- у всех больных с острой ишемией наблюдается повышенный в результате адаптационных процессов уровень антиоксидантной активности. Однако его величина недостаточна, чтобы предотвратить оксидативный стресс у больных с базисной терапией. Противовоспалительная терапия, назначаемая во время реперфузионных событий, способствует плавному купированию оксидативного стресса;
- динамика уровня активности КК у больных с ОИНК показала, что дополнительная противовоспалительная терапия обеспечивает

более активную нормализацию этого показателя ишемической деструкции тканей;

- уровень СРБ – надежного маркера воспаления и ингибитора протеолитических ферментов максимален в момент ишемической катастрофы и реперфузионных явлений, быстрее снижается при дополнительной противовоспалительной терапии. В группе больных с базисной терапией этот показатель демонстрирует пролонгированное воспаление, связанное в том числе с возникновением осложнений;

- в группе больных с дополнительной противовоспалительной терапией наблюдалось уменьшение количества воспалительных и коагуляционных осложнений, снижалась средняя продолжительность лечения, уменьшалось число летальных исходов. Оценка эффективности дополнительной терапии выше, чем базисной терапии.

Таким образом, терапия дексаметазоном способствует снижению числа осложнений послеоперационного периода, уменьшению продолжительности лечения и послеоперационной летальности.

Литература

1. Магамедов И.Д., Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Нохрин С.П., Сорока В.В., Рязанов А.Н. и др. Развитие окислительного стресса при острой ишемии нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возраста // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2019. Т. 7, № 4. С. 23–31. DOI: <https://doi.org/10.24411/2308-1198-2019-14003>
2. Магамедов И.Д., Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Нохрин С.П., Сорока В.В. Маркеры воспаления и оксидативного стресса при лечении острой ишемии нижних конечностей // Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 13, № 2-2. С. 1054–1056.
3. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. 550 с.
4. Кузник Б.И. Цитокины и система гемостаза. II. Цитокины и коагуляционный гемостаз // Тромбоз, гемостаз и реология. 2012. № 3 (51). С. 9–29.
5. Levi M., Poll T., Buller H.R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation // Circulation. 2004. Vol. 109, N 22. P. 2698–2704.
6. D'Alessandro E., Ten Cate-Hoek A.J., Kremers B., Leader A., Van Der Meijden P.E.J., Olie R.H. et al. Thrombo-inflammation in cardiovascular disease: an expert consensus document from the Third Maastricht Consensus Conference on Thrombosis // Thromb. Haemost. 2020. Vol. 120, N 4. P. 538–564. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708035>
7. Калинин Р.Е., Пшенников А.С., Сучков И.А. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей // Новости хирургии. 2015. Т. 23, № 3. С. 348–352. DOI: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.3.348.9>
8. Казаков Ю.И., Казаков А.Ю., Нефедов В.И., Герасин А.Ю., Докшонов Г.Р., Керимханов Р.О. и др. Хирургическая тактика ведения пациентов с острой артериальной ишемией нижних конечностей на фоне атеросклеротического поражения артерий // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, № 1. С. 86–92. DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ20197186-92>
9. Fantone J.C., Ward P.A. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions // Am. J. Pathol. 1982. Vol. 107. P. 397–427.
10. Лекарственные средства. Новейший справочник / сост.: И.И. Павлова. Москва : АСТ, 2012. ISBN: 978-5-17-068966-8.
11. Полный медицинский справочник фармацевта / под ред. П. Вяткиной. Москва : Эксмо, 2013. 784 с. ISBN: 978-5-699-57730-9. URL: <https://www.labirint.ru/books/383622/>
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», пункт 3.9.10: Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым при эмболии и тромбозе артерий (код по МКБ-10: I74)
13. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // Методические рекомендации. Санкт-Петербург, 2000. 103 с.

References

1. Magamedov I.D., Pivovarova L.P., Ariskina O.B., Nokhrin S.P., Soroka V.V., Ryazanov A.N., et al. The development of oxidative stress in acute ischemia of the lower limbs in elder and senile patients. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal. 2019; 7 (4): 23–31. DOI: <https://doi.org/10.24411/2308-1198-2019-14003> (in Russian)
2. Magamedov I.D., Pivovarova L.P., Ariskina O.B., Nokhrin S.P., Soroka V.V. Markers of inflammation and oxidative stress in the treatment of acute ischemia of the lower extremities. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Immunology]. 2019; 13 (2-2): 1054–6. (in Russian)

3. Ketlinsky S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. Saint-Petersburg: Foliant, 2008: 550 p. (in Russian)
4. Kuznik B.I. Cytokines and the system of hemostasis. II. Cytokines and coagulation hemostasis. Tromboz, gemostaz i reologiya [Thrombosis, Hemostasis and Rheology]. 2012; 3 (51): 9–29. (in Russian)
5. Levi M., Poll T., Buller H.R. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. Circulation. 2004; 109 (22): 2698–704.
6. DAlessandro E., Ten Cate-Hoek A.J., Kremers B., Leader A., Van Der Meijden P.E.J., Olie R.H., et al. Thrombo-inflammation in cardiovascular disease: an expert consensus document from the Third Maastricht Consensus Conference on Thrombosis. Thromb Haemost. 2020; 120 (4): 538–64. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708035>
7. Kalinin R.E., Pshennikov A.S., Suchkov I.A. Reperfusion injury of tissues in surgery of lower limb arteries. Novosti khirurgii [News of Surgery]. 2015; 23 (3): 348–52. DOI: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2015.3.348.9> (in Russian)
8. Kazakov Yu.I., Kazakov A.Yu., Nefedov V.I., Gerasin A.Yu., Dokshokov G.R., Kerimkhanov R.O., et al. Surgical management of patients with acute arterial ischemia of the lower extremities against the background of atherosclerotic lesions of the arteries. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) [Science of the Young (Eruditio Juvenium)]. 2019; 7 (1): 86–92. DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ20197186-92> (in Russian)
9. Fantone J.C., Ward P.A. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. Am J Pathol. 1982; 107: 397–427.
10. Medicines. The newest reference book. In: I.I. Pavlova (comp.). Moscow: AST, 2012. ISBN: 978-5-17-068966-8. (in Russian)
11. Complete medical reference book of a pharmacist. In: G. Vyatkina (ed.). Moscow: Eksmo, 2013: 784 p. ISBN: 978-5-699-57730-9. URL: <https://www.labirint.ru/books/383622/> (in Russian)
12. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of May 10, 2017 N 203n «On approval of criteria for assessing the quality of medical care», paragraph 3.9.10: Criteria for the quality of specialized medical care for adults with embolism and arterial thrombosis (ICD-10 code: I74) (in Russian)
13. Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybyina N.N. Methods for assessing free radical oxidation and antioxidant system of the body. Methodical recommendations. Saint Petersburg, 2000: 103 p. (in Russian)