

© Л.П. Котельникова¹, А.В. Попов¹, Н.А. Шатрова¹, С.Ю. Подтаев²

¹ГБОУ ВПО «Пермская медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера»
Минздравсоцразвития России,

²Институт Механики Сплошных Сред УрО РАН

г. Пермь, Россия

ИССЛЕДОВАНИЕ НИЗКОАМПЛИТУДНЫХ КОЛЕБАНИЙ КОЖНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НЕПРЯМОЙ ХОЛОДОВОЙ ПРОБЫ

Аннотация. Цель настоящей работы – изучить характер изменений тонуса сосудов при проведении непрямой холодной пробы с использованием вейвлет-анализа колебаний кожной температуры и сравнить полученные результаты у здоровых лиц и пациентов с заболеваниями толстой кишки. У здоровых лиц после окончания холодого воздействия происходит восстановление амплитуды колебаний кожной температуры до исходного уровня в эндотелиальном диапазоне частот. У больных с патологией толстой кишки нарушение механизмов вазодилатации проявляется высокой амплитудой колебаний кожной температуры в эндотелиальном диапазоне частот и разнообразной реакцией сосудистого тонуса на холодовую пробу.

Ключевые слова: холодовая проба, колебания кожной температуры, эндотелиальная дисфункция.

© L. Kotelnikova¹, A. Popov¹, N. Shatrova¹, S. Podtaev²

*Perm State Academy of Medicine named after ac. E. Vagner
Institute of Continuous Media Mechanics of RAS*

Perm, Russia

INVESTIGATION OF LOW-AMPLITUDE OSCILLATIONS OF SKIN TEMPERATURE IN PATIENTS WITH COLON DISEASES DURING THE INDIRECT COLD PRESSURE TEST

Abstract. The purpose of the present work was to study the character of vascular tone changes during the indirect cold pressure test with using the wavelet analysis of fluctuations of skin temperature and to compare the received results in healthy people and patients with colorectal diseases. Healthy people after the termination of cold influences had a restoration of amplitude oscillation of skin temperature to the initial level in the endothelial range of frequencies. In patients with colorectal diseases the infringement of vasodilatation mechanisms was shown by high amplitude oscillation of skin temperature in the endothelial range of frequencies and various reactions of a vascular tone during the cold pressure test.

Keywords: cold pressure test, skin temperature oscillation, endothelial dysfunction.

Введение. Наиболее грозным осложнением раннего послеоперационного периода после резекций толстой кишки остается несостоятельность толстокишечного анастомоза, среди причин развития которого не последнее место занимают расстройства микроциркуляции. В процессе ее регуляции принимает участие эндотелий, который служит не просто полупроницаемой мембраной, обеспечивающей несмачиваемость сосуда, а является активным эндокринным органом, диффузно рассеянным по всем тканям [1,7]. При развитии эндотелиальной дисфункции (ЭД) происходит неадекватная выработка биологически активных веществ, среди которых агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы и т.д. [7]. Выявить ее можно инструментальными методами (исследование макроциркуляции с помощью высокочувствительного ультразвукового измерения поток-зависимой вазодилатации, на микроциркуляторном уровне с помощью лазерной доплерографии) и лабораторным путем, определяя в сыворотке крови эндотелин-1, фактор Виллебранта, активатор тканевого плазминогена, фактор некроза опухоли, селектин, васкулярные молекулы клеточной адгезии, межклеточные молекулы адгезии, С-реактивный белок, интерлейкин-6, фибриноген [2,6,7]. Эндотелиальная дисфункция является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, а так же участвует в воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах, диабете, тромбозе, сепсисе, росте злокачественных опухолей [7]. По данным некоторых авторов, нарушение функции эндотелия наблюдается у всех больных, перенесших оперативные вмешательства по поводу перитонита и получавших антибактериальные препараты [2,6]. Диагностика ЭД и ее тяжести у больных хирургического профиля может быть полезна для определения предикторов развития

послеоперационных осложнений, а так же разработки путей их профилактики.

Цель – изучить реакцию эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса при проведении непрямой холодовой пробы у пациентов с различными заболеваниями толстой кишки.

Материалы и методы. В отделении первой хирургии Пермской краевой клинической больницы методом прецизионной термометрии обследовано 35 пациентов с различными заболеваниями толстой кишки, в возрасте от 40 до 78 лет ($59,5 \pm 9,1$ лет). Исследование проводили с помощью регистратора кожной температуры «Микротест-100WF». (Руководство по эксплуатации ТС 404491.008 РЭ). Аппарат создан в 2010 г. на предприятии ООО НПП «Системы контроля» г. Пермь. Для определения базальной температуры на дистальную подушечку второго пальца правой кисти прикрепляли датчик, измеряющий температуру кожи с классом точности 10^{-3} градуса С. Проводили контралатеральную холодовую пробу. Для этого левую кисть погружали в ванночку с водно-ледовой смесью (температура 0°C) на 3 минуты [3]. Измерение температуры проводили непрерывно: в течение 10 минут до пробы, во время холодовой пробы (3 минуты), и в течение 10 минут после проведения пробы. Для расчета амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока использовали специальную математическую программу обратного вейвлет-преобразования, которая наилучшим образом выявляет периодичность коротких и длительных процессов, представленных в одной реализации. При этом вейвлет-фильтрация позволяла проследить за изменением сигналов, выделенных в определенном частотном диапазоне [3,4].

Достоверность полученных результатов оценивали по критерию $p < 0,05$ с помощью тестов Wald-Wolfowitz, Mann-Whitney и Kolmogorov-

Smirnov. Достоверность отличий выборок определяли с использованием критерия Вилкоксона. Для установления взаимосвязи признаков применяли многофакторный корреляционный анализ, вычисляли коэффициенты корреляции (r).

Информированное согласие пациентов на проведение обследований получено.

Результаты исследования. По типу реакции эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса на холодовую пробу все пациенты были разделены на четыре группы. В качестве группы сравнения обследованы практически здоровые люди: 7 мужчин и 7 женщин, в возрасте от 41 до 60 лет ($56,1 \pm 0,8$ лет). Реакция организма на холодовую пробу у здоровых лиц характеризовалась снижением амплитуды колебаний температуры кожи в эндотелиальном диапазоне частот и повышением этих показателей после прекращения холодового воздействия. Этот эффект обусловлен тем, что охлаждение и массивное раздражение терморцепторов кожи во время выполнения холодовой пробы вызывает мощную симпатическую активацию и влечет за собой констрикцию мышечно-содержащих сосудов (артерий, артериол, артериовенулярных анастомозов), а также умеренное увеличение содержания катехоламинов плазмы крови [3]. В то же время, холодовой стимул усиливает симпатическую активацию кожи и скелетной мускулатуры на контрлатеральной конечности, что также вызывает вазоконстрикцию и снижает кровоток на участках кожи, которые непосредственно не подвергались холодовому воздействию [3].

У всех пациентов с заболеваниями толстой кишки установлены нарушения механизмов регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла. Так амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне частот до, во

время и после завершения холодовой пробы у пациентов всех групп были достоверно выше, чем у практически здоровых лиц (таблица).

Таблица

Средние амплитуды колебаний кожной температуры в эндотелиальном диапазоне частот при проведении холодовой пробы

Вид группы	Медианы амплитуды колебаний частот на всех Исследования				Достоверность различий
	До пробы (1)	Во время пробы (2)	Через 3 мин после (3)	Через 10 мин после (4)	
Здоровые (А)	0,0026±0,0006	0,0009±0,0007	0,0019±0,0006	0,0026±0,0007	
1 группа (Б)	0,0061±0,0016	0,0039±0,0009	0,0057±0,0012	0,0122±0,0030	$P_{a1-b1}=0,007$, $P_{a2-b2}=0,027$, $P_{a3-b3}=0,006$ $P_{a4-b4}=0,002$
2 группа (В)	0,0119±0,0025	0,0068±0,0021	0,0148±0,0036	0,0087±0,0023	$P_{a1-b1}=0,0002$, $P_{a2-b2}=0,001$, $P_{a3-b3}=0,0007$, $P_{a4-b4}=0,002$
3 группа (Г)	0,0088±0,0023	0,0117±0,0022	0,0133±0,0029	0,0098±0,0025	$P_{a1-r1}=0,01$, $P_{a2-r2}=0,003$, $P_{a3-r3}=0,0007$, $P_{a4-r4}=0,043$

Изменение механизмов регуляции тонуса сосудов микроциркуляторного русла у пациентов 1 группы (8 чел.) характеризовалось снижением амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне частот во время холодовой пробы ($p=0,008$). В течение 3 минут после функциональной пробы амплитуда начинала повышаться ($p=0,18$) и достигала своего максимума к концу исследования ($p=0,01$). Данный тип реакции сосудистого тонуса соответствовал ответу у здоровых лиц. В эту же группу были включены еще 4 пациента, у которых в ответ на прессорную пробу отмечено аналогичное снижение амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне частот, но эта реакция была замедленная и регистрировалась через 3 минуты после завершения холодовой пробы (рис.1).

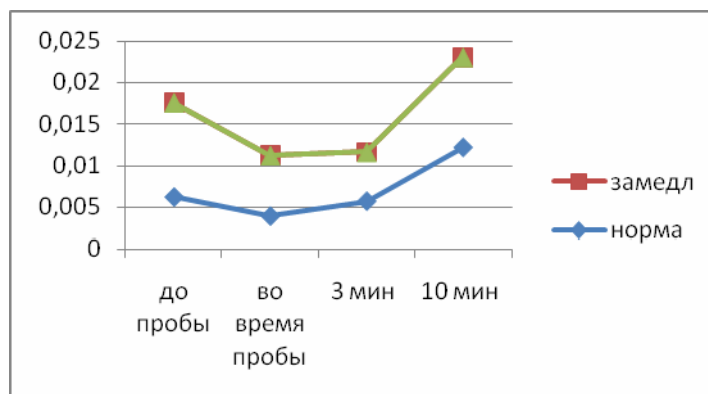


Рис. 1. Графическое изображение изменения амплитуды колебаний у пациентов первой группы с нормальной и замедленной реакцией сосудистого тонуса (n=12).

Изменение температуры кожи у больных с нормальной или замедленной реакцией колебаний кожной температуры в эндотелиальном диапазоне частот до, во время и после проведения холодовой пробы носили разнонаправленный характер. У большинства (8 чел.) пациентов во время проведения холодовой пробы температура кожи снизилась ($p=0,39$), и у 6 из них продолжала уменьшаться в течение всего исследования. У одного больного температура кожи через 3 минуты после прессорной пробы повысилась и к концу исследования вновь снизилась. Еще у одного пациента после холодовой пробы наблюдалось прогрессивное увеличение кожной температуры. У 4 больных температура кожи во время холодовой пробы повысилась и у 2 из них увеличивалась до 3 минуты после пробы, а затем следовало ее снижение. Еще у 2 больных температура кожи продолжала увеличиваться в течение всего исследования.

Во второй группе (10 чел.) амплитуда колебаний в эндотелиальном диапазоне частот во время холодовой пробы, так же, как и у больных 1 группы снижалась ($p=0,005$) и повышалась через 3 минуты после функциональной нагрузки ($p=0,005$). Однако, в отличие от практически здоровых лиц и пациентов 1 группы, последующие изменения амплитуды колебаний характеризовались не увеличением, а наоборот, снижением их

уровня ($p=0,005$), что было расценено как патологическая отсроченная реакция сосудистого тонуса (табл.).

У большинства пациентов второй группы (7 чел.) температура кожи во время холодной пробы увеличивалась и нарастала в течение всего исследования. Только у 3 пациентов температура кожи снижалась во время прессорной пробы и прогрессивно увеличивалась после нее.

В третью группу включены больные с парадоксальной реакцией организма на холодовую пробу, которая проявлялась повышением амплитуды колебаний кожной температуры в эндотелиальном диапазоне частот во время ее проведения (12 чел.). Однако характер изменений сосудистого тонуса после прекращения прессорной пробы у этих пациентов имел ряд отличий, по которым выделено 4 подгруппы (А, Б, В, Г) (рис.2)

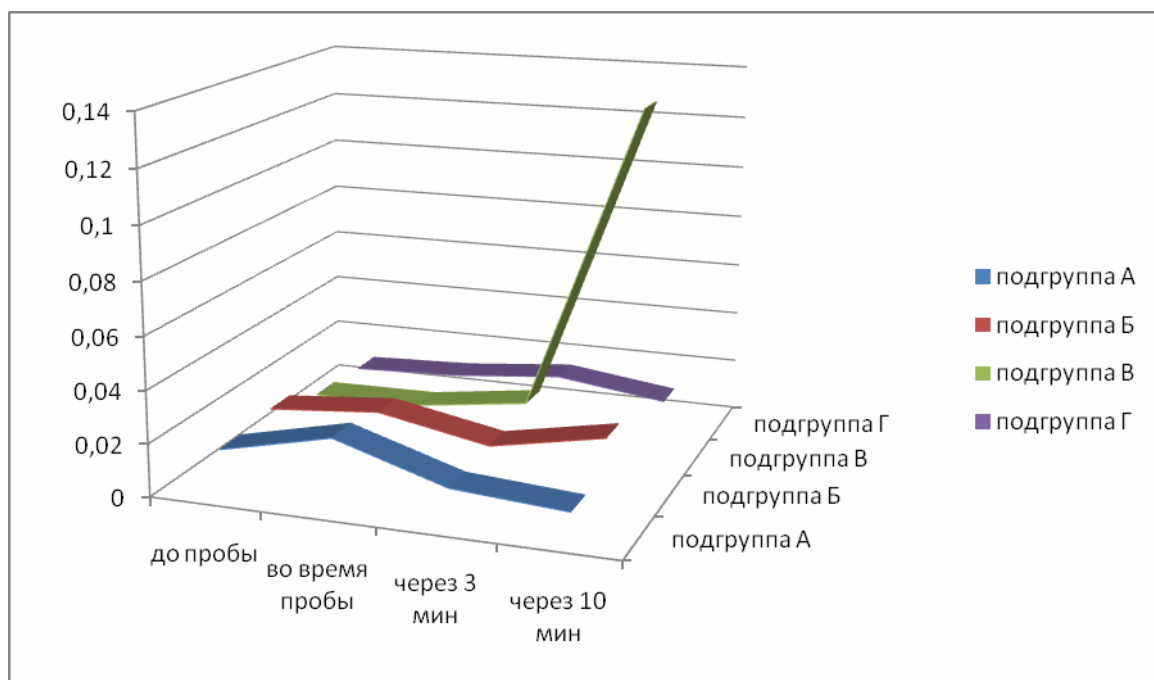


Рис. 2. Графическое изображение изменения амплитуды колебаний в третьей группе (подгруппы А, Б, В, Г)

Так, у пациентов подгруппы «А» (2 чел.) после прекращения холодового воздействия наблюдали прогрессивное снижение амплитуды

колебаний в эндотелиальном диапазоне частот. В подгруппе «Б» (2 чел.) снижение амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне частот к 3 минуте после функциональной нагрузки, напротив, сопровождалось ее последующим повышением. В подгруппе «В» (2 чел.) повышение амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне частот продолжалось в течение всего периода исследования. В подгруппе «Г» (6 чел.) во время холодого теста отмечено повышение амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне частот ($p=0,028$), которое сохранялось до 3 минуты прессорного теста ($p=0,028$), с последующим снижением к 10 минуте исследования ($p=0,03$).

У большинства пациентов третьей группы (10 чел.) во время холодого теста температура кожи повысилась ($p=0,04$), а последующие ее изменения были недостоверны. Еще у 2 больных температура кожи в ответ на прессорную пробу прогрессивно снижалась (табл. 1).

В четвертую группу включен 1 пациент, для которого было характерно прогрессирующее снижение амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне частот на протяжении время всего периода исследования, что мы расценили как «паралич эндотелия» (рис. 3).

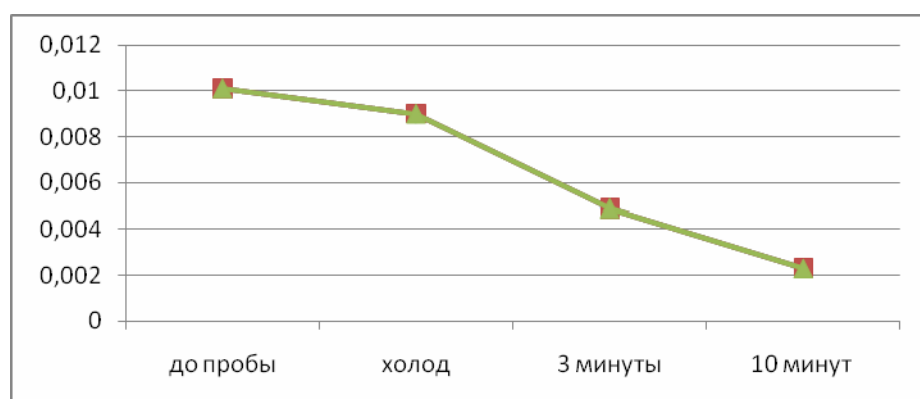


Рис. 3. Графическое изображение изменения амплитуды колебаний в эндотелиальном диапазоне частот в четвертой группе (IV группа, $n=1$)

Обсуждение результатов. При корреляционном анализе было установлено, что изменения амплитуды колебаний в эндотелиальном

диапазоне частот на всех этапах исследования (до, во время и после холодового воздействия) не зависели от возраста пациентов [9], их пола, характера патологии толстой кишки и не были связаны с показателями коагулограммы или общего анализа крови. Обращала на себя внимание корреляция кожной температурой до пробы ($R_s=0,45$, $p=0,003$), во время пробы ($R_s=0,45$, $p=0,003$) и через 3 минуты после пробы ($R_s=0,51$, $p=0,01$) с амплитудой колебаний в эндотелиальном диапазоне частот в эти же периоды времени, свидетельствует о роли эндотелий-зависимой вазорелаксации в регуляции сосудистого тонуса у пациентов с заболеваниями толстой кишки [6,7].

Осложнения в раннем послеоперационном периоде развились у 6 пациентов: в первой группе – у 2; во второй – у 1; в третьей – у 3. Они были, как связанные с характером оперативного вмешательства (несостоятельность толстокишечного анастомоза, несостоятельность ушитой колостомы при восстановлении пассажа по толстой кишке из местного доступа), так и неспецифические (ишемический инсульт, желудочно-кишечное кровотечение, перфорация дивертикула после восстановления пассажа, перфорация толстой кишки после эндоскопической полипэктомии). Среди причин их развития, как специфических, так и неспецифических, нельзя было исключить нарушения микроциркуляции [10]. Так, например, при язвенной болезни желудка процессы репаративной регенерации слизистой оболочки во многом зависят от нормальной циркуляции крови в кровеносных микрососудах собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы. Соответственно при нарушении перфузии в тканях, репаративные способности уменьшаются, повышается риск развития осложнений язвенной болезни, например, кровотечение [8]. Современные представления о развитии дивертикулярной болезни включает помимо дистрофических

изменений в мышечной стенке ободочной кишки, дискоординации ее моторики, врожденной слабости соединительной ткани также и сосудистый фактор. При спазме мышечного слоя происходит сдавление внутрстеночных сосудов и нарушение микроциркуляции, что приводит к замедлению венозного оттока и ишемии органа [5]. Снижение перфузии крови в толстой кишке, особенно при ее изменениях на фоне дивертикулеза, ухудшает способность к заживлению тканей, увеличивает риск осложнений, например, перфорации ее стенки. В нашем наблюдении позднюю перфорацию нисходящего отдела толстой кишки после эндоскопической полипэктомии можно объяснить не только ожогом ее стенки во время электрокоагуляции [5], но и выявленной эндотелиальной дисфункцией. Нарушения эндотелий-зависимой релаксации не могло не повлиять и на развитие в раннем послеоперационном периоде ишемического инсульта у одного из обследованных пациентов. Это подтверждает мнение других авторов о роли повреждения эндотелиальных клеток в патогенезе острых нарушений мозгового кровообращения [1].

Большая часть осложнений (пять из шести) развилось на фоне нарушений микроциркуляции, которые проявлялись патологической реакцией на холодовую пробу. Причем неблагоприятное течение послеоперационного периода чаще встречалось у больных 3 группы, у которых реакция сосудистого русла на прессорную пробу была парадоксальной – вместо снижения амплитуды колебания кожной температуры в эндотелиальном диапазоне частот у них было зафиксировано статистически достоверное повышение амплитуды колебаний. В исследование были включены только те пациенты 3 группы, у которых отсроченная реакция на холод была нормальной, т.к. количество обследованных с тремя вариантами патологической поздней реакцией было

недостаточно для проведения статистической обработки. Дальнейшее накопление данных позволит уточнить взаимосвязь развития послеоперационных осложнений с различными патологическими реакциями сосудистого тонуса на холодовой раздражитель.

Выводы

1. Амплитуда колебаний кожной температуры в эндотелиальном диапазоне частот у пациентов с доброкачественными и злокачественными заболеваниями толстой кишки достоверно отличается от значений амплитуды колебаний у здоровых лиц, что свидетельствует о патологии эндотелиального механизма регуляции сосудистого тонуса (эндотелиальной дисфункции).

2. Парадоксальная реакция амплитуды колебаний кожной температуры на холодовую пробу в эндотелиальном диапазоне частот может быть одним из прогностических маркеров развития осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов с заболеваниями толстой кишки.

Список литературы:

1. *Волошин П.В.* Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции / П.В. Волошин, В.А. Малахов, А.Н. П.В. Завгородняя // Международный неврологический журнал. Оригинальные исследования. – 2007. – №2 (12). – С. 3–12.
2. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита / В.С. Савельев, В.А. Петухов, Е.С. Ан и др. // Русский медицинский журнал. – 2009. – №14. – С. 881–890.
3. Исследование низкоамплитудных колебаний кожной температуры при проведении непрямой холодовой пробы / А.В. Попов, С.Ю. Подтаев, П.Г.Фрик, и др. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – №1(37). – С. 89–94.
4. *Крупаткина А.И.* Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. – М.: Медицина, 2005. – С. 256.

5. Основы колопроктологии / С.И. Ачкасов, Л.А. Благодарный, Г.И. Воробьев и др. – М: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – С. 286.
6. Петухов В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса // Приложение к журналу Consilium Medicum, Хирургия. – 2008. – №1. – С. 3–11.
7. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Consilium medicum. – 2001. – Том 3. – №2. – С. 1–8.
8. Яицкий Н.А. Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки / Н.А. Яицкий, В.М. Седов, В.П. Морозов и др. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – С. 376.
9. Cold-induced vasoconstriction at forearm and hand skin sites: the effect of age / B.R.M. Kingma, A.J.H. Frijns, W.H.M. Saris et al // Eur. J. Appl. Physiol. – 2010. – Vol. 109. – №5. – P. 915–921.
10. Doshi B.M. Wound healing from a cellular stress response perspective / B.M. Doshi, G.A. Perdrietz, L.E. Hightower // Cell Stress Chaperones. – 2008. – Vol. 13. – №4. – P. 393–399.

Людмила Павловна Котельникова – Д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургии ФПК и ППС. Место работы: ГБОУ ВПО «Пермская Государственная Медицинская Академия имени академика Е.А. Вагнера» Минздравсоцразвития Российской Федерации, Тел.- (342) 239-32-14, г. Пермь, 618000, ул. Куйбышева, 43. E-mail: splaksin@mail.ru