

На правах рукописи

МАГАМЕДОВ
Ислам Джабраилович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
ОСТРОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У
БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТОВ**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург — 2023

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи И.И. Джанелидзе».

Научный руководитель:

Нохрин Сергей Петрович — доктор медицинских наук профессор.

Официальные оппоненты:

Бубнова Наталья Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии общей с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мельников Михаил Викторович — доктор медицинских наук профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей хирургии, профессор кафедры.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » 2023 г. в часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.2.050.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, тел. 8(812)3387104, e-mail: usovet@spb-gmu.ru) в зале заседаний Ученого совета.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://1spb-gmu.ru..>

Автореферат разослан« _____ » _____ 2023г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

С.Ю. Боровец

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Лечение больных с острой ишемией нижних конечностей является одной из наиболее актуальных проблем сосудистой хирургии. Встречаемость данной патологии составляет 1 случай на 6000 человек (Davies B. et al., 1997), а среди сосудистых заболеваний занимает от 10,0% до 16,0% (Dormandy J. et al., 1999). В общей структуре тромбозов артерий органов и систем, артерии конечностей поражаются в 25,3 % случаев (Савельев В.С. и др., 1987). Основной причиной острых тромбозов является атеросклеротические поражения артерий, при этом тромбоз может быть как первичным на фоне асимптомной изъязвленной бляшки (до 42 %), так и вторичным на фоне окклюзии или стеноза дистального артериального русла (62%). Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей представляет собой важную клиническую форму атеросклероза, особенностью которого является высокая тенденция к прогрессированию, высокая степень инвалидизации, которая ведет к преждевременной смерти (Запорожец Т.С. с соавт., 2012). Частота острой артериальной непроходимости имеет тенденцию к увеличению. По данным госпиталя Форда за последние 20 лет прошлого века она увеличилась с 23.1 - 50.4 на 100 тыс. поступлений (Rutherford R. B., 1997).

Несмотря на накопленный мировой опыт лечения острой артериальной ишемии, процент осложнений и летальных исходов остается высоким, особенно у больных пожилого и старческого возраста.

Степень разработанности темы исследования

Сложившаяся практика ведения больных с острой артериальной ишемией нижних конечностей в послеоперационном периоде ограничена назначением антикоагулянтной и антиагрегатной терапии, при данном подходе сохраняется высокая степень послеоперационных осложнений и летальных исходов. Следует учитывать тот факт, что любой назначенный препарат должен быть быстро доставлен к месту повреждения, при феномене “отсутствия кровотока при повторном пуске” возможность доставки лекарственных веществ весьма ограничена.

Ишемические расстройства имеют сложную многофакторную этиологию, которая патофизиологически неоднородна, но в высокой степени интерактивна. Как таковые, преобладающие парадигмы должны постоянно оцениваться, обновляться и корректироваться с помощью новых фактов, с осторожностью, чтобы не стать укоренившимися или предвзятыми из-за нынешней догмы.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных пожилого и старческого возраста с острой ишемией нижних конечностей путем оптимизации послеоперационного периода.

Задачи исследования

1. Изучить ближайшие результаты хирургического лечения острой ишемии нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста.
2. Определить предикторы ранней послеоперационной летальности больных с острой ишемией нижних конечностей.
3. Определить иммуноцитохимическим методом наиболее важные показатели, которые коррелируют с исходом острой ишемии нижних конечностей.

4. Оценить состояние оксидантной и антиоксидантной системы в зависимости от степени ишемии и уровня повреждения тканей.
5. Определить роль системного воспалительного ответа во время ишемии и в реперфузионном периоде. Патогенетически обосновать применение глюкокортикостероидов с целью коррекции системного воспалительного ответа

Научная новизна исследования

Доказана роль окислительного стресса и системного воспалительного ответа во время ишемии нижних конечностей и в реперфузионном периоде у больных пожилого и старческого возраста. Определены основные индукторы воспаления при острой артериальной ишемии и иммуноцитохимически доказаны эффекторы воспалительного ответа. Определены группы риска неблагоприятного течения окислительного стресса. Выявлена корреляция между повышением продуктов повреждения клеток и молекул адгезии на лейкоцитах.

Патогенетически обоснована эффективность применения глюкокортикостероидов как дополнения к базисной консервативной терапии, доказана необходимость коррекции функции антиоксидантной системы во время ишемии и в реперфузионном периоде у больных пожилого и старческого возраста.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана патогенетически направленная тактика лечения больных с острой ишемией нижних конечностей. Проанализированы изменения маркеров воспаления, оксидативного стресса и цитолиза у различных возрастных групп, с различной тяжестью острой ишемии нижних конечностей на фоне проведения консервативной терапии в послеоперационном периоде.

Выявлена корреляционная зависимость тяжести течения и исхода ОИНК от отягощённости коморбидного фона, а также зависимость тяжести и исхода заболевания от степени выраженности системного воспалительного ответа.

Проведена сравнительная оценка различных способов терапии в послеоперационном периоде. Доказано, что дополнительная противовоспалительная терапия и, особенно, комплексная антиоксидантная и противовоспалительная терапия приводят к снижению числа послеоперационных осложнений, сокращению числа летальных исходов, уменьшению продолжительности лечения.

Доказана роль лейкоцитов, экспрессирующих молекулы клеточной адгезии, в развитии воспаления и тяжести течения ОИНК.

Подтверждена роль факторов коагуляции и тромбообразования в развитии острой ишемии нижних конечностей и влияние различных видов терапии в их нормализации.

Методология и методы исследования

Теоретической основой послужили данные литературы отечественных и зарубежных авторов. Объектом научного исследования были пациенты с острой ишемией нижних конечностей, которым проводили обследование, оперативное вмешательство и послеоперационную консервативную терапию, поступившие в Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт им.И.И.Джанелидзе».

Предметом исследования являлась оценка факторов, влияющих на тяжесть, течение

и исход ОИНК: воспаление, оксидативный стресс, активность цитолиза, численность лейкоцитов, экспрессирующих молекулы клеточной адгезии, влияние коморбидной отягощённости и развития системного воспалительного ответа; а также влияние различных видов терапии на преодоление ОИНК.

Работа выполнена в дизайне сравнительных открытых ретроспективного и проспективного исследований результатов лечения пациентов с острым тромбозом артерий нижних конечностей с применением клинических, эпидемиологических, лабораторных, инструментальных методов и статистического анализа в соответствии с принципами доказательной медицины. На основании анализа полученных данных были сформулированы практические рекомендации, способствующие повышению эффективности лечения больных с острой ишемией нижних конечностей в послеоперационном периоде.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Острая ишемия нижних конечностей у лиц пожилого и особенно старческого возраста часто является следствием декомпенсации полиморбидного состояния.
2. Развитие системного воспалительного ответа во время ишемии и его усугубление в реперфузионном периоде оказывает отрицательное воздействие на исход болезни.
3. Иммуноцитохимические исследования крови во время ишемии и в реперфузионном периоде доказывают роль иммунокомпетентных клеток в развитии и усугублении системного воспалительного ответа.
4. Лечение глюкокортикостероидами как во время острой ишемии нижних конечностей, так и в послеоперационном периоде является обоснованной противовоспалительной терапией и требует включения в базисную консервативную терапию наряду с антикоагулянтами.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования доложены и обсуждены на заседании Ученого совета ГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт им. И.И.Джанелидзе».

Достоверность диссертационного исследования определяется количеством обследованных и пролеченных больных пожилого и старческого возраста с острой ишемией нижних конечностей, включением группы с преморбидным статусом данного возраста с целью определения иммунного статуса. Группы исследования разделены на контрольную группу и основную группу, достоверность определена сроком наблюдения в данных группах, применением методов лабораторной и инструментальной диагностики.

Результаты исследования доложены и обсуждены на следующих международных научно-практических конференциях: Всероссийская конференция в рамках 3 съезда врачей неотложной медицины (к 125 летию С.С. Юдина, Санкт-Петербург, 2016г.); 5 съезд хирургов юга России с международным участием (Ростов-на-Дону, 2017г.); 33 Международная конференция “Отдаленные результаты и инновации в сосудистой хирургии” (Сочи, 2017г.); Всероссийская конференция хирургов “Инновационные технологии в хирургии” (Махачкала, 2018г.); 34 Международная конференция “Перспективы развития сосудистой хирургии в стране и ее регионах” (Ярославль, 2018г.); 4 Российский конгресс лабораторной медицины (Москва, 2018г.); 35 Международная конференция “Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию” (Санкт-Петербург, 2019г.).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 21 работ в научных журналах и сборниках, в том числе 5 статей в журналах включенных в ВАК. Разработана 2 патента.

Основные положения диссертации внедрены в лечебную, научно-исследовательскую работу ГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский

институт им.И.И.Джанелидзе».

Личное участие автора в получении результатов

Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, а также рандомизированные исследования, которые проводились по теме диссертации. Автор выполнил комплексное обследование и лечение, которое включало оперативное вмешательство и послеоперационное ведение 129 пациентов пожилого и старческого возраста с острой ишемией нижних конечностей. Осуществлялось планирование работы, полученные результаты исследования систематизированы, статистически обработаны, на основании статистического анализа разработаны практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. В диссертации также представлены 33 рисунка и 32 таблицы. Список литературы содержит 247 источников, из них 128 отечественных и 119 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных целей и задач диссертационного исследования было проведено обследование, оперативное вмешательство и послеоперационная консервативная терапия больных с острой ишемией нижних конечностей. Критерием включения был:

1. Возраст пациентов по классификации ВОЗ это пациенты пожилого от 60 до 74 лет и старческого возраста от 75 до 89 лет;
2. Наличие острой ишемии нижних конечностей, представляющей угрозу потери конечности или являющейся необратимой. Оценка степени ишемии осуществлялась по модифицированной классификации В.А. Корнилова в которой выделяют: компенсированную ишемию, некомпенсированную ишемию, необратимую ишемию (Корнилов В.А. 1979) (таблица 1).
3. Отсутствие известного онкологического процесса.
4. Поражение подвздошно-бедренного артериального сегмента, наличие тромбоза наружной подвздошной артерии с переходом на общую бедренную артерию и наличие атеросклероза артерий нижних конечностей с окклюзией или стенозом дистального русла (поверхностная бедренная артерия, подколенная артерия и артерии голени).
5. Физический статус пациентов оценивался по шкале Американского общества анестезиологов, все пациенты относились к III классу - пациенты с тяжелыми системными заболеваниями.

Таблица 1

Классификация острой ишемии конечностей В.А.Корнилова, 1979 г.

Степень ишемии	Клиническая картина	Прогноз	Лечение
Компенсированная ишемия	Отсутствие жалоб в покое. Резкое сокращение дистанции ходьбы	Угрозы потери конечности нет	Показаний к экстренной реваскуляризации нет
Некомпенсированная ишемия	Боль в покое, онемение, похолодание, парез, паралич + субфасциальный отек	Угроза потери конечности 6-12 часов	Показана экстренная реваскуляризация
Необратимая ишемия	Мышечная контрактура	Сохранение конечности невозможно	Показана ампутация

С учетом критериев включения сформирована основная группа (таблица 2) и контрольная группа (таблица 3), также для выявления возрастных особенностей иммунного статуса отобраны 15 волонтеров, средний возраст которых составлял 65 лет (63;68), которые не имели выраженных системных расстройств.

Таблица 2

Основная группа.

Терапия	Группа №	Характеристика групп	Количество, %	Возраст, годы
Базисная терапия+ дексаметазон	1	Некомпенсированная ишемия, восстановление кровотока, выписка	26 (81%)	69(61;81)
	2	Некомпенсированная ишемия, восстановление кровотока, летальный исход	1 (3%)	69
	3	Необратимая ишемия, ампутация, выписка	4 (13%)	70(64;76)
	4	Необратимая ишемия, ампутация, летальный исход	1 (3%)	89
	Всего с дексаметазоном		32	76(70;81)
Базисная терапия+ реамберин+дексаметазон	5	Некомпенсированная ишемия, восстановление кровотока, выписка	23 (88%)	71(63;80)
	6	Некомпенсированная ишемия, восстановление кровотока, летальный исход	-	-
	7	Необратимая ишемия, ампутация, выписка	2(8%)	83(80;86)
	8	Необратимая ишемия, ампутация, летальный исход	1(4%)	68
	Всего с реамберином и дексаметазоном		26	73(64;80)

Таблица 3

Контрольная группа.

Терапия	Группа №	Характеристика групп	Количество, %	Возраст, годы
Базисная терапия	9	Некомпенсированная ишемия, восстановление кровотока, выписка	41 (58%)	70(61;81)
	10	Некомпенсированная ишемия, восстановление кровотока, летальный исход	11 (15%)	81(76;88)
	11	Необратимая ишемия, ампутация, выписка	7 (10%)	68(60;76)
	12	Необратимая ишемия, ампутация, летальный исход	12 (17%)	66(60;72)
	Всего на базисной терапии		71	74(60;88)

Ультразвуковое исследование групп.

Для выявления поражений артерий нижних конечностей всем пациентам до операции и в послеоперационном периоде выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей с доплерографическим исследованием, использовали аппарат для ультразвуковой диагностики SonoScape S9Pro (Китай). Для выявления поражений подвздошных артерий применяли конвексный датчик с частотой 2 - 5 МГц, ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей дистальнее паховой складки выполняли с помощью линейного датчика 5-10 МГц. Исходя из критериев исследования пациенты распределились на две группы: пациенты с первичным тромбозом подвздошно-бедренного сегмента на фоне стеноза (рисунки 1,2) и вторичным тромбозом на фоне окклюзии поверхностной бедренной артерии (рисунок 3, таблица 4).

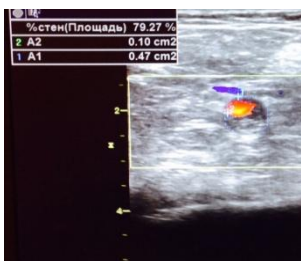


Рисунок 1. Дуплексное сканирование общей бедренной артерии больного С. 71 г., тромбоз развился на фоне стеноза артерии 79%.

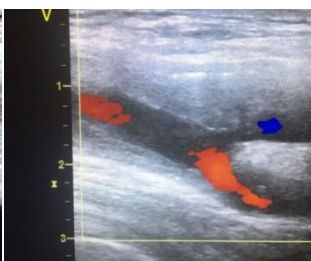


Рисунок 2. Дуплексное сканирование тромбоза общей бедренной артерии больного Б. 68 лет, тромбоз развился на фоне окклюзии поверхностной бедренной артерии.

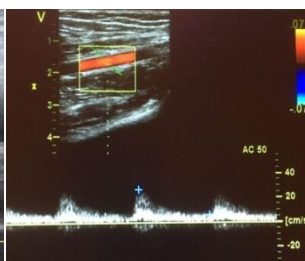


Рисунок 3. Допплерография подколенной артерии больного Т. 78 лет, отмечается коллатеральный кровоток дистальнее уровня окклюзии.

Таблица 4

Распределений пациентов по характеру поражения артерий нижних конечностей

Вид поражения	Некомпенсированная ишемия	Необратимая ишемия
Первичный тромбоз	46 (45 %)	10 (37 %)
Вторичный тромбоз	56 (55 %)	17 (63%)

Методы медикаментозного воздействия при ишемии и развитии реперфузионно-воспалительного синдрома

В послеоперационном периоде больные получали консервативную терапию в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. N 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).

Характеристики иммунитета и кровотока оценивали по количеству форменных элементов крови и морфологическим характеристикам: количеству лейкоцитов с подсчетом лейкограммы, лимфоцитов, моноцитов, тромбоцитов, содержанию крупных тромбоцитов, гемоглобина, определяемых на автоматическом гематологическом анализаторе

SYSMEX XT4000 и микроскопическим методом.

Экспрессия адгезионных молекул на клетках крови при ОИНК

Определяли фенотипические и активационные маркеры клеток крови с помощью иммуноцитохимического метода (Novocastra, UK), результаты которого количественно оцениваются в световой микроскопии. Образец докрашивают гематоксилином.

Исследование оксидантной активности крови

Для исследования оксидантной активности крови у больных с острой ишемией нижних конечностей определяли уровень спонтанной и индуцированной хемилюминесценции крови при поступлении на лечение в отделение сосудистой хирургии, до и после реваскуляризации, на 3, 5, 7 и 10 сутки терапии. Для этого измеряли люминолопосредованное (раствор люминола $1 \cdot 10^{-4}$ М) спонтанное и индуцированное зимозном (0,02 % раствор в ФСБ, pH 7,4) свечение клеток крови в течение часа с интервалом 10 мин при 37°C на люминометре 1251, BIO-ORBIT (Финляндия). Измерение и учет результатов производили в автоматическом режиме (компьютер, программа «Phagocytosis»). Уровень ХЛ оценивали по сумме показателей в течение 60 мин (в мV).

Исследование общей антиоксидантной активности крови

Общую антиоксидантную активность крови измеряли по Арутюнян А.В. с соавт. (2000). Для оценки общей антиоксидантной активности (ОАА) используют ХЛ-реакцию рибофлавина с перекисью водорода в присутствии ионов двухвалентного железа. Измерение светосуммы осуществляют в течение 2 мин. при температуре 37° С. ОАА выражают в условных единицах на 1 мг белка, рассчитывая её по формуле:

$$\text{ОАА} = (1 - \text{ССоп.}/\text{ССк.}) / \text{А}$$

Где: ССоп. – величина светосуммы опытного образца; ССк. – величина светосуммы контрольной пробы; А – содержание белка в реакционной смеси.

Содержание в крови белков острой фазы воспаления – С-реактивного белка (мг/л), маркера деструкции ткани креатинкиназы (Ед/л), и общего белка (г/л) – определяли на гематологическом анализаторе Cobas 6000 C501.

Лейкоцитарный индекс интоксикации

Рассчитывали по формуле, предложенной Кальф-Калифом Я.Я (1941):

$$\text{ЛИИ} = (\text{С} + 2\text{П} + 3\text{Ю} + 4\text{Миел}) / (\text{Пл} + 1) / (\text{Л} + \text{Мо}) (\text{Э} + 1)$$

Где: С – сегментоядерные; П – палочкоядерные; Ю – юные нейтрофильные гранулоциты; Миел – миелоциты; Пл – плазматические клетки; Л – лимфоциты; Мо – моноциты; Э – эозинофильные гранулоциты.

При значениях, превышающих 1, констатируем наличие эндогенной интоксикации.

Оценка коморбидности у больных с острой ишемией нижних конечностей

Для количественной оценки клинической и прогностической значимости, имеющейся у пациентов коморбидной патологии, был использован индекс Charlson (Charlson ME, et al, 1987), прогнозирующий 10-летнюю выживаемость пациентов. Каждому состоянию и возрастному диапазону присваивается балл 1, 2, 3 или 6, в зависимости от риска смерти, связанного с каждым из них. Индекс коморбидности Чарлсона предсказывает вероятность 10-летней выживаемости для пациента, у которого может быть ряд сопутствующих состояний, таких как болезнь сердца, СПИД или рак (всего 22 состояния). Баллы суммируются, чтобы получить общий балл для прогнозирования вероятности выживаемости.

Оценка активности системного воспалительного ответа

В 1991 г. на согласительной конференции двух Североамериканских клинических обществ (ACCP/ SCCM) была принята концепция синдрома системной воспалительной реакции (англ. systemic inflammatory response syndrome – SIRS), критериями которого стали проявления:

лихорадки (температура ≥ 38 или $\leq 36^\circ\text{C}$),

тахикардии (частота сердечных сокращений $\geq 90/\text{мин}$),

тахипное (частота дыхания >20/мин), лейкоцитоза (лейкоциты >12×10⁹/л или <4×10⁹/л, или незрелых форм >10%). При этом для верификации системной воспалительной реакции достаточно двух критериев из четырех возможных.

Статистические методы обработки результатов исследования

Статистическую оценку проводили методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0, применяли t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался за 0,05.

Результаты исследований

Особенности течения острой ишемии нижних конечностей у разных возрастных групп

Для того, чтобы выяснить зависимость иммунной реактивности, интенсивности окислительного метаболизма и деструкции тканей от возраста пациентов с ОИНК контрольная группа (71 пациент) была разделена согласно возрасту (60-69 лет; 70-79 лет; ≥80 лет). В ходе исследования получены следующие результаты: выписаны 48 пациентов (68%), летальный исход наблюдали в 23 случаях (32%). Группу сравнения составили здоровые волонтеры или пациенты с легкими системными расстройствами той же возрастной категории, средний возраст 70 (55;80) лет.

В 1 группе ср.возраст 64 года (61;69) преобладали мужчины, в 2 группе – ср.возраст 76 лет (73-78) смешанный состав, в 3 группе – ср.возраст 86 лет (82;87) подавляющее большинство – женщины. В 1 группе самый высокий уровень воспаления на протяжении всего периода лечения, самое большое количество ампутаций – 14 (38%), 8 из которых (22%) закончились летальным исходом. Максимальный уровень СРБ – на 5 сутки, КК – на 3 сутки, уровень лейкоцитов – выше, чем у остальных групп на всём протяжении лечения, оксидативный стресс максимальный на 3-7 сутки лечения. По структуре осложнений у больных 60-69 лет наиболее часто встречались нагноения ран – 22%, пневмония – 16%, сепсис – 19%. Во 2 группе ампутация потребовалась 3 больным (21%), все закончились летально (21%). Пик воспаления – 3 и 10 сутки, максимальный цитолиз наблюдается до операции и на 5 сутки, подъём оксидативного метаболизма после операции и на 10 сутки. В 3 группе самое большое количество умерших от некомпенсированной ишемии – 6 (30%), ампутация потребовалась 3 человекам (15%), из них 1 умер (5%). Пик воспаления на 3 и 7 сутки, уровень цитолиза самый невысокий среди всех возрастных групп, оксидативный стресс максимальный до лечения и на 10 сутки. Среди осложнений у больных старше 80 лет был самый высокий процент инфаркта миокарда – 20%, ТЭЛА – 10% и самый высокий процент застойных явлений малого круга кровообращения - 40% (таблица 5).

Таблица 5

Особенности течения острой ишемии нижних конечностей у разных возрастных групп больных.

		60-69 лет	70-79 лет	≥80 лет
Численность		37	14	20
Гендерный состав	мужчины	34 (92%)	8 (57%)	3 (15%)
	Женщины	3 (8%)	6 (43%)	17 (85%)
Тяжесть заболевания	Некомпенсированная ишемия, выписка	20 (54%)	9 (64%)	11 (55%)
	Некомпенсированная ишемия, летальный исход	2 (5%)	2 (14%)	6 (30%)
	Необратимая ишемия, ампутация, выписка	6 (16%)	0 (0%)	2 (10%)
	Необратимая ишемия, ампутация, летальный	8 (22%)	3 (21%)	1 (5%)

	исход			
Осложнения в период лечения	Нагноение ран	8 (22%)	2 (14%)	0 (0%)
	О.пиелонефрит	15 (41%)	6 (43%)	9 (45%)
	Гангрена	4 (11%)	2 (14%)	4 (20%)
	Пневмония	6 (16%)	2 (14%)	2 (10%)
	О.почечная недостаточность	5 (14%)	1 (7%)	0 (0%)
	Сепсис	7 (19%)	3 (21%)	0 (0%)
	Инфаркт миокарда	2 (5%)	1 (7%)	4 (20%)
	ОНМК	1 (3%)	1 (7%)	1 (5%)
	ТЭЛА	1 (3%)	0 (0%)	2 (10%)
	Застойные явления малого круга кровообращения	9 (24%)	1 (7%)	8 (40%)
Продолжительность лечения (койко-дни), при выписке		15 (11;18)	12 (8;19)	10 (9;15)
Летальный исход		11 (30%)	5 (36%)	7 (35%)

Все больные имели длительный стаж заболевания и коморбидный статус. Пациенты поступали с признаками системного цитолиза. В группе волонтеров с увеличением возраста проявлялась лимфопения ($r = -0,67$; $p < 0,05$), снижалась ОАА ($r = -0,76$; $p < 0,05$), возрастала КК ($r = 0,84$; $p < 0,05$). У больных с ОИНК до лечения с увеличением возраста снижался ЛИИ ($r = -0,38$; $p < 0,05$), т.е. длительная ишемия с увеличением возраста приводила к снижению реактивности больных в ответ на растущее количество тканевого антигена. В послеоперационном периоде у старших лиц отмечался более низкий уровень воспаления, детектируемый СРБ ($r = -0,35$; $p < 0,05$), наблюдалась более низкая ХЛ ($r = -0,39$; $p < 0,05$), что говорит о снижении метаболических резервов у лиц преклонного возраста; в период реперфузии число лейкоцитов было ниже ($r = -0,47$; $p < 0,05$), чем у более молодых больных.

При развитии ОИНК маркеры цитолиза отражают тяжесть заболевания и растут с возрастом. Возрастные изменения ведут к лимфопении, снижению реактивности на антигенную нагрузку, анергии. Самая острая картина воспаления наблюдается у больных 60-69 лет, имеющих высокий метаболический резерв. У них наблюдается самый высокий процент нагноения ран, пневмонии, острой почечной недостаточности, сепсиса, а также самая высокая продолжительность лечения.

В группе больных старше 80 лет наблюдался самый высокий процент гангрены, инфаркта миокарда, ТЭЛА и застойных явлений малого круга кровообращения. Это связано с постепенным угасанием жизненно важных функций. Наиболее высокий биологический возраст установлен у пациентов с сочетанием болезней кровообращения, что указывает на взаимное отягощение патологических процессов.

Влияние тяжести ОИНК на лабораторные маркеры воспаления, оксидативного стресса и цитолиза

Между тяжестью ОИНК и маркерами оксидативного стресса, воспаления и деструкции ткани в контрольной группе выявлена корреляционная зависимость.

Уже при поступлении больных на лечение ХЛ сп у больных с некомпенсированной ишемией превышала нормальные показатели в 2 раза, а у больных с необратимой ишемией – в 3-3,7 раза (рисунок 4). В периоде реперфузии самая высокая ХЛ сп выявлена у выживших больных с необратимой ишемией - 4х кратное превышение референтных показателей. На 7-10 сутки показатели у выживших больных нормализовались, а у умерших больных с необратимой ишемией выявлен повторный рост оксидативного метаболизма (превышение нормальных значений в 3,5 раза).

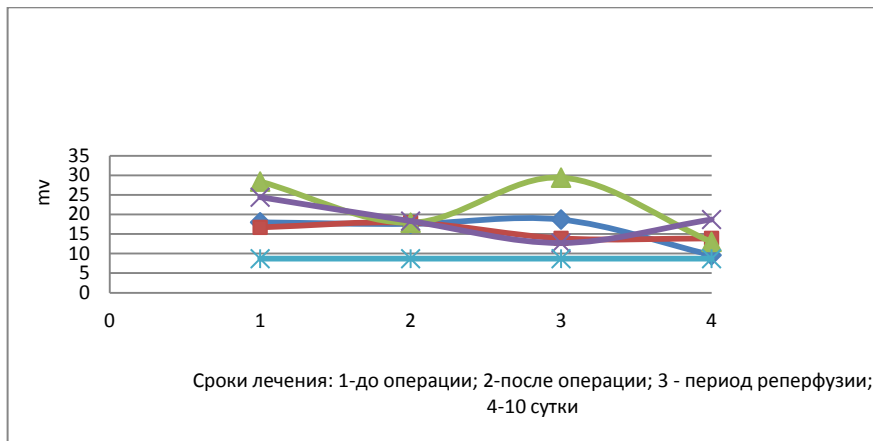


Рисунок 4 . Спонтанная хемилуминесценция у больных с ОИНК разной тяжести.

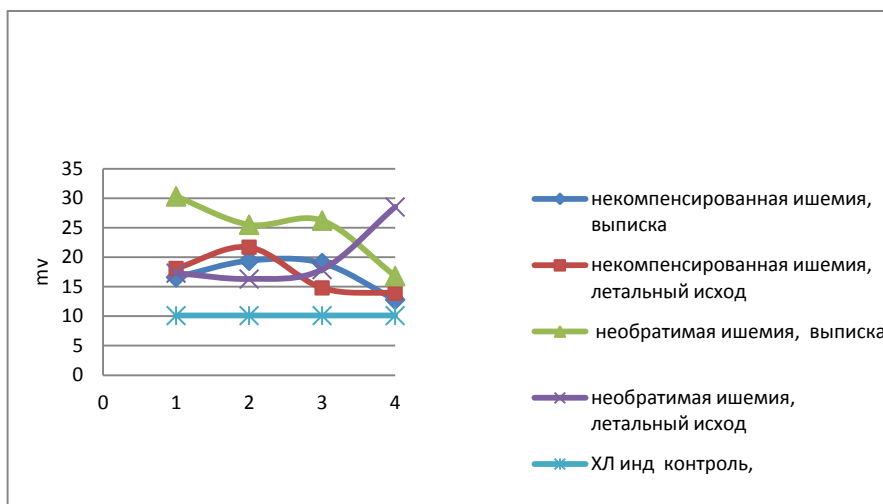


Рисунок 5. Индуцированная хемилуминесценция у больных с ОИНК разной тяжести.

ХЛ инд при поступлении в стационар у больных с некомпенсированной ишемией в 1,5 раза превышает показатели волонтеров, а у выживших больных с необратимой ишемией – в 3 раза. Эти больные имеют самый высокий уровень ХЛ инд на протяжении лечения. Но к 7-10 суткам происходит нормализация показателя. У пациентов с некомпенсированной ишемией и летальным исходом возникает анергия, связанная со стадией декомпенсации (истощения) адаптационных процессов. У умерших больных с необратимой ишемией к этому периоду происходит резкий подъем оксидативного метаболизма (рисунок 5).

Общая антиоксидантная активность крови выживших больных с некомпенсированной и необратимой ишемией возрастают в процессе лечения и достигают

максимума к 10 суткам, что свидетельствует об активности адаптационных процессов. У умерших больных к 7-10 суткам ОАА не отличается от референтных показателей, не имея возможности противостоять оксидативному стрессу (рисунок 6).

Уровень СРБ как показателя острой фазы воспаления у больных с необратимой ишемией при поступлении превышал показатели волонтеров в 20 раз у выживших и в 30 раз у умерших пациентов (рис.7). У больных с необратимой ишемией при поступлении СРБ превышал норму в 45 раз, у выживших больных к 7-10 суткам имел выраженную тенденцию к снижению, а у умерших – продолжал расти, превышая референтные значения до 70 раз.

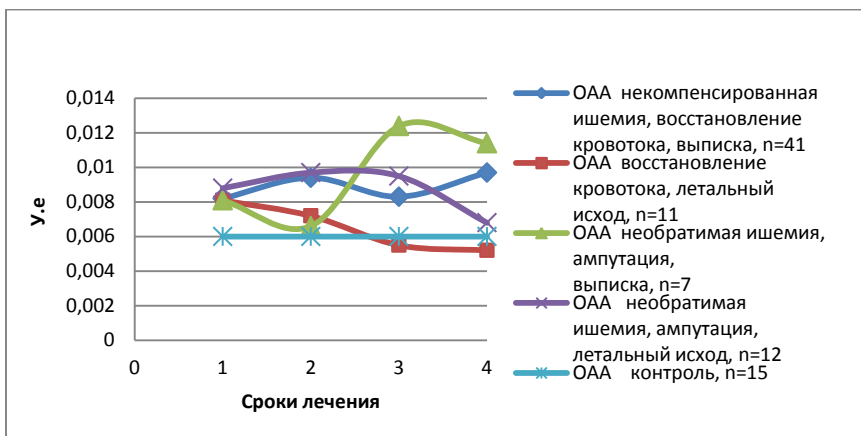


Рисунок 6. Общая антиоксидантная активность у больных с ОИНК разной тяжести.

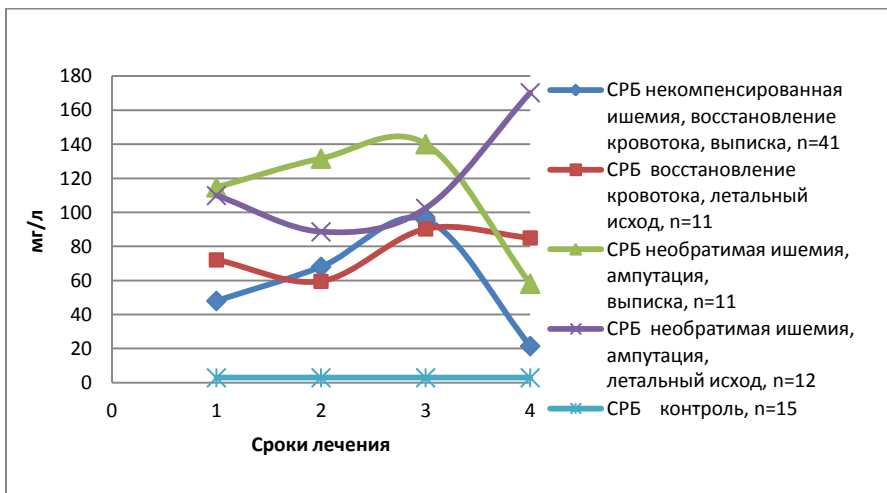


Рисунок 7. Уровень С-реактивного белка крови у больных с ОИНК разной тяжести.

Самая высокая активность маркера цитолиза – креатинкиназы у умерших впоследствии больных, самая низкая – у больных с некомпенсированной ишемией (рисунок 8).

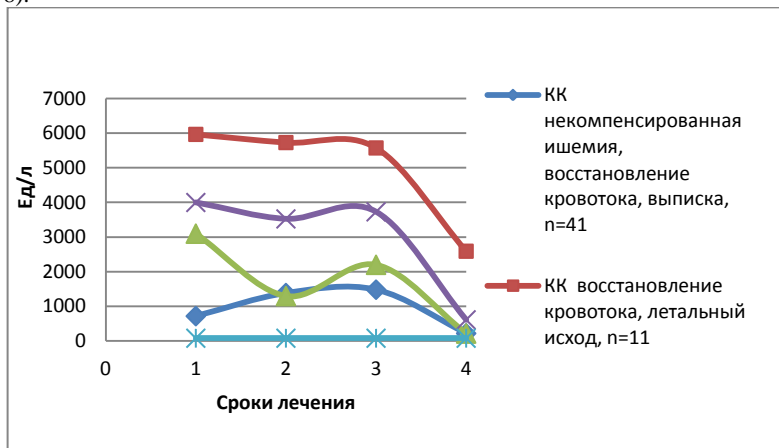


Рисунок 8 . Уровень креатинкиназы крови у больных с ОИНК разной тяжести.

При присвоении группам больных степени тяжести: некомпенсированная ишемия, выжившие 1 балл; необратимая ишемия, выжившие – 2 балла; некомпенсированная ишемия, умершие – 3 балла; необратимая ишемия, умершие 4 балла; были обнаружены корреляции с тяжестью: до операции с СРБ, $r=0.323$, $p<0.05$; после операции КК, $r=0.336$, $p<0.05$; на 3 сутки лечения с КК, $r=0.449$, $p<0.05$; на 10 сутки с СРБ, $r=0.599$, $p<0.01$., тяжесть заболевания зависит от уровня деструкции тканей и активности воспалительного процесса.

Проблема коморбидности у больных с острой ишемией нижних конечностей

Известно, что к моменту формирования острой ишемии нижних конечностей больные имеют большой перечень заболеваний, отягчающих течение основного заболевания и препятствующих его лечению. К таким заболеваниям относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, хронические заболевания бронхо-лёгочной системы (ХОБЛ) и другие. Наличие универсального механизма повреждения клетки (энергетический дефицит, гипоксия, эндотелиальная дисфункция и воспаление), лежащего в основе полисистемного поражения, приводит к развитию коморбидной патологии. Для пациентов пожилого и особенного старческого возраста характерна высокая коморбидность, распространенность которой достигает 62% среди людей 65-74 лет и 82% среди ≥ 85 лет (Коморбидная патология в клинической практике, 2017). Факторами, ответственными за развитие коморбидности, могут быть хронические инфекции, воспаления, инволюционные и системные метаболические изменения, социальный статус, экология и генетическая предрасположенность. Рост индекса коморбидности сопровождается утяжелением течения ОИНК и увеличением вероятности летального исхода (рисунок 9).

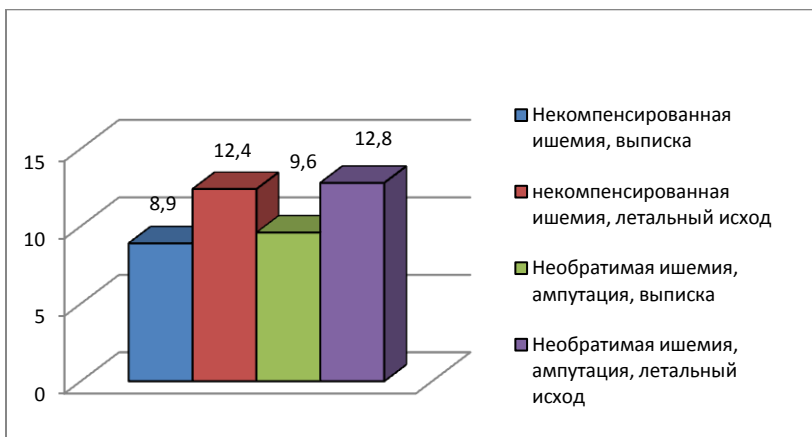


Рисунок 9. Индекс коморбидности Чарлсон у пациентов с острой ишемией нижних конечностей разной тяжести.

Развитие системной воспалительной реакции у больных с острой ишемией нижних конечностей

Развитие SIRS отягчает течение болезни и повышает риск летального исхода. В группе больных с некомпенсированной ишемией и успешным лечением было 35% больных с сформировавшимся SIRS, средний балл 1,3; в группе с необратимой ишемией и выпиской – 50%, средний балл 1,5; у больных с некомпенсированной ишемией и летальным исходом 100% больных сформировали SIRS, средний балл 2,7; в группе с необратимой ишемией и летальным исходом у 83% больных развился SIRS, средний балл 2,2 (рисунок 10). В процессе лечения ОИНК уровень SIRS претерпевает изменения. У выживших больных с некомпенсированной ишемией SIRS снижается. С утяжелением течения после операции у больных наблюдается усиление системного воспаления, что связано с ростом оксидативного стресса и повышенным цитолизом в периоде ишемии-реперфузии. Как видно из графика, в случае неблагоприятного исхода отмечается рост суммы баллов, что свидетельствует об оказываемом влиянии SIRS на исход заболевания.

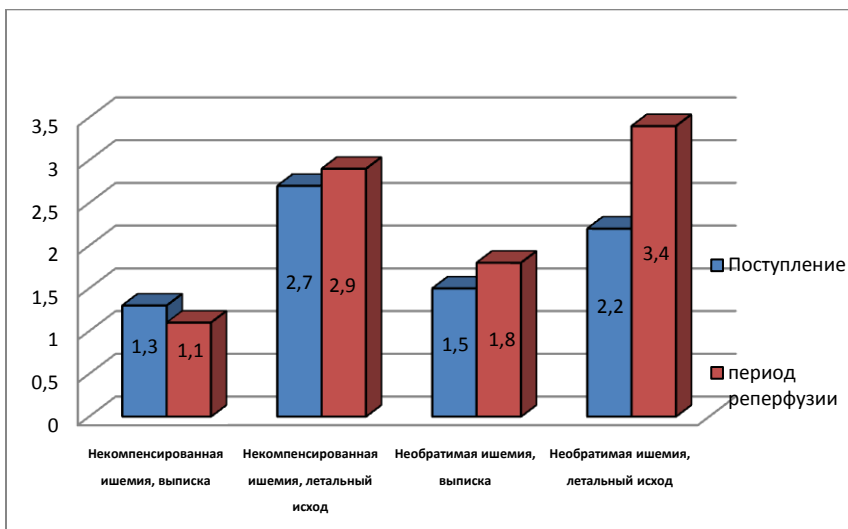


Рисунок 10. Уровень системного воспалительного ответа у больных в контрольной группе с ОИНК при поступлении на лечение и в периоде реперфузии.

Сравнительная оценка различных способов терапии ОИНК

Для того, чтобы выяснить зависимость иммунной реактивности, интенсивности окислительного метаболизма и деструкции тканей от способа медикаментозной терапии больных ОИНК сформирована основная группа больных с ОИНК и дополнительной противовоспалительной терапией, группа с комплексной антиоксидантной и противовоспалительной терапией, группа сравнения: больные контрольной группы с базисной терапией. В группу с дополнительной противовоспалительной терапией вошли 32 пациента с терапией дексаметазоном; возраст 78 (68;81); 14 мужчин и 18 женщин, 30 (94%) больных выписаны, 2 (6%) – летальный исход. Для лечения больных этой группы в качестве противовоспалительной терапии использовали дексаметазон, который вводили внутривенно капельно в дозе 8 мг/200 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение от 4 до 6 дней после операции. В группу с дополнительной комбинированной антиоксидантной и противовоспалительной терапией с реамберином и дексаметазоном вошли 26 больных, возраст 72 (63;80) года, 15 мужчин и 11 женщин. 23 больных с некомпенсированной ишемией и выпиской (88%), 2 больных с необратимой ишемией и выпиской (8%), 1 больной с летальным исходом (4%). Для лечения оксидативного стресса и купирования воспаления использовали комбинацию дексаметазона и реамберина® (Реамберин - раствор для инфузий 1,5% по 400 мл внутривенно капельно курсом от 4 до 6 дней после операции) (Таблица 6).

Таблица 6

Осложнения, возникшие в процессе лечения ОИНК в группах с различной терапией

Осложнение	Базисная терапия		Лечение с дексаметазоном		Лечение с реамберином и дексаметазоном	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Нагноение ран	7	10	2	6	-	-
Трофическая язва	-	-	-	-	1	4
О.пиелонефрит	31	44	8	25	3	12
Пневмония	3	4	1	4	1	4
О. почечная	1	1	-	-	-	-

недостаточность						
Сепсис	7	10	2	6	-	-
Инфаркт миокарда	2	3	-	-	-	-
ОНМК	1	1	1	3	1	4
ТЭЛА	8	11	-	-	1	4
Тромбоз мезентериальных сосудов	2	3	1	3	-	-
Нарушения малого круга кровообращения	6	8	2	6	1	4
Внутреннее кровотечение	1	1	-	-	-	-
Летальный исход	23	32	2	6	1	4

Спонтанная и индуцированная ХЛ при лечении ОИНК восстанавливается до нормальных значений у больных с применением противовоспалительной и комплексной терапии дексаметазоном и реамберином (рисунки 11,12). Общая антиоксидантная активность также нарастала более выражено у больных с дополнительной терапией (рисунок 13). Это свидетельствует о том, что как противовоспалительная, так и комплексная антиоксидантная +противовоспалительная терапия оптимально способствуют преодолению оксидативного стресса. Дополнительная терапия в короткие сроки способствует купированию воспаления (рисунок 14) и активной элиминации продуктов цитолиза (рисунок15).

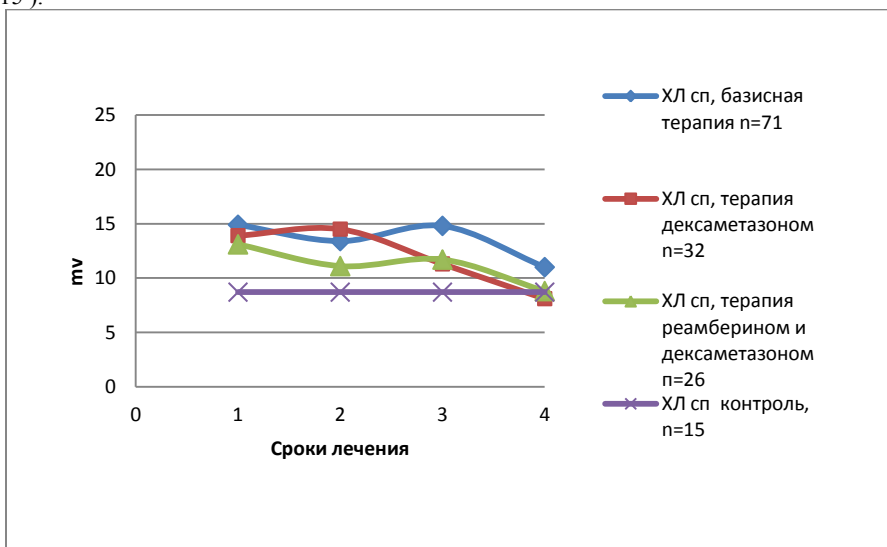


Рисунок 11. Спонтанная хемилуминесценция у больных с ОИНК с различной терапией.

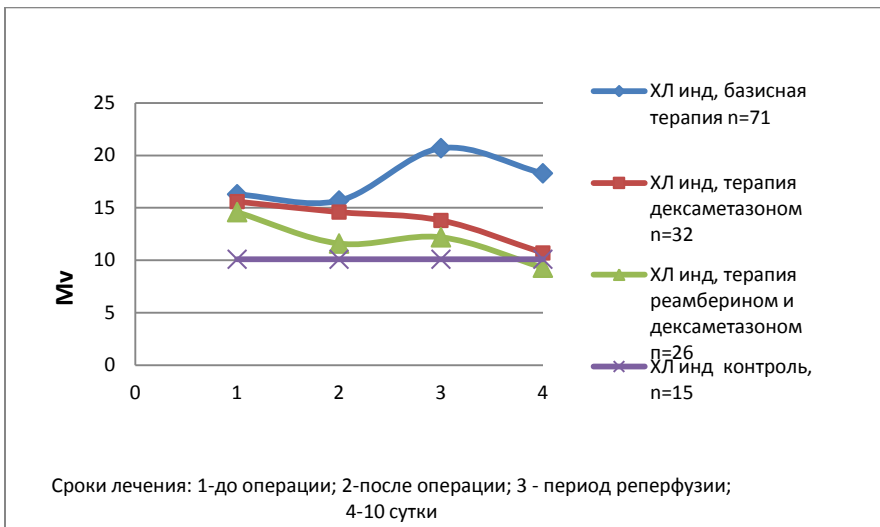


Рисунок 12. Индуцированная хемилюминесценция у больных с ОИНК и различной терапией.

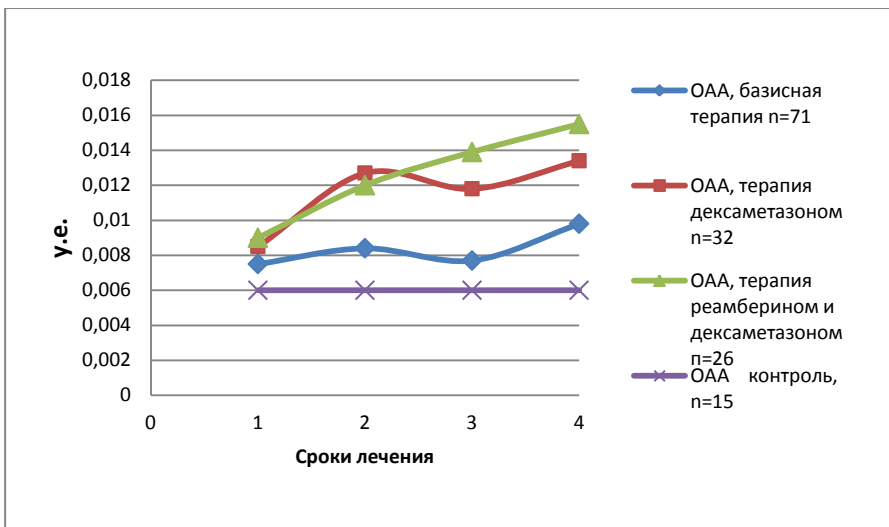


Рисунок 13. Общая антиоксидантная активность у больных с ОИНК с различной терапией.

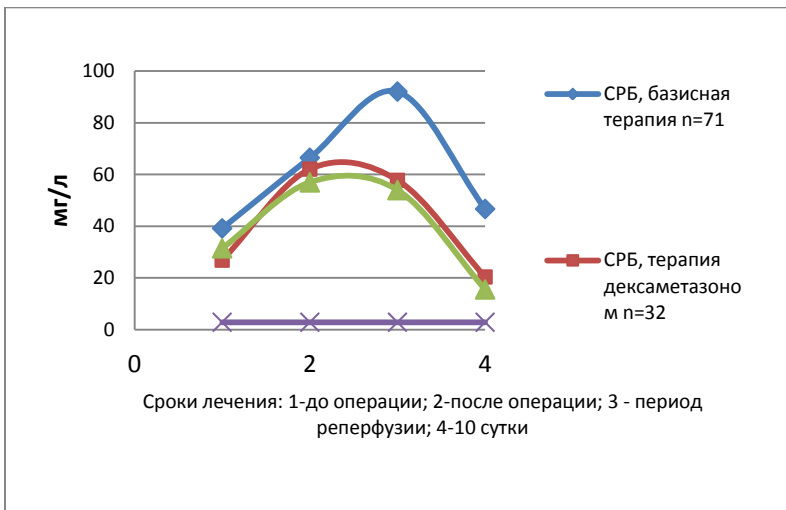


Рисунок 14. Уровень СРБ у больных с ОИНК и различной терапией.

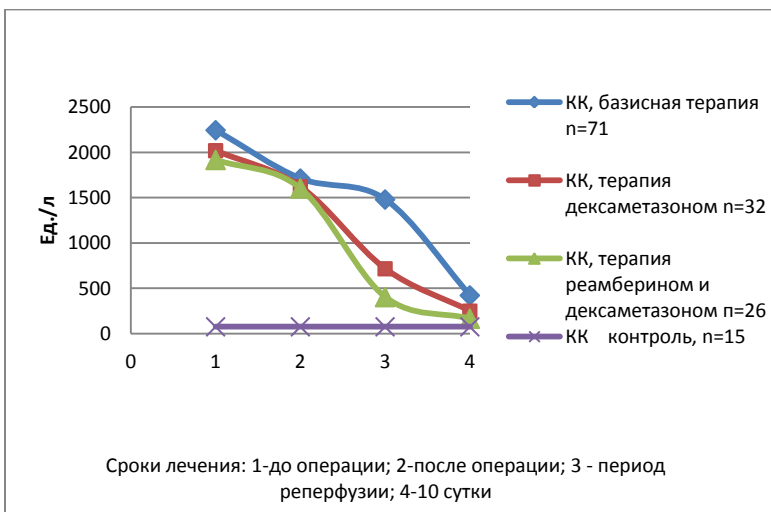


Рисунок 15. Уровень креатинкиназы у больных с острой ишемией нижних конечностей с различной терапией.

В основной группе также отмечено купирование системного воспалительного ответа практически в сроки применения дополнительной консервативной терапии (рисунок 17), что послужило сокращению дней госпитализации и улучшения результатов лечения (рисунок 16.).

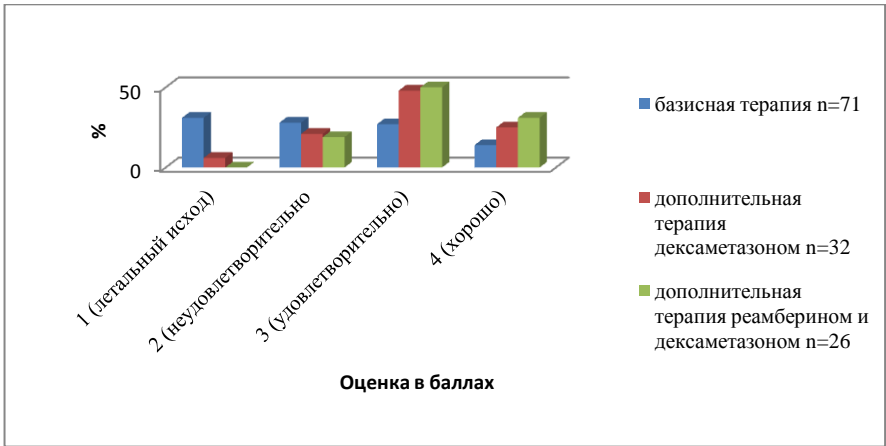


Рисунок 16. Оценка результатов лечения пациентов с ОИНК с базисной, противовоспалительной и антиоксидантной терапией.

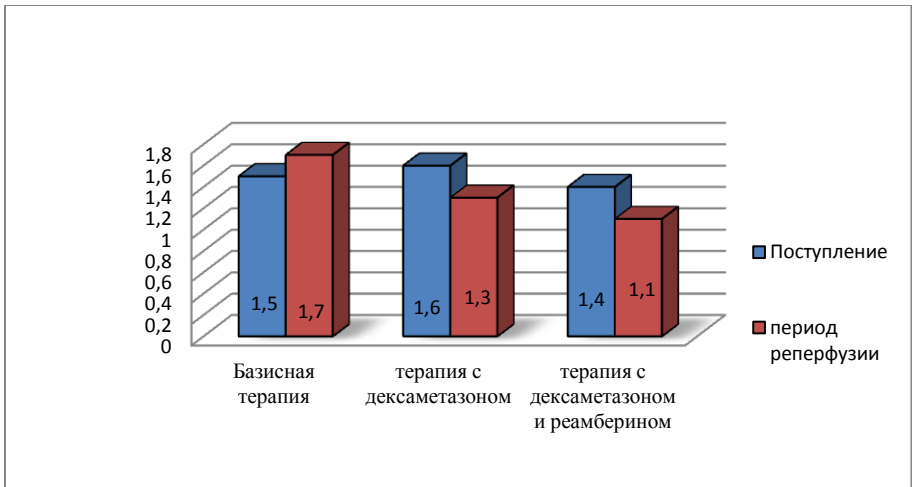


Рисунок 17. Уровень системного воспаления у больных с ОИНК и различной терапией.

Заключение

Подытожив собственный опыт исследований в области острой ишемии нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возраста, можем сделать следующие заключения:

- Оксидативный стресс по показателям хемилюминесценции протекает в умеренном режиме при добавлении дексаметазона и особенно реамберина с дексаметазоном по сравнению с базисной терапией, что 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 и, особенно, комплексная антиоксидантная+противовоспалительная терапия, назначаемая во время реперфузионных событий, способствуют плавному купированию оксидативного стресса.
- Наблюдение за уровнем креатинкиназы у больных с острой ишемией нижних конечностей показало, что дополнительная противовоспалительная и антиоксидантная терапия обеспечивает более активную нормализацию этого показателя ишемической деструкции тканей, следовательно, отражает оптимизацию состояния.
- Уровень С-реактивного белка – надёжного маркера воспаления и ингибитора протеолитических ферментов – является максимальным в момент ишемической катастрофы и реперфузионных явлений, быстрее снижается при дополнительной противовоспалительной и антиоксидантной терапии. В группе больных с базисной терапией этот показатель демонстрирует пролонгированное воспаление, связанное с возникновением осложнений.
- В группах больных с дополнительной противовоспалительной и антиоксидантной терапией наблюдалось меньше осложнений, снижалась средняя продолжительность лечения, уменьшалось число летальных исходов. Оценка эффективности дополнительной терапии выше, чем базисной терапии.

В ходе исследования также отмечено, что острая ишемия нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста имеет характерный набор сопутствующих патологических процессов. К таким относится гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ожирение, хроническая почечная дисфункция, ХСН, ХОБЛ, эпизодам ОИНК часто предшествуют ОИМ и ОНМК.

Сравнивая различные варианты лечения ОИНК, можно заключить, что интегральный показатель маркеров ОИНК, характеризующих воспаление, оксидативный стресс, цитолиз и гипоксию, лучший статус имеют больные с комплексным лечением с дексаметазоном и реамберином. На рисунке 18 изображены маркеры ОИНК на 10 сутки лечения, интегрально оцениваемые по площади внутри кривой. Контроль условно принимали за 100%. Площадь внутри кривой наименьшая у больных с комплексным лечением с реамберином и дексаметазоном, следующий по эффективности - способ лечения с дексаметазоном.

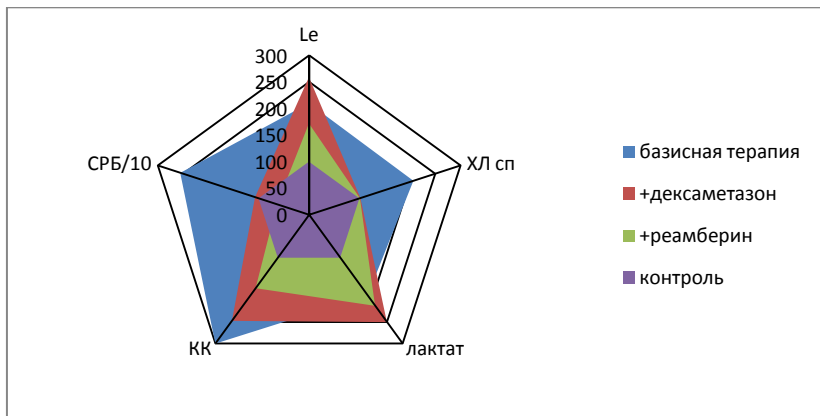


Рисунок 18. Маркеры острой ишемии нижних конечностей у больных с различной терапией на 10 сутки лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве противовоспалительной терапии при развитии SIRS использовать дексаметазон внутривенно капельно в дозе 8 мг/200 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение от 4 до 6 дней после операции.

2. Для купирования оксидативного стресса и воспаления использовать комбинацию дексаметазона и реамберина® (Раствор для инфузий 1,5%. по 400 мл внутривенно капельно курсом от 4 до 6 дней после операции).

3. С целью оптимизации консервативного лечения, в послеоперационном периоде для эффективного подавления оксидативного стресса, рекомендовано определение спонтанной и индуцированной ХЛ на 1,3,5,7 сутки, с определением ОАА.

4. Учитывать лабораторные показатели клеточной деструкции при оценке степени острой ишемии нижних конечностей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АдН – адениловых нуклеотидов

АПК – антигенпрезентирующие клетки

АТФ – аденозинтрифосфат

АФК – активные формы кислорода

БЛМ – билипидная мембрана

ЖКК – желудочно-кишечное кровотоечение

КК – креатинкиназа

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ОАА – общая антиоксидантная активная

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОИНК – острая ишемия нижних конечностей

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПН – острая почечная недостаточность

ПМЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты

ПОЛ – перикисное окисление липидов

СЖК – свободные жирные кислоты

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФНО- α – фактор некроза опухоли

ХЛ – хемилюменисценция

ЭЛАМ – эндотелиально-лейкоцитарные адгезивные молекулы

DAMPs – danger associated molecular patterns

CARS (Compensatory Antiinflammatory Reaction Syndrome) – компенсаторный противовоспалительный синдром

ICAM – Intercellular Adhesion Molecules

VCAM – Vascular Cell Adhesion Molecules

SIRS (System Inflammatory Response Syndrome) – синдром системной воспалительной реакции

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Основные механизмы острой тромбозмобогенной ишемии нижних конечностей/Сорока В.В., Нохрин С.П., Магамедов И.Д., Рязанов А.Н./Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2015. Т. 16. С. 1195-1221.**
2. Опыт лечения тромбозов и эмболий магистральных артерий /Нохрин С.П., Магамедов И.Д., Курилов А.Б., Сорока В.В. // Агиология и сосудистая хирургия «Открытые и эндоваскулярные операции в сосудистой хирургии»XXXII Том 22 2/2016 (приложение) стр.266-267
3. Оксидативный стресс и воспаление при острой ишемии нижних конечностей / Магамедов И.Д., Пивоварова Л.П., Нохрин С.П., Сорока В.В., Арискина О.Б.// Лабораторная служба.- Т.7, вып.2.-№3.-Материалы IV Российского конгресса лабораторной медицины, 3-5 октября 2018 г.-С.97.
4. Окислительный стресс при острой ишемии конечностей / Сорока В.В., Нохрин С.П., Магамедов И.Д., Арискина О.Б., Рязанов А.Н., Магомедов С.Б., Баширов А.М.// Всероссийская конференция хирургов «Инновационные технологии в хирургии» 17-18 июля 2018 года г.Махачкала.
5. Маркеры воспаления и оксидативного стресса при острой ишемии нижних конечностей / Магамедов И.Д., Арискина О.Б., Пивоварова Л.П., Нохрин С.П., Сорока В.В.// **В сборнике:** Харизма моей хирургии Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященная 160-летию ГБУЗ ЯО "Городская больница имени Н.А.Семашко". Под редакцией А.Б. Ларичева. 2018. С. 441-444.
6. Развитие системной воспалительной реакции как проявления реперфузионного синдрома нижних конечностей после реваскуляризации при острой ишемии нижних конечностей/ Магамедов И.Д., Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Нохрин С.П.// Материалы 54 межрегиональной научно-практической медицинской конференции 16-17 мая 2019 года.- Национальные проекты – приоритет развития здравоохранения регионов. Ульяновск, 2019.- С. 531 – 532.
7. Влияние маркеров оксидативного стресса и воспаления на продолжительность восстановительного периода при лечении острой ишемии нижних конечностей/ Магамедов И.Д., Арискина О.Б., Пивоварова Л.П., Нохрин С.П., Сорока В.В., Осипова И.В., Количенко Л.В., Гончарова О.В. // III Неделя образования в Елизаветинской больнице: сборник тезисов многопрофильного Медицинского Форума, 11-17 ноября 2019 года, г. Санкт-Петербург. – М. : Издательство "Перо", 2019. – С.16-17.
8. **Развитие окислительного стресса при острой ишемии нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возраста/Магамедов И.Д., Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Нохрин С.П., Сорока В.В., Рязанов А.Н., Курилов А.Б., Магомедов С.Б., Раджабов И.М., Гаипов М.М., Гончарова О.В.//Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2019. Т. 7. № 4 (26). С. 23-31.**
9. Системная воспалительная реакция как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с острой ишемией нижних конечностей/Нохрин С.П., Сорока В.В., Магамедов И.Д., Пивоварова Л.П.,Арискина О.Б., Рязанов А.Н., Курилов А.Б., Белоусов Е.Ю., Малиновский Ю.П., Магомедов С.Б., Раджабов И.М., Гаипов М.М.// Агиология и сосудистая хирургия. Внедрение высоких технологий в

сосудистую хирургию и флебологию XXXV Том 25 2/2019 (приложение) 21–23 июня 2019 года Санкт-Петербург стр 335-337

- 10. Маркеры воспеления и оксидативного стресса при лечении острой ишемии нижних конечностей/ Магамедов И.Д., Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Нохрин С.П., Сорока В.В./Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 13. № 2-2 (22). С. 1054-1056.**
11. Роль индукторов эндотелиальной дисфункции в развитии острой ишемии нижних конечностей у больных разных возрастных групп./ Магамедов И.Д., Нохрин С.П., Сорока В.В., Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Осипова И.В., Количенко Л.В., Гончарова О.В., Галошина А.В., Раджабов И.М., Рязанов А.Н., Курилов А.Б.// Джанелидзеские чтения – 2021: Сборник научных трудов, материалы научно-практической конференции «Джанелидзеские чтения – 2021» (16-17 апреля 2021 года, Санкт-Петербург) / ГБУ Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. – СПб.: СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 2021. – 200 с. С.104-109.
- 12. Способ лечения острой ишемии конечностей/ Магамедов И.Д., Нохрин С.П., Сорока В.В., Магомедов С.Б., Рязанов А.Н., Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Курилов А. Б.// Патент на изобретение 2749294 С1, 08.06.2021. Заявка № 2020126818 от 30.06.2020.**
13. Особенности течения острой ишемии нижних конечностей у разных возрастных групп/ Магамедов И.Д., Арискина О.Б., Пивоварова Л.П., Нохрин С.П., Сорока В.В., Осипова И.В., Количенко Л.В., Гончарова О.В., Копылова Т.В.// Материалы научно-практических конференций в рамках VI Российского Конгресса лабораторной медицины. Постерная секция. Москва, 2020г. Онлайн. С.57-58.
14. Особенности течения острой ишемии нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возраста / Магамедов И.Д., Арискина О.Б., Пивоварова Л.П., Нохрин С.П., Сорока В.В., Осипова И.В., Гончарова О.В., Алиханов В.А.// Альманах: XIII-ый Съезд хирургов. Часть первая- №1 2020 стр.235
- 15. Применение терапии дексаметазоном при лечении острой ишемии у больных пожилого и старческого возраста/ 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.// Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2021. Т. 9. № 4 (34). С. 70-80.**
- 16. Способ профилактики реперфузионных осложнений у пациентов, оперированных по поводу острой ишемии нижних конечностей/ Магамедов Ислам Джабраилович, Нохрин Сергей Петрович, Сорока Владимир Васильевич, Рязанов Алексей Николаевич, Раджабов Ислам Магомедович, Пивоварова Людмила Павловна, Арискина Ольга Борисовна, Осипова Ирина Викторовна// Патент на изобретение 2778351 С1, 17.08.2022. Заявка № 2021131903 от 29.10.2021.**
17. Коморбидность и исход заболевания у больных с острой ишемией нижних конечностей/Магамедов И.Д., Нохрин С.П., Сорока В.В., Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Осипова И.В., Раджабов И.М., Рязанов А.Н., Курилов А. Б., Тагиров Э.С. // VII съезд хирургов юга России, г.Пятигорск, стр.121, 2021
18. Маркеры воспаления, цитолиза и адгезивности лейкоцитов крови у больных с острой ишемией нижних конечностей разных возрастных групп /Магамедов

И.Д., Арискина О.Б., Пивоварова Л.П., Нохрин С.П., Сорока В.В., Осипова И.В., Количенко Л.В., Гончарова О.В., Раджабов И.М., Рязанов А.Н., Курилов А.Б.//В книге: Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2021). Сборник тезисов. Москва, 2021. С. 111-112.

19. Проблема коморбидности у больных с острой ишемией нижних конечностей разной тяжести /Магамедов И.Д., Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Осипова И.В., Нохрин С.П., Сорока В.В., Раджабов И.М., Рязанов А.Н., Курилов А.Б., Ибрагимов Ш.И., Исимов М.Н.// В сборнике: Проблемы городского здравоохранения. сборник научных трудов. Санкт-Петербург, 2021. С. 177-181.
20. Роль факторов коагуляции и тромбообразования в развитии острой ишемии нижних конечностей /Магамедов И.Д., Пивоварова Л.П., Нохрин С.П., Сорока В.В., Арискина О.Б., Осипова И.В., Раджабов И.М., Рязанов А.Н., Курилов А.Б., Количенко Л.В., Рикова А.В., Гончарова О.В.// В сборнике: Джанелидзеvские чтения - 2022. Сборник научных трудов научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 2022. С. 76-80.
21. **Факторы воспаления, адгезивности и тромбоза при острой ишемии нижних конечностей и терпии дексаметозоном. /Магамедов И.Д., Пивоварова Л.П., Нохрин С.П., Сорока В.В., Арискина О.Б., Осипова И.В., Раджабов И.М., Фомин К.Н., Поцхор-оглы С.Л., Количенко Л.В., Маркелова Е.В., Гончарова О.В.//Российский иммунологический журнал. 2022. Т. 25. № 3. С. 251-258.**