

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
СКОРОЙ ПОМОЩИ ИМЕНИ И.И. ДЖАНЕЛИДЗЕ

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
С.П. Нохрин

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОСТРОЙ ТРОМБОЭМБОЛОГЕННОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
1.1 Исторические аспекты тромбозембологической ишемии нижних конечностей... 10	10
1.2 Эпидемиология острой тромбозембологической ишемии.....	11
1.3 Основные причины острой тромбозембологической ишемии конечностей	11
1.4 Патологические аспекты острой ишемии, реперфузионного синдрома, синдрома системной воспалительной реакции	14
1.5 Нарушение микроциркуляции, барьерной функции мембран	16
1.6 Нарушение тканевого дыхания.....	18
1.7 Адгезия лейкоцитов и молекулы межклеточной адгезии.....	24
1.8 Воспаление как основа реперфузионного синдрома.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	39
2.1 Характеристика групп обследованных пациентов	39
2.2 Характеристики иммунитета и кроветворения	47
2.3 Экспрессия адгезионных молекул на клетках крови при ОИНК.....	47
2.4 Определение субклеточного состава лейкоцитов иммуноцитохимическим методом (стрептавидин-биотиновый).....	48
2.5 Исследование оксидантной активности крови.....	49
2.6 Исследование общей антиоксидантной активности крови.....	50
2.7 Содержание в крови белков острой фазы воспаления –	50
С-реактивного белка (мг/л), маркера деструкции ткани креатинкиназы (Ед/л), и общего белка (г/л)	50
2.8 Лейкоцитарный индекс интоксикации.....	51
2.9 Оценка коморбидности у больных с острой ишемией нижних конечностей... 51	51
2.10 Оценка активности системного воспалительного ответа	53
2.11 Статистические методы обработки результатов исследования	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	54

3.1 Особенности течения острой ишемии нижних конечностей у разных возрастных групп	54
3.2 Влияние тяжести ОИНК на лабораторные маркеры воспаления, оксидативного стресса и цитолиза	58
3.2.1 Некомпенсированная ишемия нижних конечностей.....	59
3.2.2 Необратимая ишемия нижних конечностей.....	63
3.3 Проблема коморбидности у больных с острой ишемией нижних конечностей.....	66
3.4 Развитие системной воспалительной реакции в контрольной группе	70
3.5 Применение терапии дексаметазоном при лечении острой ишемии нижних конечностей.....	75
3.6 Применение терапии реамберином и дексаметазоном при лечении острой ишемии нижних конечностей	87
3.7 Роль молекул адгезии в развитии ОИНК.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114
ВЫВОДЫ	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы 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 тромбоэмболий артерий органов и систем, артерии конечностей поражаются в 25,3% случаев (Савельев В.С. и соавт., 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. и 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.V., 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 лечения

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

В данной научной работе осуществлен комплексный подход к изучению пациентов с острой ишемией нижних конечностей, впервые проведен корреляционный анализ степени острой ишемии и изменений лабораторных показателей в первую очередь иммуннокомпетентных клеток и

гемостазиологических факторов. Окислительный стресс и системный воспалительный ответ во время ишемии нижних конечностей и в реперфузионном периоде у больных пожилого и старческого возраста рассмотрены как факторы, которые требуют дополнительной коррекции. Структурный подход к изучению основных индукторов воспаления при острой артериальной ишемии позволил доказать их влияние на эффекторы воспалительного ответа. Определены группы риска неблагоприятного течения окислительного стресса. Выявлена корреляция между повышением продуктов повреждения клеток и молекул адгезии на лейкоцитах.

В результате исследования разработан патогенетически обоснованный алгоритм послеоперационного ведения пациентов с ОИНК. Доказана необходимость в коррекции функции антиоксидантной системы во время ишемии и в реперфузионном периоде у больных пожилого и старческого возраста.

Практическая значимость

Полученные результаты расширяют представления о патогенезе острой ишемии нижних конечностей у больных пожилого и старческого возраста.

Обозначен перечень лабораторных маркеров для оптимизации диагностики и контроля лечения больных данным заболеванием. Полученные результаты исследования дают основание рекомендовать с целью оптимизации лечения больных с острой ишемией нижних конечностей контролировать уровни хемилюминесценции и общей антиоксидантной активности как маркеров оксидативного стресса, С-реактивного белка как маркера воспаления, активность креатинкиназы как показателя цитолиза, количество клеток, экспрессирующих молекулы адгезии. Лабораторные показатели необходимо контролировать при поступлении больного на лечение, через 1 сутки после операции, на 3, 5, 7 и 10 сутки лечения.

Выявлены предикторы ранней послеоперационной летальности пациентов с ОИНК: тяжесть ишемии, коморбидный статус, развитие системного воспалительного ответа, повышение количества CD62⁺% и CD18⁺% лейкоцитов.

Разработаны алгоритмы дополнительной противовоспалительной и антиоксидантной терапии. С целью коррекции уровня воспаления рекомендуется применять терапию дексаметазоном, вводимого внутривенно капельно в дозе 8 мг/200 мл изотонического раствора хлорида натрия в течение от 4 до 6 дней после операции. Для коррекции оксидативного стресса рекомендуется комбинированная терапия с реамберином (раствор для инфузий 1,5% по 400 мл внутривенно капельно курсом от 4 до 6 дней после операции) и дексаметазоном.

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.

Реализация работы на практике

Базовые положения научной работы, рекомендации, которые обоснованы в данном диссертационном исследовании, внедрены в лечебный процесс и используются в научно-исследовательской деятельности отдела неотложной сердечно-сосудистой хирургии НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, также используются в учебном процессе в рамках повышения квалификации по сердечно-сосудистой хирургии в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.

Личный вклад автора

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 тромбоэмбологенной ишемией нижних конечностей. Осуществлялось планирование работы, полученные результаты исследования систематизированы, статистически обработаны, на основании статистического анализа разработаны практические рекомендации.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность диссертационного исследования определяется количеством обследованных и пролеченных больных пожилого и старческого возраста с острой тромбоэмбологенной ишемией нижних конечностей, включением группы с преморбидным статусом данного возраста с целью определения иммунного статуса. Группы исследования разделены на контрольную группу и группу сравнения, 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, 2016); 5 съезд хирургов юга России с международным участием (Ростов-на-Дону, 2017); 33 Международная конференция «Отдаленные результаты и инновации в сосудистой хирургии» (Сочи, 2017); Всероссийская конференция хирургов «Инновационные технологии в хирургии» (Махачкала, 2018); 34 Международная конференция «Перспективы развития сосудистой хирургии в стране и ее регионах» (Ярославль, 2018); 4 Российский конгресс лабораторной медицины (Москва, 2018); 35 Международная конференция «Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию» (Санкт-Петербург, 2019).

По теме диссертационного исследования опубликовано 47 работ в научных журналах и сборниках, в том числе 8 статей в журналах включенных в ВАК. Разработаны два патента – Способ лечения острой ишемии конечностей (№2749294, 30.06.2021); Способ профилактики реперфузионных осложнений у пациентов, оперированных по поводу острой ишемии нижних конечностей (№2778351, 17.08.2022).

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 148 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 38 рисунками и 31 таблицей. Список литературы содержит 247 источников, из них 128 отечественных и 119 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОСТРОЙ ТРОМБОЭМБОЛОГЕННОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Исторические аспекты тромбоэмбологенной ишемии нижних конечностей

Причины тромбообразования сформулированы еще в 1854 г. Р. Вирховым, который объединил их в триаду: повреждение сосудистой стенки, изменения состава крови, нарушение тока крови. Р. Вирхов ввел в практику термин «эмболия» (от греч. εμβολων – клин, от εμβάλλω – бросать, втыкать) (Барсуков А.Е, Мельников М.В., 2005). В России первые работы теоретического плана, посвященные данной проблеме, опубликованы в трудах Клейна И.Ф. «О тромбозе, эмболии и ихорремии» (1863), М. Шах-Паронианца «О произвольном омертвлении наружных частей» (1865) (Савельев В.С., Затевахин И.И., 1970; Барсуков А.Е, Мельников М.В., 2005).

Первую успешную эмболэктомию из артерий нижних конечностей выполнил G. Labeu в 1911 г., а Mosny и Dumont на основании данного наблюдения опубликовали доклад. В комментариях к докладу авторы выделяли идеальные условия, определяющие успешность выполнения восстановления кровотока: процедура должна проводиться без замедления, эмбол должен быть асептическим и легко достижимым, пациент молодого возраста с интактными артериями (Mosny E., Dumont J., 1911). Самым значительным достижением в выполнении эмболэктомий стало появление в 1963 г. баллонного катетера Фогарти (Fogarty T.J. et al., 1963).

Задолго до появления тромболитической терапии отмечено, что восстановление кровоснабжения, необходимое для спасения конечности, которая имела все признаки жизнеспособной конечности, может парадоксально ухудшить состояние конечности. Впервые предложенное Дженнингсом и соавт. в 1960 году наличие реперфузионного повреждения было предметом интенсивных дебатов,

при этом некоторые исследователи предположили, что реперфузия ведет к ухудшению повреждения ранее ишемизированной ткани (Биленко М.В., 1989; Menger M.D. et al., 1991).

Особый вклад в изучении тромбоэмболий периферических артерий внес профессор И.И. Джанелидзе, который в 1926 г. провел ретроспективный анализ 109 случаев эмболэктомий, накопленных к тому времени в мире, включая и собственный опыт (Джанелидзе И.И., 1926).

1.2 Эпидемиология острой тромбоэмболической ишемии

Частота встречаемости острой ишемии конечностей по данным нескольких национальных регистров и региональных обзоров имеет следующие цифры – 140/миллион/год, по данным некоторых исследований 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 тромбоэмболий артерий органов и систем артерии конечностей поражаются в 25,3% случаев (Савельев В.С. и соавт., 1997).

1.3 Основные причины острой тромбоэмболической ишемии конечностей

В клинической практике зачастую трудно выделить превалирование того или иного фактора триады Р. Вирхова, по этой причине невозможно рассматривать острый артериальный тромбоз как самостоятельную нозологическую форму (Горбенко М.Ю., 2009). Среди причин острой тромбоэмболической ишемии в 80-90% выступают кардиальные патологии (аритмии, патологии клапанного аппарата, инфекционный эндокардит, пороки сердца), в 10% случаев причиной эмболий является поражения аорты и периферических артерий (аневризма аорты и периферических артерий) (Klinische Angiologie I Hrsg., 1998). Пристеночный тромб при остром инфаркте, по данным различных авторов, возникает примерно в 11% – 20% случаев, однако частота

тромбоэмболий не столь велика и составляет в целом около 2 %, а при передних инфарктах миокарда – 6 %, при этом они значительно ухудшают прогноз (Шляхто Е.В., 1998). Летальность у подобных больных составляет 33% (Батаков С.С., 2004). Также основными факторами острого артериального тромбоза могут являться застойная сердечная недостаточность и шок (Murray D.W.G., 1940), низкая фракция выброса левого желудочка – 30% и менее – приводила к тромбоэмболии периферических артерий, что являлось начальным проявлением кардиомиопатии у больных (Carlson K.M., 2000).

По данным одного из самых масштабных исследований, проведенного Савельевым В.С. и соавт. (1987), в котором представлены 1609 наблюдений с тромбоэмболией артерий конечностей, основным источником фрагментированных тромбов является левая половина сердца (почти 95% случаев), более редким – аорта и крупные артерии или же легочные вены, и у 2% больных он не верифицирован (Савельев В.С., 1987). По локализации тромбоэмболий чаще всего поражаются артерии нижних конечностей: бифуркация аорты – 8%; подвздошные артерии – 15%; общая бедренная артерия – 46%; подколенная артерия – 13%; артерии голени – 3%. Реже встречаются поражения артерий верхних конечностей: подмышечная артерия – 8%; плечевая артерия – 6%; артерии предплечья – 1% (Klinische Angiologie I Hrsg., 1998). У лиц пожилого и старческого возраста острый тромбоз чаще всего протекает на фоне атеросклероза периферических артерий, при этом он может развиваться как первичный на фоне асимптомной изъязвленной бляшки, либо как вторичный – на фоне длительно существующего окклюзионно-стенотического процесса (Beard J., 2009). Первичные острые тромбозы (до 42% от всего количества случаев острых тромбозов) клинически мало чем отличаются от артериальных эмболий – характерно внезапное начало. Вторичные острые тромбозы (62%) характеризуются менее внезапным и драматичным началом (Национальные рекомендации по ведению пациентов с ЗАНК, 2013). Опубликованный в 2004 г. анализ 2381 пациентов, которые принимали участие в опросе Департамента национального здравоохранения и питания США, распространенность поражений

периферических артерий была установлена у 4,3% опрошенных в целом, с распространенностью 0,9% у пациентов в возрасте от 40 до 49 лет, 2,5% у пациентов в возрасте от 50 и 59 лет, 4,7% у пациентов в возрасте от 60 до 69 лет, и 14,5% у пациентов более чем 69 лет (Rutherford's vascular surgery, 2013). Нормальный эндотелий действует как мощная антикоагулянтная поверхность, но после стимуляции или травмы эндотелий трансформируется в мощную прокоагулянтную поверхность (Шиффман Ф.Дж., 2009; Васина Л.В. и соавт., 2017). Атеросклеротическое поражение стенки сосудов помимо изменения гемодинамики, приводит к ускорению пристеночного тромбообразования, происходит системное нарушение функционального состояния гемостаза, которое проявляется снижением антикоагулянтной и фибринолитической активности. Чазов Е.И. (1966) отмечал значительное ослабление секреции гепарина тучными клетками, расположенными переваскулярно и в субэндотелиальном слое, также отмечается повышенная толерантность плазмы к гепарину (Чазов Е.И., 1985). Грицюк А.И. (1969) в своих исследованиях выявил снижение скорости фибринолиза при атеросклерозе за счет уменьшения количества плазмина, повышения уровня антиплазминов. Разность потенциалов (Z-потенциал) между эндотелием сосудов и тромбоцитами также играет ключевую роль при формировании пристеночных тромбов. В норме эндотелий интимы имеет отрицательный заряд, при повреждении он меняется на положительный, что способствует тромбообразованию. Существенное влияние на разность потенциалов оказывает свободный гепарин, который вызывает увеличение ионов отрицательной заряженности в стенке артерии (Горбенко М.Ю., 2009). Некоторые авторы предлагают рассматривать атеросклероз не как нозологическую форму, а как синдром ввиду множества этиологических факторов. При этом синдром воспаления и синдром атеросклероза состоят из одних и тех же функциональных реакций (Титов В.Н., 2000). Практически невозможно выявить пусковой механизм развития данной реакции (Нохрин С.П., 2007). Высокий риск развития существует даже при низком содержании липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и

высоком уровне – С-реактивного белка (Гусев Е.Ю. и соавт., 2007; Запорожец Т.С. и соавт., 2012).

1.4 Патофизиологические аспекты острой ишемии, реперфузионного синдрома, синдрома системной воспалительной реакции

Под острой ишемией следует понимать резкое ухудшение (неполная ишемия) или полное прекращение (полная, тотальная ишемия) всех 3 основных функций локального кровообращения, а именно доставки в ткань кислорода, субстратов окисления, удаление из ткани продуктов тканевого метаболизма. Лишь нарушение этих 3 процессов обуславливает тот тяжелый симптомокомплекс изменений, приводящий к резкому повреждению структуры и функции органа, крайней стадией которого является гибель органа (Биленко М.В., 1989). Тяжесть повреждения конечности напрямую коррелирует со степенью редукции кровотока и продолжительностью ишемического периода, которые влияют на уровни, до которых снижаются клеточная АТФ и внутриклеточный рН. Острый тромбоз запускает сложную цепь патологических процессов, результатом которых является синдром острой ишемии конечности. Восстановление кровотока также приводит к ряду морфофункциональных нарушений, которые проявляются как на местном, так и на системном уровнях.

Тяжесть возникающей в органе ишемии зависит от степени развития коллатерального кровотока, внутриорганных и внеорганных анастомозов. Наряду со степенью редукции коллатерального кровотока, полнота (тяжесть) ишемии зависит и от сохранения проходимости или окклюзии магистральных вен органа, так как из-за отсутствия в венах многих органов клапанов (печень, сердце, почки и др.) возможен, особенно при прекращенном артериальном токе, заброс (регургитация) крови ретроградно в орган по магистральным венам (Биленко М.В., 1989; Гугушвили Л.Л., 1972).

Рассмотрение острой ишемии возможно лишь как комплексного процесса, в котором возникающие повреждения при острой ишемии, усугубляются, а часто и

приобретают необратимый характер при восстановлении кровообращения в органе. Работы по моделированию ишемии органов и тканей показали, что принципиально можно выделить следующие варианты ишемии:

1. Гипоксия органа, возникающая вследствие генерализованной гипоксии организма (гипоксическая, анемическая, циркуляторная и другие формы). Характеризуется снижением доставки в орган кислорода, но при этом сохраняется приток в него субстратов окисления и отток токсических продуктов метаболизма.

2. Острая неполная ишемия отличается от гипоксии нарушением кровообращения в органе и снижением доставки в него не только кислорода, но и субстратов окисления при редуцированном сохранении оттока из него метаболитов.

3. Острая полная (тотальная) ишемия характеризуется полным прекращением кровообращения в органе (Биленко М.В., 1989; Колчинская А.З., 1981).

На моделях полной ишемии при оценке различных параметров было показано, что максимальные (критические) сроки переносимости (обратимости) при ишемии печени составляют 30-60 мин.; при ишемии сердца – 60 мин.; при ишемии почек – 60-90 мин.; при ишемии головного мозга – 5-10 мин.; при ишемии мышц конечностей – 6-9 ч (Биленко М.В., 1989; Оксман Т.М. и соавт., 1971; Острая ишемия органов..., 1978).

Изменения гемодинамики в постишемическом периоде для разных органов носят принципиально однотипный характер и имеют выраженную фазность:

- 1) короткое время ишемии приводит к реактивной гиперемии;
- 2) более продолжительное – к реактивной гиперемии, переходящий в феномен *no-reflow* (феномен невозстановленного кровотока);
- 3) длительное (критическое) – к феномену *no-reflow* без предварительного периода реактивной гиперемии, или проявляется в виде фазы постишемической сосудистой реакции. Возникновение паралитической дилатации сосудов в ответ на ишемию, сроки которой превышают критические.

Такая реакция выявлена практически для всех органов и свидетельствует о необратимом характере изменений после длительной ишемии (Биленко М.В., 1989; Menger M.D. et al., 1991, 1994).

1.5 Нарушение микроциркуляции, барьерной функции мембран

Микроциркуляторное русло является чувствительной мишенью для ишемии (Smith J.K., Grisham G.B. et al., 1989; Suval W.D., Hobson R.W. II et al., 1987). Основной мишенью ишемии является клетка. Ухудшение или прекращение снабжения ее кислородом и субстратами окисления, сопровождается:

- нарушением структуры и функции мембран;
- прогрессирующим отеком клетки;
- изменением внутриклеточного pH;
- изменением внутриклеточного электролитного состава;
- дефицитом энергетических субстратов;
- перекисным окислением липидов;
- образованием активных форм кислорода.

Прогрессирование мембранных повреждений имеет следующую последовательность: нарушение проницаемости для одновалентных ионов → нарушение проницаемости для двухвалентных ионов → нарушение барьерных свойств мембран для высокомолекулярных соединений и белков. Ишемия и реперфузия усиливает выход из клетки калия и поступление в нее натрия и воды, резко повышает вход в клетку кальция, усугубляет дегградацию мембранных фосфолипидов и дальнейшую делипидизацию мембран, выход белков (ферментов). Повышается проницаемость мембран для ионов водорода, происходит их выход из клетки и закисление внеклеточной жидкости и крови, что приводит к возникновению генерализованного метаболического ацидоза (Hirche N. et al., 1981). Перераспределение ионного состава вызывает рост внутриклеточного осмотического давления, что приводит к нарушению регулирования водного баланса и, как следствие, к отеку клетки и

внутриклеточных органелл. Образующийся отек усугубляет повреждения мембран и вызывает их разрыв, выход содержимого органелл из клетки (явления осмотического шока) (Биленко М.В., 1989). Одним из ранних проявлений ишемии является утрата способности мембран саркоплазматического ретикулума (Ср) и митохондрий (Мх) аккумулировать кальций, выход его в цитозоль (в сумме Мх и СР депонируют около 98% общего содержания кальция) (Биленко М.В., 1989; Hess M.L. et al., 1980). Во время реперфузии происходит увеличение количества кальция в Мх, обусловленное как ростом уровня кальция в цитозоле, так и более предпочтительной для энергезированных Мх аккумуляцией кальция вместо продукции АТФ (Ленинджер А., 1985; Метаболизм миокарда, 1975).

Кальций – универсальная сигнальная молекула. Основными очевидными повреждающими воздействиями увеличенного содержания кальция в цитоплазме в период ишемии, а в цитоплазме и матриксе Мх во время реперфузии можно считать следующие:

- нарушение энергетической функции Мх;
- активацию фосфолипаз (и, следовательно, арахидонового каскада);
- активацию протеаз;
- активацию тромбоцитов;
- приводит к развитию контрактуры (Биленко М.В., 1989).

Ионы кальция модулируют как активность лейкоцитов, так и сократительные свойства эндотелиальных клеток. Вход кальция в клетку приводит к микрососудистой дисфункции, изменению проницаемости для макромолекул (Paul J. et al., 1990). Синтез активированными эндотелиоцитами фактора активации тромбоцитов связан с увеличением внутриклеточного кальция. Появляясь на поверхности эндотелиоцитов, он связывается с рецепторами полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) (Lorant D.E. et al., 1991; Zimmerman G.A. et al., 1990). Нарушение барьерной функции мембран для высокомолекулярных соединений являются более поздними признаками ишемических и реперфузионных повреждений в органах. Это проявляется выходом многих ферментов в кровь: ЛДГ, трансаминаз и глутамилдегидрогеназы,

КФК и ее МВ изофермента. Описанные в мембранах изменения, приводящие при длительной ишемии, к необратимым нарушениям и гибели клетки, при коротких сроках ишемии носят адаптивный характер и в начале имеют определенную биологическую целесообразность. Умеренный выход калия из клетки во внеклеточное пространство приводит к частичной деполяризации сарколеммы, уменьшает электрогенное и неэлектрогенное поступление в клетку кальция, что способствует экономии энергии. Повышение проницаемости клеточных мембран для водорода направленно на снижение внутриклеточного ацидоза (Гацура В.В., Сидоренко А.Ф., 1986; Капелько В.И. и соавт., 1983).

1.6 Нарушение тканевого дыхания

Снижение или прекращение поступления в орган кислорода приводит к быстрому изменению путей синтеза, транспорта и потребления тканями макроэргических фосфатов, накоплению продуктов неполного или извращенного метаболизма, продуктов деградации, что приводит к повреждению мембран. В первую очередь страдают процессы окисления глюкозы, активация процессов анаэробного фосфорилирования глюкозы с накоплением лактата. Возникает избирательное повреждение при ишемии тех клеточных функций, энергообеспечение которых осуществляется АТФ (ионные насосы). Недостаток кислорода во время ишемии подавляет поток электронов через дыхательную цепь митохондрий. В результате фосфорилирование АДФ до АТФ с помощью АТФазы не может происходить. Происходит парадоксальное изменение работы АТФ-синтазы, которая фактически работает в обратном режиме (АТФ-гидролаза), гидролизуюя немного оставшегося АТФ для замедления утечки электронов из дыхательной цепи. Как следствие этих двух событий, уровни АТФ снижаются очень быстро, когда индуцируется ишемия. В реперфузионном периоде пути синтеза адениловых нуклеотидов (АдН) нормализуется медленно и неполно, что ведет к длительному сохранению энергодефицита и образованию токсических продуктов неполного или несвойственного данному органу метаболизма в раннем

реперфузионном периоде. Полнота и сроки восстановления содержания АТФ, АдН и нормализация соотношения отдельных компонентов аденилатного пула в постишемическом периоде зависят от тяжести ишемии и сохранности предшественников, т.е. возможности синтеза АМФ заново. Способность организма к ресинтезу АТФ и отсутствие деградации АдН в постишемическом периоде являются более надежными прогностическими признаками способности органа восстановить свою функцию. Скорость и профиль снижения депонированных АдН во время ишемии и скорость их восстановления в постишемическом периоде отражают степень несоответствия между синтезом богатых энергией соединений и их потреблением, а также характеризуют сохранность систем энергообеспечения, т.е. являются интегральными показателями метаболизма АдН (Биленко М.В., 1989). Помимо синтеза макроэргических фосфатов, в условиях ишемии происходит нарушение распада АТФ. В обычных условиях (аэробных) АТФ распадается до гипоксантина, окисляющегося до ксантина (с участием фермента ксантинолдегидрогеназы). На фоне ишемии и недостатка кислорода ксантинолдегидрогеназа трансформируется в ксантинолоксидазу, далее происходит накопление гипоксантина. При поступлении новых порций кислорода (реперфузия) накопившийся гипоксантин преобразуется в ксантин (под влиянием ксантиноксидазы) и образуется большое количество супероксидных ионов. В связи с тем, что скелетные мышцы содержат немного ксантиноксидазы, основным источником свободных радикалов, сопутствующих реперфузионному синдрому, считают эндотелиальные клетки, ПМЯЛ (Grace P.A., 1993; Haimivici H., 1979; Jarasch E.D. et al., 1981). В присутствии железосодержащих соединений, таких как трансферин, лактоферин или гемоглобин, происходит взаимодействие супероксид-анионов и гидроген пероксида, в результате чего образуются токсические гидроксил-ионы, это реакция Хабер-Вейсса, катализируемая ионами железа (Del Maestro R.F., 1980; Halliwell B., Gutteridge J.M.C., 1984). Гидроксил-ионы, не имея эндогенных утилизаторов, вызывают повреждение эндотелиальной мембраны липопротеидов (через процесс пероксидации липидов), активируют фактор хемотаксиса

нейтрофилов, циркулирующих в крови, и способствуют накоплению в мышцах ПМЯЛ. Наконец, супероксидные анионы понижают продукцию оксида азота, а это вызывает вазоконстрикцию. Взаимодействие суперпероксида и оксида азота приводит к образованию более токсичного продукта – пероксинитрита (Beckman J.S., Beckman T.W. et al., 1990). Процесс пероксидации липидов активирует большое число воспалительных медиаторов, что ведет к агрегации тромбоцитов, активизации нейтрофилов, повышению проницаемости сосудов. Прекращение поступления в клетку свободных жирных кислот (СЖК), которые используются в качестве субстрата в цикле Кребса после их В-окисления, приводит к нарушению целостности мембранных структур, которое происходит за счет усиления процессов гидролиза мембранных фосфолипидов. При ишемии поступление СЖК резко падает, вследствие чего источниками образования СЖК являются процессы внутриклеточного липолиза и фосфолиполиза. Активность фосфолипаз во время ишемии возрастает. Влияние СЖК на гликолитический путь метаболизма в условиях нормоксии и гипоксии различно, в первом случае проявляется ингибированием (экономия субстрата), во втором – усилением гликолиза и усугублением энергодефицита (токсический эффект) (Cowan J.C., Vaughan Williams E.M., 1980). Процессы липолиза и фосфолиполиза активно протекают не только во время ишемии, но и в реперфузионном периоде. Роль метаболитов СЖК (особенно простагландинов и тромбоксана) особенно велика в патогенезе ухудшения коллатерального кровотока при неполной ишемии, феномене *no-reflow* в раннем постишемическом периоде. Отмечается зависимость между дозой продуктов внутриклеточного липолиза и фосфолиполиза и их повреждающим действием, вследствие чего вымывание данных продуктов из органа имеет существенное значение. Фосфолипаза А₂ через цепь превращения по липоксигеназному пути ведет к образованию лейкотриенов, особенно лейкотриена С₄, который активирует эндотелиальную NO-синтазу и вызывает повышение проницаемости сосудов (Mayharg W.G., 1993). Через цепь превращения по циклооксигеназному пути фосфолипаза А₂ активирует тромбоксансинтазу и преимущественно несет ответственность за

сосудосуживающее действие фактора активации тромбоцитов (Dillon P.K. et al., 1998; Duran W.N., Dillon P.K., 1990). Изменение путей метаболизма СЖК приводит к усилению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). В организме существуют системы, регулирующие процессы ПОЛ в норме: антиоксидантная и прооксидантная. Продукты ПОЛ оказывают влияние как на клеточном уровне, встраиваясь в БЛМ (билипидная мембрана) и изменяя физико-химические свойства, так и на системном уровне (Владимиров Ю.А., 1985). В ранней стадии процессы ПОЛ носят адаптивный характер, умеренно увеличивая проницаемость мембран, облегчая работу мембранных белков, и лишь при нерегулируемом усилении этот процесс приобретает патологический характер. В реперфузионном периоде при тяжелой ишемии происходит генерализация процессов ПОЛ. Помимо клеточных изменений во время ишемии происходит отек эндотелия капилляров, при этом восстановление кровотока данный отек усугубляет, увеличивается диффузионное расстояние для кислорода и питательных веществ, происходит физическое сжатие капилляров, а наличие фасциальных оболочек и повышение давления в конечном итоге вызывают развитие компартмент-синдрома. Все изменения, происходящие во время ишемии, направлены на переориентацию всех клеточных процессов на бескислородный путь окисления продуктов метаболизма. В длительно ишемизированных органах в раннем реперфузионном периоде возникает состояние относительной (часто и абсолютной) локальной гипероксии, которое, несомненно, участвует в развитии нарушений кровотока.

Эксперименты с ингаляцией газовых, смесей обогащенных кислородом, или гипоксических газовых смесей животным показали, что смеси, обогащенные кислородом на 80% – 100% неблагоприятно влияют на структуру и функцию длительно ишемизированных органов, усугубляют в них реперфузионные повреждения мембранных структур, ухудшают показатели локальной гемодинамики, усиливают проявления феномена no-reflow. Отрицательное действие гипероксемии в раннем реперфузионном периоде наиболее резко проявляется по отношению к ишемизированному сердцу. Ингаляция обедненной

кислородом газовой смеси в реперфузионном периоде снижает повреждение мембранных структур, уменьшает интенсивность процессов ПОЛ, улучшает показатели гемодинамики и снижает проявления феномена no-reflow. Некоторые авторы предлагают для ликвидации избыточной доставки кислорода в ишемизированный орган длительную гипоксемию. В качестве таких методов могут быть использованы ступенчатое восстановление кровотока в органе, восстановление кровотока на фоне локальной гипотермии, использование в раннем постишемическом периоде регионарной перфузии с помощью АИК с использованием слабо оксигенированной крови (Биленко М.В., 1989; Орлов С.Н., 1984; Oxidative stress, 1985). Первой мишенью на пути продуктов, образующихся вследствие ишемии и реперфузии, является эндотелий сосудов. Все окисленные ЖК и особенно неокисленная и окисленная арахидоновая кислота – сильные вазоконстрикторы. Ведущим фактором вазоконстрикторного эффекта окисленных СЖК и ФЛ (фосфолипидов) является их прямое повреждающее действие на мембраны эндотелиальных и гладкомышечных клеток, а именно повреждение кальций-транспортирующей функции мембран и избыточное поступление в клетку кальция. Также в повреждающем и вазоконстрикторном эффекте принимают участие активные формы кислорода. Проблемы, возникающие на системном уровне, зависят от многих факторов и в первую очередь зависят от объема поврежденной ткани, обратимый или необратимый характер имеют данные повреждения. В конечном итоге данные изменения могут привести к развитию ишемического шока, состоянию, возникающему после реперфузии длительно ишемизированного массивного органа, группы органов. Токсический эффект продуктов ПОЛ, вымывающихся в кровь после реперфузии длительно ишемизированных конечностей, может быть обусловлен как индукцией этими продуктами перекисных реакций в неишемизированных органах, так и непосредственно повреждающим действием, оказываемым ими на мембранные структуры органов. Роль свободнорадикальных процессов в реализации повреждающего действия циркулирующих липидных метаболитов на структуру и

функцию стенки сосуда и мышечных клеток достаточно велика (Биленко М.В., 1989; Куликов В.Ю. и соавт., 1988).

Увеличение продукции активных форм кислорода (АФК) происходит во время ишемии, приобретая в реперфузионном периоде взрывной характер – развивается оксидативный стресс (термин введен Хельмутом Зисом в 1991 г.) – нарушение баланса про- и антиоксидантов в пользу первых, которое может привести к повреждению, проявляется в накоплении поврежденных нуклеотидов ДНК, продуктов окисления белков и пероксидации липидов, а также в снижении уровня антиоксидантов и связанной с этим подверженностью липидов мембран и липопротеинов к действию прооксидантов. Анализ АФК напрямую практически невозможен, все равно, что ловить выпущенные стрелы, их нельзя ни выделить, ни обезвредить вследствие огромной реакционной способности. Возможно определение устойчивых молекулярных продуктов реакций, в которых принимают участие АФК. Наиболее чувствительный метод для обнаружения высокореакционных радикалов является метод хемилюминисценции (ХЛ), усиление ХЛ свидетельствует о предрасположенности ишемизированной ткани (снижение ее резистентности) к инициации совободнорадикальных процессов. Обратная миграция нейтрофилов в направлении от просвета к просвету происходит в постишемической скелетной мышце, что связано с повышенной способностью генерировать АФК этими клетками. АФК способствуют трансдукции лейкоцитов в зону воспаления за счет сдвига редокс-потенциала в сторону возрастания электроноакцепторных свойств среды (Владимиров Ю.А., 1985, 2009; Титов В.Н., 2000; Чазов Е.И., 1985).

Основная функция лейкоцит-зависимой сигнальной трансдукции заключается в обеспечении рецептор-инициированной активации генов системы врожденного иммунитета, т. е. в формировании воспалительной реакции (Berliner J.A. et al., 1995; Рязанцева Н.В. и соавт., 2010; Яриллин А.А., 1996; Гусев Е.Ю. и соавт., 2007; Ваие А.Е., 1997). АФК способны модифицировать активность множества факторов транскрипции, целого ряда ферментов, играющих важную роль в реализации процессов клеточного роста, дифференцировки, воспаления,

иммунного ответа и функционирования других систем гомеостатирования внутренней среды организма.

При чрезмерной продукции прооксидантов и значительном возрастании окислительно-восстановительного потенциала, сопровождающемся масштабной модификацией структуры важнейших биомакромолекул, индуцируется апоптоз (Владимиров Ю.А., 1985, 2009; Голубев А.М. и соавт., 2006; Меньщикова Е.Б. и соавт., 1997, 2006). При выраженном и быстром (катастрофическом) изменении $E_{ст}$ (стационарный редокс-потенциал) гибель клеток развивается по некротическому типу (Дубинина Е.Е., 2006; Маянский А.Н., 1989, 1995; Потапнев М.П., 2002). Считается, что важнейшим следствием свободнорадикальной модификации протеинов внутренней митохондриальной мембраны, помимо снижения энергетического потенциала клетки, предстает формирование митохондриальной поры транзитной проницаемости, ведущее к гибели клетки (Куликов В.Ю. и соавт., 1987), а такие свободнорадикальные соединения как пероксинитрит, супероксидный анион и др., значительно стимулируют прогрессирование эндотелиальной дисфункции (Булаева Н.И., Голухова Е.З., 2013; Запорожец Т.С. и соавт., 2012; Оксидативный стресс и воспаление, 2012; Булаева Н.И., Голухова Е.З., 2013; Beckman J.S., Beckman T.W. et al., 1990).

1.7 Адгезия лейкоцитов и молекулы межклеточной адгезии

Ключевым этапом аккумуляции лейкоцитов в очаге острого воспаления выступает **адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам**. Адгезия зависит от появления и содержания на поверхности эндотелиальных клеток и лейкоцитов **эндотелиально-лейкоцитарных адгезивных молекул (ЭЛАМ)**. Главной функцией адгезивных молекул является обеспечение контакта между клетками. В то же время эти молекулы при контакте клеток проводят дополнительный стимулирующий сигнал. Последний способен передаваться в 2-х направлениях: 1) внутрь клетки через рецептор при его взаимодействии с лигандом, благодаря чему может наступать пролиферация клетки и секреция цитокинов; 2) сигнал может

передаваться изнутри клетки (например, при ее активации фарболовыми эфирами) и, вызывая конформационные изменения самого адгезивного рецептора, повышать его сродство к лиганду. Более того, модулирующие сигналы при адгезии способны получать оба партнера: клетка, несущая рецептор, и клетка, несущая его лиганд (Ковальчук Л.В., 2005; Патология, 2006.).

Адгезивные молекулы обеспечивают следующие процессы:

Для лейкоцитов:

- прикрепление к сосудистому эндотелию;
- трансмиграцию через эндотелий;
- прикрепление к экстрацеллюлярному матриксу (фибронектин, ламинин, коллаген).

Для лимфоцитов:

- прикрепление друг к другу;
- реализацию хомминг-эффекта (миграцию в Т-и В-зоны в периферических лимфоидных органах);
- прикрепление к антигенпредставляющим клеткам.

Для тромбоцитов:

- прикрепление к лейкоцитам;
- прикрепление к эндотелиальным клеткам.

Молекулы межклеточной адгезии делятся на 3 вида: интегрины, суперсемейство иммуноглобулинов и селектины.

Интегрины – это большое семейство молекул клеточной поверхности, представители которых обнаружены на большинстве типов клеток. Интегрины опосредуют взаимодействие клеток с их микроокружением, обеспечивая адгезию клетка – клетка и клетка – матрикс. Интегрины – это гетеродимеры гликопротеинов, состоящие из различных комбинаций а- и в- цепей. Описано более 20 разных представителей интегринов (Ковальчук Л.В. 2005.) Степень функциональной активности интегринов находится под постоянным контролем. В покое они не активны. Когда же под влиянием различных факторов (C5a, IL-8 и др.) осуществляется стимуляция лейкоцитов, происходит временное усиление их

адгезии, в которой непосредственное участие принимают интегрины. **Суперсемейство иммуноглобулинов** (таким названием оно удостоено потому, что по своему строению сходно с антителами или иммуноглобулинами) включает 3 молекулы, получившие наименование **ICAM 1, 2 и 3** (Intercellular Adhesion Molecules). Все они служат лигандами (связками), то есть связующими молекулами для интегринов. Эта реакция осуществляется при обязательном участии молекулы **LFA-1** (антиген, ассоциированный с функцией лейкоцита), в результате чего происходит адгезия нейтрофилов. Остальные типы клеток могут адгезироваться к цитокинактивированным эндотелиальным клеткам через интегрины **VLA-4** (очень поздний антиген – Very Late antigen), представляющие собой рецепторы к ламинину, коллагену и другим белкам, находящимся на поверхности клетки, и к лигандам **VCAM-1** (васкулярно-клеточная адгезивная молекула – Vascular Cell Adhesion Molecules). Последняя экспрессируется преимущественно на активированных эндотелиальных клетках.

Молекулы ICAM-1, 2 и 3 выполняют различные функции. Так, при миграции иммунокомпетентных клеток молекула ICAM-3 играет важную роль в передаче сигнала (инициации иммунного ответа) от антигенпрезентирующей клетки (АПК) к лимфоцитам. В этой же ситуации ICAM-2 необходима для взаимодействия лейкоцита с невоспаленным, а ICAM-1 – с воспаленным эндотелием. Кроме того, ICAM-1 обеспечивает взаимодействие премированных (распознавших антиген) лимфоцитов.

Установлено, что экспрессия ICAM-1 важна для успешного цитолиза клеток-мишеней, ибо они, прежде чем подвергнуться уничтожению, обязательно должны быть адгезированы (Понасенко А.В., 2005).

Наличие ICAM-1 является неотъемлемой частью таких классических иммунных реакций, как презентация антигена для В- и Т-лимфоцитов, движение лейкоцитов, киллинг, опосредованный лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и нейтрофилами.

Экспрессия ICAM-1 необходима для миграции лейкоцитов в область воспаления, а также для цитолиза клеток, измененных в процессе вирусного

инфицирования или новообразования. В то же время умеренная по выраженности и продолжительности экспрессия ICAM-1 играет важную роль в ликвидации воспаления. Следовательно, индукция ICAM-1 способствует восстановлению иммунного надзора и считается необходимой при иммунотерапии опухолей. Между тем, повышение концентрации мембранной ICAM-1 усиливает разрушение тканей при аутоиммунных заболеваниях. И, наконец, эта молекула необходима для апоптоза самих лимфоцитов (Молчанова Л.В., 2005).

Молекулы ICAM-2 и ICAM-3 открыты сравнительно недавно, и пока еще мало что известно об их роли в течении патологических реакций. Предполагается, что они играют важную роль в костимуляции лимфоцитов.

Селектины включают в себя 3 гликопротеида, которые находятся на поверхности эндотелия (E-селектин), тромбоцитов и эндотелия (P-селектин) и лимфоцитов (L-селектин). Все они обладают сходным строением – общим для всех них является наличие концевой лектина. Эти молекулы играют важную роль в доставке нейтрофила к очагу воспаления. Лигандами селективов служат сиалилфукозилированные олигосахариды в составе многих гликопротеинов и гликолипидов мембран клеток, в том числе муциноподобные молекулы. К последним, в частности, относится мукоидный адрессин – клеточная адгезионная молекула (MadCAM-1), которая за счет взаимодействия с L-селектином лимфоцитов обеспечивает возврат этих клеток в мукозноассоциированную лимфоидную ткань.

E-селектин появляется на эндотелии лишь после того, как на него подействует IL-1 и TNF.

P-селектин выявляется на поверхности тромбоцитов или эндотелия под воздействием гистамина и тромбина. Реакция эта кратковременная. В состоянии покоя он находится во внутриклеточных тельцах.

L-селектин постоянно находится на поверхности лимфоцитов, но он способен в течение короткого времени выделяться в окружающую среду и оказывать влияние на передвижение нейтрофилов.

Все селектины участвуют в прикреплении нейтрофилов к эндотелию посредством их адгезии к специфической связывающей молекуле (лиганду), которая располагается на поверхности нейтрофила. Если этот лиганд отсутствует, а подобные состояния встречаются в клинике, то такие люди часто подвержены инфекционным и воспалительным заболеваниям.

Важную роль в механизмах адгезии и эмиграции лейкоцитов играет устранение отрицательного заряда эндотелиальной клетки и лейкоцита за счет накопления в очаге воспаления ионов водорода и калия, а также катионных белков, выделяемых лейкоцитами. Наиболее значимыми факторами инициации адгезии лейкоцитов к стенке сосудов являются комплемент, фибронектин, иммуноглобулины, гистамин, лейкотриены.

1.8 Воспаление как основа реперфузионного синдрома

Повреждение тканей, ведущее к некрозу клеток, может привести к активации иммунной системы. В случае некроза молекулы, которые активируют иммунный ответ, оказываются в межклеточном пространстве при повреждении клеточной стенки. Острая ишемия конечностей приводит к разрушению клеток и белков внеклеточного матрикса и высвобождению молекул «опасности» (Rubartelli A., 2007; Shi Y., 2003; Krysko D.V., 2011; Дрожжин Е.В., 2017; Зорькин А.А., 2017), которые Полли Мартцингер назвала – DAMPs – *danger associated molecular patterns* (Matzinger P., 1994). Эти молекулы вызывают быструю активацию функций неспецифической резистентности и индуцируют реакции адаптивного иммунитета с аутоиммунной направленностью (Дубинина Е.Е., 2006). Вне клетки DAMPs перемещаются из внутриклеточной щелочной среды в кислую межклеточную среду, что приводит к их денатурации, при этом они могут принимать новые конформации или изменять редокс-потенциал внеклеточной среды (Rubartelli A., 2007). Положение эндотелия на границе между кровью и тканями делает его наиболее уязвимым для действия свободных радикалов,

которые приводят к повреждению клеток и к воспалительной реактивности эндотелиоцитов (Булаева Н.И., 2013).

Острая неполная и полная ишемия и особенно ранний реперфузионный период сопровождаются резким ростом содержания нейтрофилов, адгезией, опосредованной интегрин-зависимыми взаимодействиями с эндотелиальным ICAM-1 (Колчинская А.З., 1991; Искандарова Л.Р. и соавт., 2008; Ковальчук Л.В., 2005; Молчанова Л.В., 2005), агрегацией клеток, находящихся в микрососудистой системе органа, ростом их хемотаксических свойств, образованием клеточных агрегатов (Murray D.W.G., 1940; Mullane K.M. et al., 1984; Romson J.L. et al., 1983). Активированные тромбоциты являются триггерами воспалительного ответа (за счет экспрессии Р-селектина, CD40, освобождения серотонина и гистамина, тромбоксана А₂). Подтверждено участие рецепторов тромбоцитов P2Y₁ (активируются АДФ) в активации экспозиции Р-селектина (синонимы GMP-140, PADGE), формировании тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов (Bergmeier W. et al., 2006.; Шиффман Ф.Дж., 2009; Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н., 2012; Васина Л.В., 2017; Искандарова Л.Р. и соавт., 2008). Перемещение адгезивного Р-селектина из телец Вейбеля-Палада на мембранную поверхность эндотелиоцита под воздействием тромбина, вызывает быструю (в течение 5 мин.) эндотелий-зависимую адгезию лейкоцитов (McEver R.P. et al., 1989). Ишемия тканей приводит к мобилизации нейтрофилов в интерстиций, где они обладают как положительным, так и негативным влиянием на ткани во время реперфузии. Активация нейтрофилов при их прохождении через реперфузированный орган инициирует эти гранулоциты для секвестрации в отдаленных тканях (Калинин Р.Е., 2015, 2018; Небылицин Ю.С., 2018; Сорока В.В., 2015). Миграция нейтрофилов и макрофагов в места воспаления зависит от гипоксии-адаптивных путей. Активированные нейтрофилы высвобождают растворимые медиаторы глутамата и адениннуклеотиды (в форме АТФ или АМФ) при ишемии, которые преобразуются в аденозин на поверхности эндотелия сосудов. Аденозин защищает функцию микрососудов эндотелиального барьера путем восстановления эндотелия (улучшает контакт клетка-клетка) после переселения

нейтрофилов. Межклеточный метаболизм (нейтрофилы обеспечивают АТФ в качестве субстрата для ферментов, расположенных на мембране эндотелия) и сигнализация усиливаются ишемией, вызванной увеличением транскрипции функциональной апиразы эндотелия (CD39), 5'-эктонуклеотидазы (CD73) и рецепторов аденозина (ADORA 2B). Полиморфноядерные лейкоциты пагубно влияют на местные ткани, выделяя факторы, которые могут нарушить эндотелиальный барьер. Активация нейтрофилов через β 2-интегрины стимулирует нейтрофилы, чтобы освободить растворимые факторы, которые вызывают перегруппировку цитоскелета эндотелия, образование разрывов и повышение проницаемости (рисунок 1.1) (Ковальчук Л.В., 2005). Эти изменения наиболее резко выражены после длительной ишемии в случаях, когда расстройства гемодинамики в органе имеют характер феномена no-reflow.

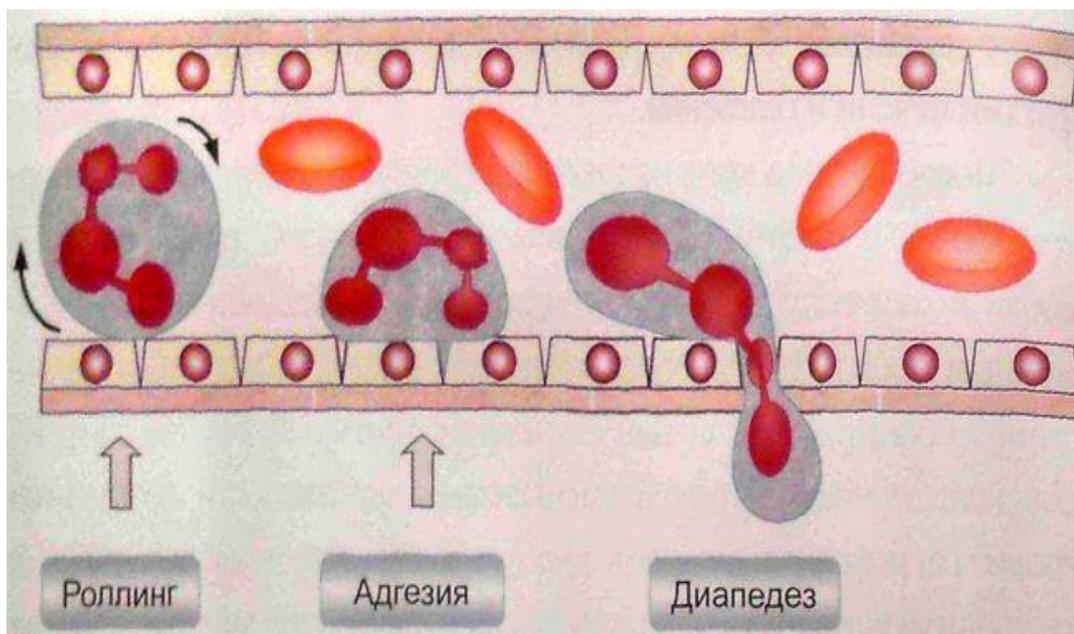


Рисунок 1.1 – Этапы взаимодействия лейкоцитов с эндотелием

Помимо этого, активации нейтрофилов и макрофагов при ишемии будут способствовать сопровождающие ишемию нарушения структурно-функционального состояния клеточных мембран и рост внутриклеточного пула кальция. Более очевидна роль фагоцитов крови и тканей в образовании активных форм кислорода в постишемическом периоде, когда с одной стороны, происходит

реокисгенация органа, с другой – резко увеличивается локальное количество фагоцитирующих клеток и усиливается их активация поврежденными тканями. Активация лейкоцитов приводит к развитию воспаления, которое может нести местный или системный характер. Местное воспаление проявляется выраженным отеком и увеличением степени вторичного повреждения тканей и их функциональной недостаточности. Системная воспалительная реакция приводит к распространенному повышению сосудистой проницаемости, развитию полиорганной недостаточности. Эксперименты с локальной ишемией тканей и последующей реперфузией, показывают, что в окружающих тканях, где был нормальный уровень кровотока, число адгезированных лейкоцитов имеет тенденцию к увеличению (Гавриленко А.В., Шабалтас Е.Д. 2003; Засимович В.Н., Иоскевич Н.Н., 2017). Стимулированные эндотелиальные клетки под влиянием ФНО- α , ИЛ-1, а также тучные клетки, нейтрофильные лейкоциты продуцируют, наряду с другими медиаторами, фактор активирующий тромбоциты и фактор III (тканевой тромбопластин), вызывающие агрегацию тромбоцитов (Небылицин Ю.С., 2018; Петрищев Н.Н., 1994; Bergmeier W., 2006). Помимо этого ФНО- α уменьшает образование тромбомодулина и, в целом, эффективность антикоагулянтной системы протеин С – протеин S, что в конечном итоге повышает тромбогенную активность сосудистой системы. Сужение просвета поврежденного и отекающего сосудистого эндотелия, краевое стояние лейкоцитов и лейкоцитарно-тромбоцитарный конгломерат и ряд других проявлений воспаления вносят основной вклад в развитие феномена «no-reflow» (Васина Л.В., 2017; Гавриленко А.В., Шабалтас Е.Д., 2003).

В свою очередь данный феномен может приводить к последующему развитию вторичных тромбозов, также он является своеобразным барьером, который защищает оставшиеся неповрежденные ткани организма от токсических продуктов, освобождающихся из погибающих клеток. Тромбоз и воспаление неразрывно связаны между собой, это имеет свое биологическое значение. Активация воспаления в очаге инфекции, ведет к тромбообразованию на микроциркуляторном уровне, т.е. организм пытается отграничить данный участок

(Bone R.C., 1992; Berliner J.A., 1995; Beard J., 2009; Boros P., Bromberg J.S. 2006; Brevetti G., 2010). При повреждении ткани, независимо от его причины, выделяется множество веществ, вызывающих существенные вторичные изменения в окружающих неповрежденных тканях, т.е. воспаление. Воспаление характеризуется:

- расширением местных кровеносных сосудов, с последующим избыточным местным кровотоком;
- увеличением проницаемости капилляров, что способствует утечке большого количества жидкости в интерстициальное пространство;
- часто – свертыванием жидкости в интерстициальном пространстве, в связи с избытком фибриногена и других белков, вытекающих из капилляров;
- миграцией большого числа гранулоцитов и моноцитов в ткани;
- отеком тканевых клеток.

Тканевые пространства и лимфатические сосуды в воспаленной области блокируются сгустками фибрина, поэтому через небольшой промежуток времени жидкость с трудом протекает через интерстиций (Гайтон А.К., 2008). Роль лейкоцитов интересна в первую очередь с точки зрения причины возникновения препятствия восстановлению микроциркуляции после длительной ишемии – феномена *no-reflow* (Иванов К.П., 2003). Секвестрация лейкоцитов заметно увеличивается во время реперфузии, когда кислород и переносимые кровью иммунные клетки вновь поступают в ткани. Хотя это необходимо для поддержания клеточного метаболизма, который должен спасти ишемическую ткань, приток кислорода в реперфузирующую кровь служит необходимым субстратом для ферментативного образования АФК с помощью ХО и NADPH-оксидазы. Секвестрация нейтрофилов в ранее ишемических тканях происходит вторично по отношению к выбросу сигналов опасности от некротических клеток и образованию медиаторов, которые способствуют адгезивным взаимодействиям между этими иммунными клетками и посткапиллярными венулами с последующей их эмиграцией в ткани. После секвестрации в ишемических тканях активированные нейтрофилы производят NADPH-оксидазозависимый

респираторный взрыв, высвобождают гидролитические ферменты, генерируют чрезвычайно вредную хлорноватистую кислоту и N-хлорамины через ферментативную активность миелопероксидазы и выделяют порообразующие молекулы, чтобы вызвать обширное побочное повреждение сосудов и паренхиматозных клеток. Благодаря этим механизмам инфильтрирующие нейтрофилы вызывают реперфузионное повреждение, которое усиливает повреждение клеток, вызванное ишемией (Yasuhara H., 1991; Song Y.S., 2005; Voisin M.B., 2013; Tasoglu I., 2014; Nourshargh S., 2016). Воспалительной реакцией организм отвечает как на экзогенные, так и на эндогенные патологические раздражители (Нохрин С.П., 2007). Поступление молекулярного кислорода во время реперфузии ведет к хемотаксису лейкоцитов к месту повреждения (Halliwell V., 1984; Рязанцева Н.В., 2010). Имигрировавшие лейкоциты отделяются от наружной поверхности сосудистой стенки и амебоидными движениями направляются к центру очага воспаления, что определяется градиентом концентрации хемотаксических веществ в очаге. Еще имеет значение и электрокинетический эффект: разность потенциалов – отрицательно заряженный лейкоцит и положительно заряженная ткань. Процесс эмиграции идет быстро. Нейтрофилу достаточно 10 минут, чтобы оказаться в очаге воспаления. Количество их достигает максимума через 4–6 часов (в этот период их в очаге 90%). Гранулоциты осуществляют фагоцитоз и разрушаются. Моноциты преобладают в очаге через 16–24 часа и достигают пика на третьи сутки. Однако миграция моноцитов начинается одновременно с нейтрофилами, но она вначале тормозится продуктами жизнедеятельности последних. Полинуклеары, представленные нейтрофильными гранулоцитами, являются эффекторами острого воспаления (Маянский А.Н., 1989, 1995). Значительная доля повреждений возникает во время реперфузии в результате активации и инфильтрации нейтрофилов и их взаимодействия с эндотелиальными клетками. Для уменьшения степени повреждения самым важным является вопрос модуляции взаимодействий между лейкоцитами и эндотелиоцитами. Нейтрофилы обладают уникальной способностью увеличивать свою численность, когда это необходимо организму,

как за счет расширения пула пролиферирующих, так и за счет «рекрутирования» зрелых клеток. В противоположность большинству других клеток крови они очень небольшую часть своей жизни проводят во внутрисосудистом пространстве. Поэтому количество циркулирующих нейтрофилов не вполне отражает кинетику образования этих клеток. В любой момент времени только половина внутрисосудистых гранулоцитов находится в движении, другая – обратимо прилипает к эндотелиальной поверхности микрососудистого русла. Эти так называемые пристеночные клетки представляют собой запасной пул зрелых клеток, которые могут быть востребованы в случае инфекции или воспаления (Шиффман Ф.Дж., 2009). Участие гранулоцитов в постишемическом повреждении скелетных мышц основывается на определении миелопероксидазы. Миелопероксидаза использует перекись водорода, также продуцируемую нейтрофилами, в производстве гипохлорной кислоты, которая обладает выраженным цитотоксическим эффектом. Уровень миелопероксидазы остается постоянным во время ишемии и увеличивается спустя 15 минут и в течении 1 часа после реперфузии (Smith J.K., 1989). Развитие синдрома SIRS с последующей полиорганной дисфункцией, переходящей в полиорганную недостаточность, является основной причиной высокой летальности в хирургической практике (Baue A.E., 1997).

Понятие синдрома системной воспалительной реакции организма (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS) введено в клиническую практику в 1991 году по рекомендации Североамериканской согласительной конференции обществ пульмонологов и реаниматологов США «Consensus Conference of American College of Chest Physicians / Society Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)». Особенностью полиорганной недостаточности, развивающейся во время SIRS, является падение сывороточной концентрации альбумина, не соответствующей выраженности клинических проявлений SIRS (Bone R.C., 1992, 1996; Родоман Г.В., 2004). Помимо гипопроотеинемии, развивается диспротеинемия. Снижение альбумина обусловлено повреждением эндотелия, и как следствия, увеличением его проницаемости. Снижение концентрации

альбумина ведет к падению онкотического давления, что дополнительно увеличивает проницаемость эндотелия, создавая замкнутый круг (Margarson M.P., 2002). У больных пожилого и старческого возраста оценить риск развития полиорганной недостаточности, позволяет снижение сывороточной концентрации альбумина. По данным Родман Г.В., 33% из обследованных больных старше 60 с летальным исходом имели не более 2-х признаков SIRS, но концентрация альбумина была снижена до 20 г/л.

В 1996 г. Bone R.C. выделил противоположную реакцию в ответ на развитие SIRS и обозначил ее как CARS – синдром компенсаторного противовоспалительного ответа. Сбалансированность течение CARS подавляет SIRS посредством снижения синтеза провоспалительных медиаторов, модуляции эффектов противовоспалительных медиаторов и приводит к восстановлению гемостаза. Чрезмерное выраженность или пролонгированное течение CARS вызывает развитие глубокой иммунодепрессии, что проявляется нарушением процессов репарации, неспособностью противостоять бактериальной агрессии и формированием поздней полиорганной недостаточности (Нехаев И.В., 2004). Хаймовичи описывал острую ишемию конечности и реперфузию как мионефропатический–метаболический синдром. С этим утверждением невозможно не согласится, в щелочной среде миоглобин фильтруется и выводится из организма, поэтому условиями для развития миоглобинурического нефроза являются миоглобинемия и ацидоз (Наймовісі Н., 1979). Бурное развитие ишемическая интоксикация приобретает после устранения препятствия из артерии (эмбола), реваскуляризации конечности и массивного поступления из очага ишемии в циркулирующую кровь продуктов анаэробного метаболизма, различных биологически активных веществ, калия, миоглобина, агрегатов форменных элементов и т.п. (Иващенко В.В., 1992, 1993; Орлов С.М., 1984). Все изменения, происходящие в организме после запуска кровотока, можно обозначить как реперфузионно-воспалительный синдром. При этом на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний даже стертые формы реперфузионно-воспалительного синдрома приводят к декомпенсации функций жизненно важных

органов и гибели пациентов. Основным иницирующим механизмом для развития системной воспалительной реакции является поступление в системный кровоток из очага воспаления отдельных цитокинов и некоторых других медиаторов воспаления. Условия для него возникают не при любом, а только при выраженном воспалительном процессе, с высоким уровнем затратности метаболических и клеточных ресурсов.

«Воспалительные» механизмы, для которых характерны признаки системной воспалительной реакции, в целом носят адаптационный характер и не могут непосредственно определять патогенез острой ишемии нижних конечностей. Все это предопределило необходимость описания модели системного воспаления как самостоятельного типового патологического процесса, родственного, но не идентичного классическому воспалению, что требует разделения обозначенных двух альтернативных типовых патологических процессов.

Генерализация 2–3-й стадий клеточного стресса составляет клеточную основу развития системного воспаления, а превалирование той или иной стадии определяет динамику типового патологического процесса, а именно смену фаз системного воспаления: гиперэргической, или, иначе, флогогенного (инициированного воспалением) удара, и депрессивной, или гипозэргической, фазы. При волнообразном течении процесса фазы могут повторяться неоднократно (Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., 2012).

Для развития системного воспаления генерализованное действие повреждающих факторов должно превышать по силе воздействия компенсаторные возможности факторов противовоспалительной резистентности. Центральным звеном развития системного воспаления является реакция сосудов, или, иначе, системная «воспалительная» микроциркуляция, которая клинически проявляется в виде критичных для жизни микроциркуляторных расстройств. Реакция микрососудов включает:

- паралич сократительной функции гладкомышечных клеток артериол и прекапиллярных сфинктеров;

- адгезию на эндотелии, преимущественно посткапиллярных венул, активированных фагоцитов, секретирующих различные цитотоксические ингредиенты – гидролазы, свободные радикалы, катионные белки;
- изменение формы эндотелиоцитов и образование «зазоров» между ними, микротромбообразование в посткапиллярных венулах, свободный переход белков плазмы крови из этих микрососудов во внесосудистую среду;
- нарушение кислородного транспорта и других обменных процессов между внесосудистой и внутрисосудистой средой на уровне капиллярной сети;
- патологическую активацию во внутрисосудистой среде комплемента с образованием анафилаксинов (C3a и C5a), а также калликреин-кининовой системы;
- развитие деструктивных процессов параваскулярной соединительной ткани и паренхиматозных клеток всех жизненно важных внутренних органов (Межирова Н.М. и соавт., 2011).

Активирование провоспалительными цитокинами эндотелиальных клеток неизменно влечет за собой нарушение в свертывающей системе крови. При этом наблюдается снижение экспрессии важных естественных антикоагулянтов, что сопровождается диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови. Возникает фаза гиперкоагуляции с последующей гипокоагуляцией потребления (Долгих В.Т. и соавт., 2004). Генерализованная активация эндотелия является ключевым патогенетическим фактором развития SIRS, а SIRS – это симптомокомплекс, характеризующий выраженность воспалительной реакции в системе эндотелиоцитов (Кирсанова А.К., 2003).

Классическое воспаление можно рассматривать как функциональную систему, решающую протективную задачу – изоляции и ликвидации повреждающего агента, это адекватная реакция организма на действие повреждающих факторов. С этих позиций, системное воспаление – это дисфункциональная система, поскольку ни оно в целом, ни большинство формирующих его более частных процессов не имеют протективной для организма основы. Более того, развитие системного воспаления может усиливать

эффект системной альтерации за счет вторичной тканевой деструкции, критического нарушения многих параметров гомеостаза (ацидоз, гипоксия, гиповолемия и др.), а также проникновения в системный кровоток микробных антигенов при несостоятельности барьерной функции кишечного эпителия. Вследствие эффекта вторичного системного повреждения, системное воспаление обладает способностью к саморазвитию, которое даже в условиях интенсивной терапии определяет высокий риск летального исхода.

Основными феноменами системного воспаления являются первичная и вторичная системная альтерация при несостоятельности факторов противовоспалительной резистентности, микроциркуляторные расстройства на фоне системного развития «воспалительного» клеточного стресса, полиорганная дисфункция и системная тканевая деструкция. Основным иницирующим фактором развития органных дисфункций является нарушение кислородного транспорта, как следствие нарушения гемодинамики.

Системное воспаление как типовой патологический процесс может иметь острое и хроническое течение. Первый вариант развития характерен для острых критических состояний (политравма, сепсис и др.), второй – для ряда хронических деструктивных заболеваний и развивается в течение длительного времени (системные аутоиммунные процессы, декомпенсированная ишемия нижних конечностей). Можно выделить три принципиально отличающихся друг от друга варианта развития системного воспаления – «продавливание», «прорыв» – характерные для острого варианта течения, и «застревание», характерное для хронического варианта течения (Гусев Е.Ю. и соавт., 2009).

Таким образом, у больных с ишемией нижних конечностей изначально развивается хроническое системное воспаление с преобладанием варианта «застревание», с возможным переходом в момент формирования ОИНК к вариантам «продавливание», «прорыв».

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Характеристика групп обследованных пациентов

Отделение сосудистой хирургии НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе оказывает неотложную помощь больным с острой сосудистой патологией, при этом проводятся научные исследования по данной патологии. 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 2.1);

Таблица 2.1 – Классификация острой ишемии конечностей (Корнилов В.А., 1979)

Степень ишемии	Клиническая картина	Прогноз	Лечение
Компенсированная ишемия	Отсутствие жалоб в покое. Резкое сокращения 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

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.

С учетом критериев включения сформирована основная группа (таблица 2.2) и контрольная группа (таблица 2.3), 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 2.2 – 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)

Продолжение таблицы 2.2

	8	Необратимая ишемия, ампутация, летальный исход	1(4%)	68
	Всего с реамберином и дексаметазоном		26	73(64;80)

Таблица 2.3 – 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)

Как видно из таблицы 2.3 в контрольной группе процент летальных исходов выше чем основной группе.

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 SonoScare 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 критерий исследования пациенты распределились на две группы, пациенты с первичным тромбозом подвздошно-бедренного сегмента на фоне стеноза (рисунки 2.1–2.3) и вторичным тромбозом на фоне окклюзии поверхностной бедренной артерии (таблица 2.4).

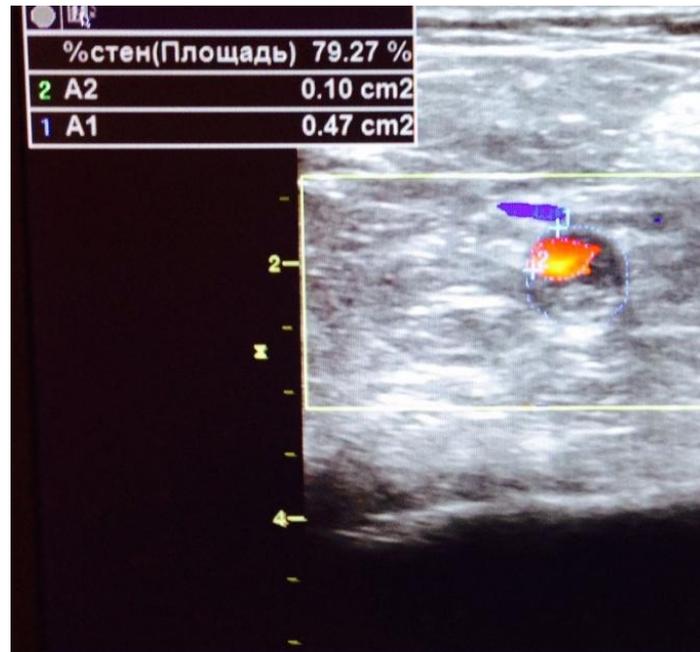


Рисунок 2.1 – Дуплексной сканирование общей бедренной артерии больного С. 71 г., тромбоз развился на фоне стеноза артерии 79%

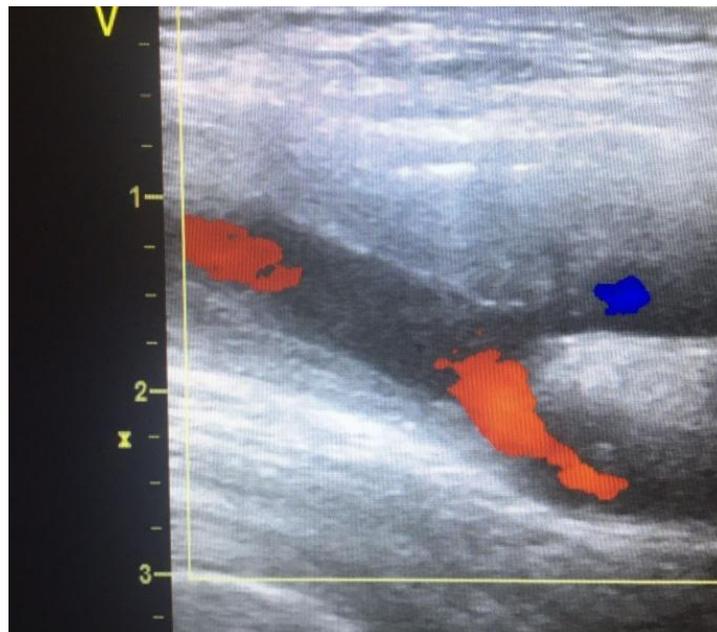


Рисунок 2.2 – Дуплексной сканирование тромбоза общей бедренной артерии больного Б. 68 лет, тромбоз развился на фоне окклюзии поверхностной бедренной артерии

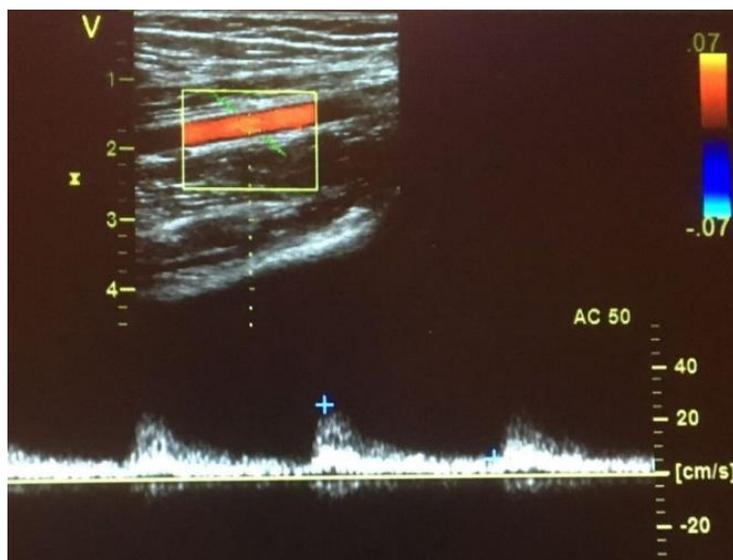


Рисунок 2.3 – Допплерография подколенной артерии больного Т. 78 лет, отмечается коллатеральный кровоток дистальнее уровня окклюзии

Таблица 2.4 – Распределений пациентов по характеру поражения артерий нижних конечностей

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

Как видно из таблицы, большинство пациентов имели тромбоз на фоне окклюзии, особенно в группе с необратимой ишемией, что обуславливает высокий процент осложнений и летальных исходов.

Оперативное вмешательство

Всем пациентам с некомпенсированной ишемией выполняли реваскуляризацию, пациентам с необратимой ишемией выполняли реваскуляризацию с целью снижения уровня ампутации; объем оперативного вмешательства заключался в выполнении тромбэктомии. Выполнялся стандартный доступ в паху по линии Кена в верхней трети бедра к сосудистому пучку (рисунки 2.4–2.3).



Рисунок 2.4 – Больной В. 60 лет, тромбоз подвздошно-бедренного сегмента на фоне стеноза, выполнена тромбэктомия

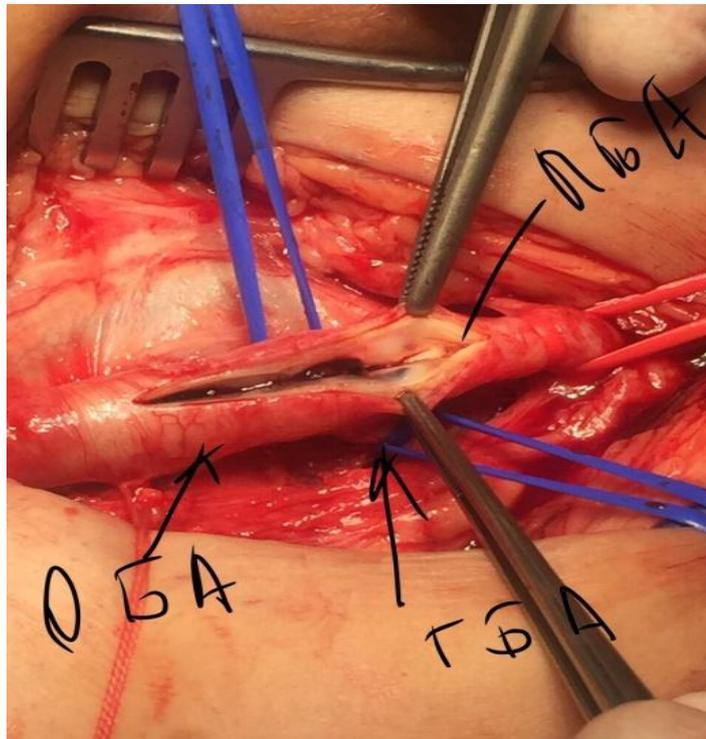


Рисунок 2.5 – Болной П. 76 лет, тромбоз подвздошно-бедренного сегмента на фоне окклюзии поверхностной бедренной артерии, выполнена тромбэктомия

Методы медикаментозного воздействия при ишемии и развитии реперфузионо-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).

Сложность патогенеза ишемических и реперфузионных повреждений требует особого подхода к лечению. Адекватная доставка лекарственных препаратов к тканям в условиях артериоловеноулярного шунтирования при ишемии и реперфузии затруднена. Комплексное воздействие на ишемизированный орган должно включать как антиоксидантную терапию, так и создание условий гипоксемии, гипокальциемии, лейкопении, гиперосмии.

Все средства противоишемической защиты можно разделить на 3 группы:

- 1) улучшающие энергетическое состояние клеток во время ишемии;
- 2) повышающие резистентность мембранных образований клетки к ишемии;
- 3) усиливающие репаративные процессы в клетке.

Создание оптимальных условий для клетки и органа в целом во время ишемии, с учетом редуцированного кровотока, является задачей непростой. Конечно, основная задача – это максимально в кратчайшие сроки восстановить кровоток, все пациенты оперированы в экстренном порядке в течении 6 часов от момента поступления. Антикоагулянты назначались непосредственно при выявлении острой ишемии. Препаратом выбора является гепарин в дозировке 8 тыс. ЕД однократно внутривенно. Роль гепарина может быть несколько отличной от его признанного антикоагулянтного эффекта. Sternbergh и соавторы продемонстрировали, что стандартный гепарин слизистой оболочки уменьшает дисфункцию эндотелиальных клеток, что прямопропорционально высвобождению оксида азота. В послеоперационном периоде всем пациентам назначаются прямые антикоагулянты в лечебных дозах, с дальнейшим переходом на непрямые или прямые (ингибиторы IIф. или Xф) антикоагулянты. Запуск

кровотока усугубляет повреждения клеточных мембран, возникшие во время ишемии; для борьбы с реперфузионо-воспалительным синдромом необходимо использовать следующие соединения: стабилизирующие мембранные структуры, ингибирующие свободнорадикальные процессы, активацию фосфолипаз, метаболизм арахидоновой кислоты, а также блокаторы кальциевых каналов. Для дополнительного лечения в качестве противовоспалительной терапии использовали дексаметазон, который вводили внутривенно капельно в дозе 8 мг/200 мл изотонического раствора хлорида натрия курсом от 4 до 6 дней после операции.

В процессе ишемии снижается активность антиоксидантных ферментных систем и уменьшается количество практически всех водо- и жирорастворимых антиоксидантов, но увеличивается содержание соединений, оказывающих прооксидантное действие. Появление несоответствия между про- и антиоксидантами способствует не только накоплению первых и потребления вторых в условиях ишемизированного органа, но и двунаправленность действия, характерная для многих регулирующих процессы ПОЛ соединений (глутатионпероксидазы, аскорбиновой кислоты, SH-групп и др.). Большинство из этих соединений в малых дозах усиливает, а в больших дозах ингибирует процессы ПОЛ. Поэтому снижение содержания ряда соединений ведет не только к количественному усилению эффекта, но и к качественному его изменению – смене на противоположно направленный. Препараты с антиоксидантной активностью помимо блокирования активных радикалов, нормализуют метаболические процессы в клетке. В качестве варианта дополнительного лечения оксидативного стресса и купирования воспаления использовали комбинацию дексаметазона и реамберина® (Раствор для инфузий 1,5%. по 400 мл внутривенно капельно курсом от 4 до 6 дней после операции).

2.2 Характеристики иммунитета и кроветворения

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 ХТ4000 и микроскопическим методом.

2.3 Экспрессия адгезионных молекул на клетках крови при ОИМК

Иммуноцитохимическое исследование – это метод молекулярной иммунологической диагностики, используемый для оценки наличия специфического белка или антигена в клетках с использованием специфического меченого антитела, получаемого методом гибридной технологии, которое связывается с этим антигеном, что позволяет визуализировать его и анализировать под микроскопом. Определяли фенотипические и активационные маркеры клеток крови с помощью иммуноцитохимического метода (Novocastra, UK), результаты которого количественно оцениваются в световой микроскопии. Образец докрасивают гематоксилином. Для постановки реакции из 4 мл венозной крови выделяли на градиенте плотности фиколл-верографина (плотность 1,077) мононуклеары крови и нейтрофильные гранулоциты (плотность градиента 1,119). Чистота выделения клеточных популяций составляла 90% – 97%. Клеточную суспензию трижды отмывали при центрифугировании (1200 об/мин) в 10 мл среды Хенкса без фенолового красного.

2.4 Определение субклеточного состава лейкоцитов иммуноцитохимическим методом (стрептавидин-биотиновый)

Для исследования субпопуляционного состава лейкоцитов использовали также иммуноцитохимический метод (стрептавидин-биотиновый) с применением моноклональных антител фирмы NOVOCASTRA (Великобритания). Принцип метода основан на использовании высокой аффинности авидина к биотину (Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека, 1999).

Образцы последовательно инкубируют:

- с блокирующей сывороткой;
- с моноклональными антителами (мышинными или кроличьими) определенной специфичности к определенным клеточным антигенам;
- с биотинилированными связывающими антителами к мышинным или кроличьим иммуноглобулинам;
- со стрептавидином, конъюгированным с пероксидазой;
- окраска хромогеном (диаминобензидин)
- докрашивание гематоксилином Карацци.

При микроскопии идентифицировали окрашенный продукт иммуоферментной реакции (черно-коричневый) при использовании диаминобензидила в качестве хромогена, образующийся в местах связывания выявляемых антигенов. Учет результатов проводили в световом микроскопе при суммарном увеличении $\times 900$ (окуляры 15, объектив 60) с использованием масляной иммерсии. Положительно окрашенной считалась клетка, по окружности которой окрашенный продукт реакции занимал не менее трети. Подсчет проводили на 200 клеток, определяли процент положительно окрашенных клеток.

Определяли% и абсолютное содержание ($10^9/\text{л}$) нейтрофилов и моноцитов, на мембране которых экспрессированы молекулы адгезии CD62L – L-селектин, $\beta 2$ -интегрины: CD54, CD102, CD18. Исследовали % и абсолютное содержание ($10^9/\text{л}$); defensin⁺ зрелых нейтрофильных гранулоцитов. Увеличение содержания

клеток, экспрессирующих $\beta 2$ -интегрины, при ОИНК патогенетически оправдано и необходимо для обеспечения контакта между лейкоцитами и эндотелиальными клетками, эмиграции лейкоцитов из кровотока, поступления их в очаг воспаления. Эти события ассоциированы с активацией провоспалительных цитокинов, дегрануляцией клеток, развитием окислительного взрыва.

2.5 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).

Для проведения реакции в сцинтиляционные кюветы вносили следующие компоненты реакции (таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Соотношение реактивов, используемых при регистрации ХЛ

Пробы	Люминол (мкл)	ФСБ (мкл)	Зимозан (мкл)	Суспензия клеток (мкл)
Спонтанная	100	800	0	100
Индуциров.	100	700	100	100

Спонтанная ХЛ (СХЛ) отражает уровень продукции супероксидов и бактерицидность активированных лейкоцитов крови, а величина индуцированной ХЛ (ИХЛ) – резерв клеточного метаболизма и бактерицидности. Рассчитывали

индекс СХЛ/ИХЛ, который является количественным выражением резерва клеточного метаболизма.

2.6 Исследование общей антиоксидантной активности крови

Общую антиоксидантную активность крови измеряли по Арутюнян А.В. и соавт. (2000). Для оценки общей антиоксидантной активности (ОАА) используют ХЛ-реакцию рибофлавина с перекисью водорода в присутствии ионов двухвалентного железа. Реакционная смесь содержит 610 мкл 75 мМ фосфатного буфера (рН 9,0), 40 мкл 10 мМ раствора рибофлавина, 50 мкл 25 мМ раствора FeSO₄, 200 мкл 20 мМ раствора H₂O₂ и 100 мкл бидистиллированной воды. В опытную пробу вместо бидистиллированной воды вносят 100 мкл сыворотки или плазмы крови. Измерение светосуммы осуществляют в течение 2 мин. при температуре 37° С. ОАА выражают в условных единицах на 1 мг белка, рассчитывая ее по формуле:

$$\text{ОАА} = (1 - \text{ССоп.}/\text{ССк.}) / \text{А}, \quad (2.1)$$

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

2.7 Содержание в крови белков острой фазы воспаления – С-реактивного белка (мг/л), маркера деструкции ткани креатинкиназы (Ед/л), и общего белка (г/л)

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 С501.

2.8 Лейкоцитарный индекс интоксикации

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

$$\text{ЛИИ} = (\text{С} + 2\text{П} + 3\text{Ю} + 4\text{Миел})(\text{Пл} + 1) / (\text{Л} + \text{Мо})(\text{Э} + 1), \quad (2.2)$$

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. Предварительно считаем лейкограммы в мазках крови, окрашенных по Романовскому (увеличение микроскопа 2025).

2.9 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 M.E., 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. Баллы суммируются, чтобы получить общий балл для прогнозирования смертности (таблицы 2.6–2.7).

Таблица 2.6 – Балльная оценка коморбидных состояний и возраста пациентов

Болезни	Баллы
Инфаркт миокарда	1
Застойная сердечная недостаточность	1
Болезнь периферических артерий	1
Цереброваскулярные болезни	1
Деменция	1

Продолжение таблицы 2.6

Хронические заболевания легких	1
Болезни соединительной ткани	1
Язвенная болезнь желудка	1
Легкое поражение печени	1
Диабет	1
Гемиплегия	2
Умеренная или тяжелая болезнь почек	2
Диабет с поражением органов	2
Злокачественная опухоль без метастазов	2
Лейкемия	2
Лимфомы	2
Умеренное или тяжелое поражение печени	3
Злокачественная опухоль с метастазами	6
СПИД	6
Возраст	
40–49 лет	1
50–59	2
60-69	3
70-79	4
80-89	5
≥90 лет	6
Сумма баллов	

Таблица 2.7 – Прогноз вероятности 10-летней выживаемости

Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21

2.10 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 ≥ 90 /мин),
- тахипное (частота дыхания >20 /мин),
- лейкоцитоза (лейкоциты $>12 \times 10^9$ /л или $<4 \times 10^9$ /л, или незрелых форм $>10\%$).

При этом для верификации системной воспалительной реакции достаточно двух критериев из четырех возможных.

2.11 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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 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%) (таблица 3.1). Группу сравнения составили здоровые волонтеры или пациенты 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 сутки после операции исследовали: оксидантную активность крови по уровню хемилюминесценции (ХЛ), общую антиоксидантную активность (ОАА) крови, 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 и лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Кальф-Калифу (таблица 3.2).

Таблица 3.1 – 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%)

Продолжение таблицы 3.1

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 исход	8 (22%)	3 (21%)	1 (5%)
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%)

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, мах КК – на 3 сутки, уровень лейкоцитов – выше, чем у остальных групп на всем 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, подъем 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 3.2 – Маркеры оксидативного стресса, деструкции ткани и воспаления у больных острой ишемией нижних конечностей разных возрастных групп

Сроки лечения	Группы	Исследуемые показатели					
		ХЛ сп	ХЛ инд	ОАА	КК	СРБ	Лейкоциты
До операции	1	17,2* 7,7-17,5	18,1* 10,8-23,1	0,0053 0,0010- 0,0102	145* 115-175	77,1* 11,3- 93,1	11,3* 8,0-13,2
	2	12,4 10,1-20,0	12,6 10,3-20,0	0,0082 0,0066- 0,0107	2905* 2239- 3785	51,0* 45,6- 58,6	11,9* 8,2-14,0
	3	21,9* 10,9-33,5	19,5* 11,6-26,5	0,0084 0,0067- 0,0092	863 276-5585	8,0 3,3-66,8	10,8* 8,0-14,8
После операции	1	16,4* 8,5-20,8	21,7* 12,4-24,8	0,0083 0,0006- 0,0106	70,6 41,5- 101,1	110,6* 40,7- 164,2	11,5* 8,6-13,9
	2	22,7* 11,3-28,1	21,2* 13,4-23,9	0,0090* 0,0081- 0,0103	1158* 750-3802	70,7* 19,3- 183,5	10,9* 9,3-12,2
	3	11,5 8,4-19,6	14,1^ 8,1-21,0	0,0086 0,0065- 0,0114	1259 485-4357	50,4* 18,0- 63,3	8,5* 6,8-17,8
3 сутки	1	18,2* 9,1-28,9	23,2* 13,2=26,4	0,0074 0,0064- 0,0082	5124* 209-9672	106,7* 50,7- 157,3	10,8* 8,7-12,6
	2	10,5# 9,3-13,7	12,5 10,2-20,7	0,0109*#Δ 0,0104- 0,0134	1377* 520-1390	95,6* 59,6- 131,9	8,4* 6,3-10,0
	3	14,5* 9,0-27,8	19,5 8,6-23,5	0,0090* 0,0064- 0,0134	1130* 553-2029	140,0* 45,8- 204,3	10,3* 7,5-23,3

Продолжение таблицы 3.2

5 сутки	1	20,3* 9,5-29,1	25,6* 15,3-33,9	0,0080 0,0064- 0,0100	2132* 304-3329	123,5* 45,4- 179,9	11,7* 9,7-14,5
	2	9,6# 8,7-11,3	11,6# 9,5-19,1	0,0135* 0,0058- 0,039	1646* 480-3107	31,1* 20,7- 81,9	6,8# 6,1-7,9
	3	9,2 8,4-16,6	14,3 9,0-19,1	0,0098* 0,0079- 0,0141	410 163-3650	56,9* 35,2- 118,5	8,2* 7,4-10,4
7 сутки	1	21,4* 11,7-31,9	33,6 17,7-50,1	0,0083 0,0066- 0,0106	2580* 2303- 2787	115,9* 52,1- 138,5	11,6* 9,9-13,8
	2	15,8 15,2-16,3	13,4 12,1-14,6	0,0133* 0,0115- 0,0150	141* 126-157	47,8* 12,4- 67,6	9,8* 7,3-14,7
	3	11,1 9,2-19,4	17,1* 14,3-22,0	0,0099* 0,0075- 0,0122	224 36-1434	56,8* 10,7- 121,7	9,1 6,1-11,9
10 сутки	1	21,4* 9,1-34,6	26,5* 15,1-29,7	0,0112* 0,0078- 0,0135	436* 123-534	128,9* 65,9- 145,3	12,9* 8,6-15,2
	2	16,8 14,9-17,7	25,7* 19,4-25,8	0,0140* 0,0123- 0,0164	228* 135-340	59,4* 45,2- 72,9	11,7 9,3-16,1
	3	32,1 24,1-37,2	19,5* 15,2-22,3	0,0073 Δ 0,0067- 0,0089	320 117-462	52,8* 39,1- 106,5	7,7*# 7,1-8,5
	Волонтеры	8,7 7,3-11,0	10,1 9,2-15,6	0,0060 0,0058- 0,0065	76 65-97	2,9 1,9-4,1	5,1 4,5-6,3
Примечание: * – различия с группой волонтеров; # – различия с группой 1; ^ – с группой 2; Δ – с группой 3 – достоверные; $p < 0,05$.							

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 ростом 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.

Как показали исследования, у больных с острой ишемией нижних конечностей пожилого и старческого возраста с увеличением возраста снижается иммунная реактивность, интенсивность воспаления, оксидативного метаболизма и ОАА, возрастают маркеры цитолиза. У здоровых волонтеров с увеличением возраста прогрессировала лимфопения, проявлялись признаки окислительного стресса. 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. Клиническая картина острой ишемии за счет хронической артериальной окклюзии у лиц старше 80 лет продолжительное время имеет бессимптомное течение, при этом лабораторные показатели указывают на наличие массивной гибели клеток. В этой группе больных 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.

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

Выявлена корреляция между тяжестью ОИНК и маркерами оксидативного стресса, воспаления и деструкции ткани, в контрольной группе.

3.2.1 Некомпенсированная ишемия нижних конечностей

Оксидантная активность больных с некомпенсированной ишемией нижних конечностей при поступлении превышала норму в 1,5 раза, прогрессивно увеличиваясь до 3 суток. У пациентов с благоприятным исходом после нормализации показателей на 5 сутки наблюдается некоторый рост ХЛ СП, что обусловлено фазой эскалации воспаления. В группе пациентов с летальным исходом высокий уровень оксидативного стресса наблюдается до 3 суток лечения, затем величина его снижается, вероятно из-за развития анергии в агональном состоянии (рисунок 3.1).

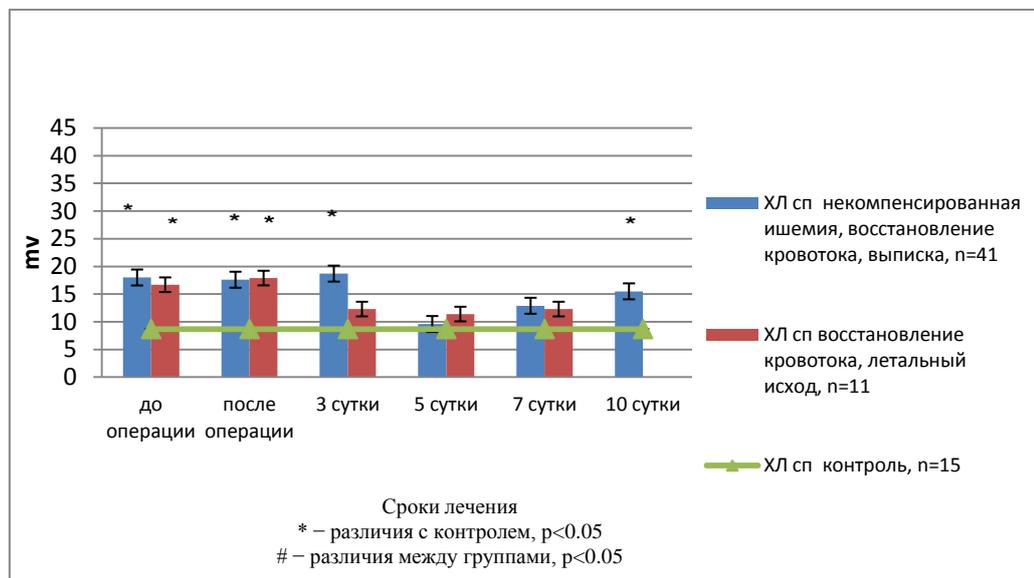


Рисунок 3.1 – Спонтанная хемилюминесценция у больных с некомпенсированной ишемией нижних конечностей

Индукцированная хемилюминесценция демонстрирует оксидативный стресс до 3 суток лечения у всех пациентов с некомпенсированной ишемией, после 7 суток лечения у выживших, продолжающих лечение больных наблюдается рост реактивности, связанной с осложненным течением, у пациентов с летальным исходом возникает анергия, связанная со стадией декомпенсации (истощения) адаптационных процессов (рисунок 3.2).

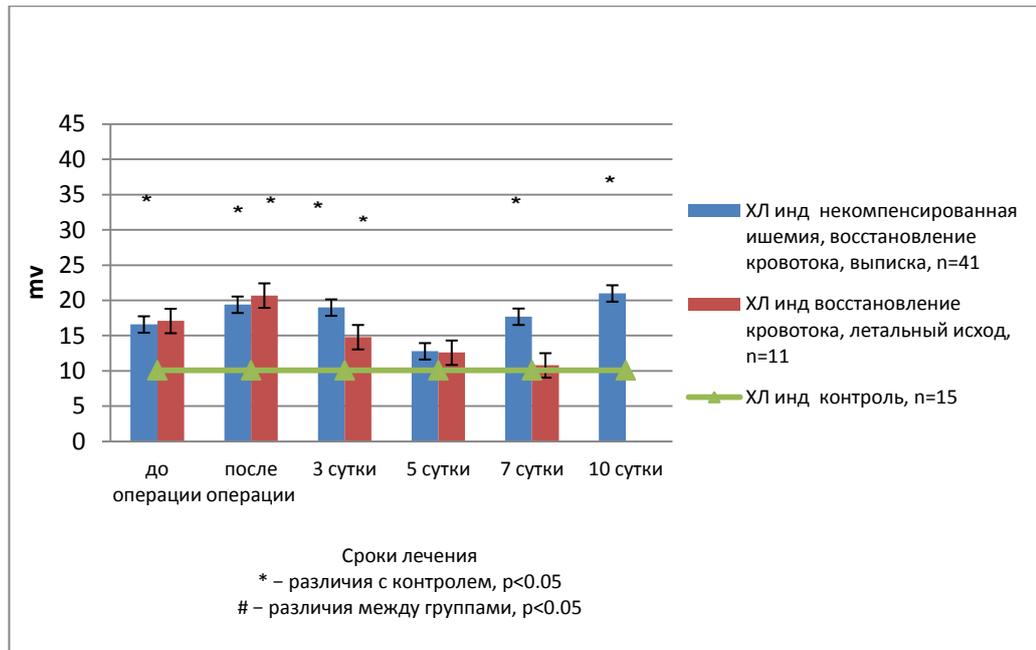


Рисунок 3.2 – Индуцированная хемилюминесценция у больных с некомпенсированной ишемией нижних конечностей

ОАА у пациентов с благоприятным исходом с некомпенсированной ишемией выше, чем показатели волонтеров, что объясняется адаптацией к ишемии, однако данное повышение недостаточно с учетом растущих показателей спонтанной хемилюминесценции. В случае летального исхода ОАА снижается уже на 3 сутки лечения в связи с анергией (рисунок 3.3). Адаптация в этом случае заключается в переходе метаболизма к экономичному энергетическому режиму: гликолиз заменяется циклом янтарной кислоты, которая является антиоксидантом (Лукьянова Л.Д., 2019).

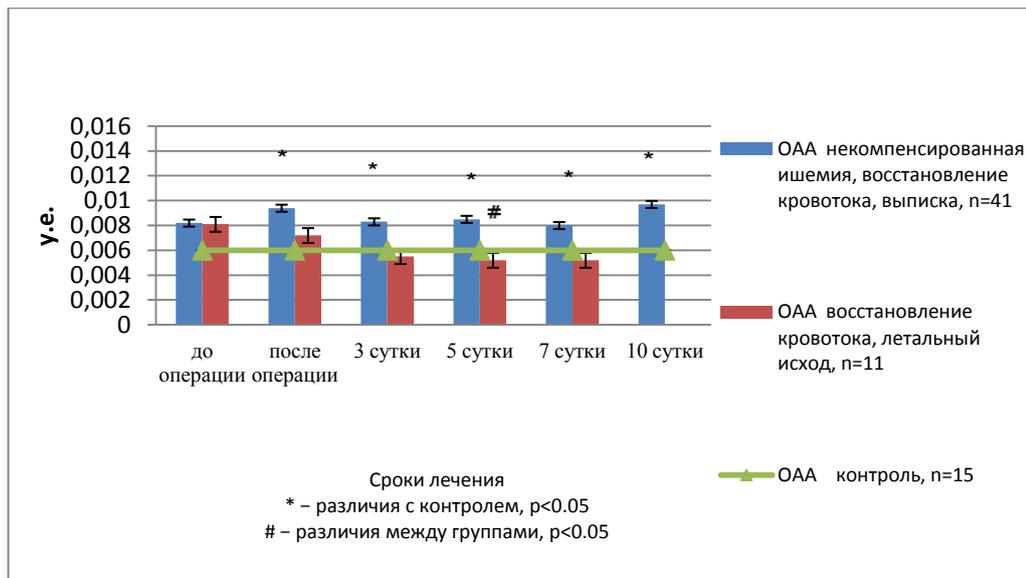


Рисунок 3.3 – Общая антиоксидантная активность у больных с некомпенсированной ишемией нижних конечностей

Уровень креатинкиназы как маркера ишемического повреждения скелетных мышц и миокарда в группе с благоприятным исходом достоверно повышался по сравнению с нормой после реконструктивной операции и длился на протяжении периода реперфузии до 5 суток лечения, нормализуясь к 7 суткам. Показатели в случае летального исхода многократно превышали таковые выживших, ишемические повреждения изначально были значительно выше, что и привело к тотальным последствиям (рисунок 3.4).

В ответ на деструкцию ткани и накопление тканевого антигена под влиянием ИЛ-6 в среднем через 24 ч происходит усиление синтеза СРБ – белка острой фазы воспаления (рисунок 3.5), являющегося показателем активности острого и хронического воспаления (Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н., 2007), наблюдается рост воспалительной реакции (Pepys M.B., Hirschfield G.M., 2003; Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008).

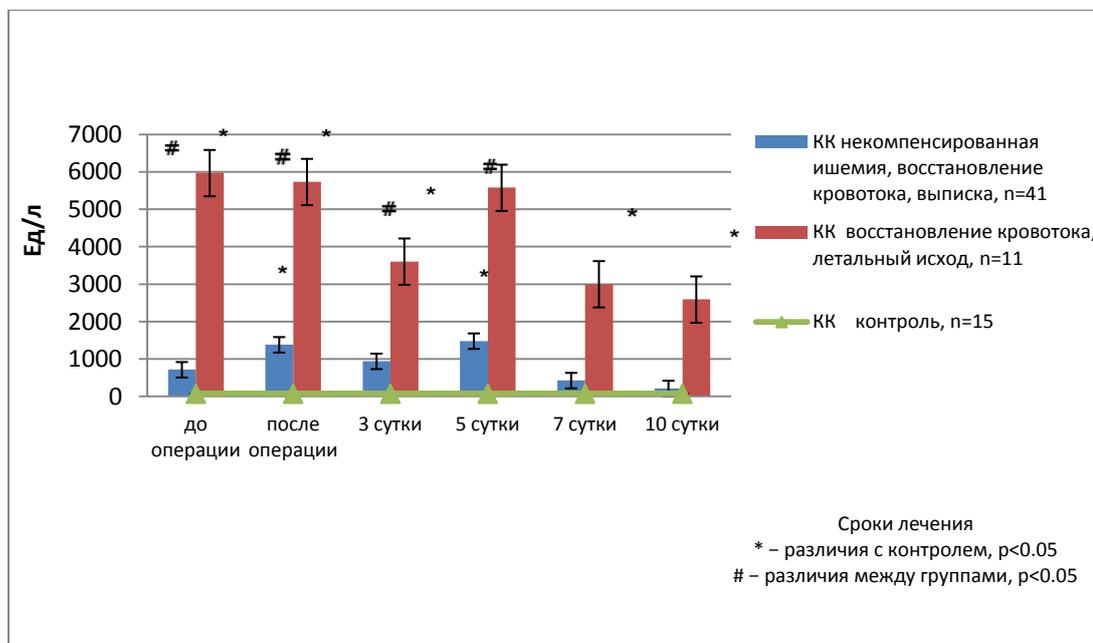


Рисунок 3.4 – Уровень креатинкиназы крови у больных с некомпенсированной ишемией нижних конечностей

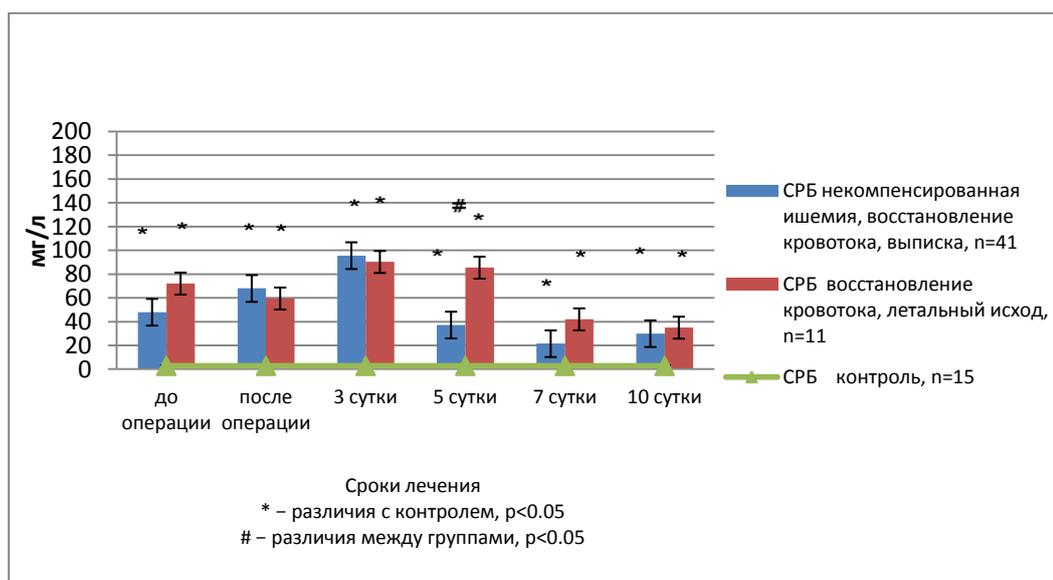


Рисунок 3.5 – Уровень С-реактивного белка крови у больных с некомпенсированной ишемией нижних конечностей

Так как продукция СРБ индуцируется продукцией провоспалительного цитокина ИЛ-6, а в момент обращения больных за медицинской помощью СРБ превышает норму в 8 раз у выживших больных и в 13 раз у умерших, начало воспаления скрыто за рамками наблюдения и связано с прогрессированием

ишемии. После оперативного лечения рост СРБ продолжается и связан с развитием реперфузии. Постепенное снижение уровня воспаления у выживших больных наступает к 5–7 суткам, у умерших – к 7–10 суткам, но и к 10 суткам так и не достигает нормальных показателей.

3.2.2 Необратимая ишемия нижних конечностей

Уровень оксидативного стресса у выписавшихся больных с необратимой ишемией остается высоким до 7 суток лечения, нормализуясь к 10 суткам (рисунок 3.6). У умерших пациентов высокий уровень оксидативного метаболизма до и после операции сменяется снижением на 3-5-7 сутки лечения, что свидетельствует о снижении энергетических ресурсов, т.к. налицо несоответствие между уровнем воспаления и продукцией АФК. Вероятно, это результат агонального состояния.

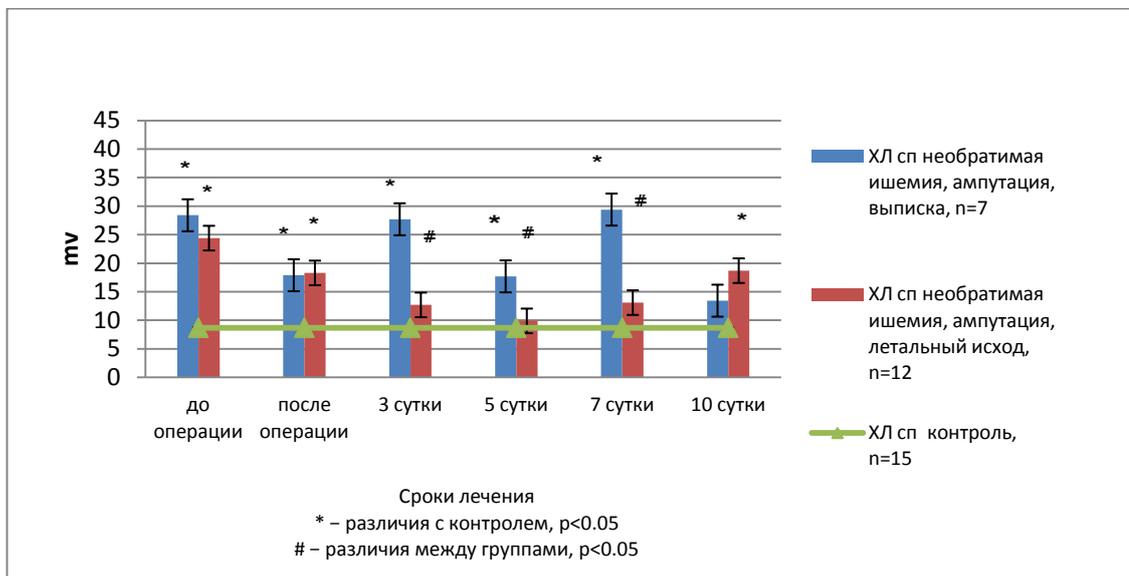


Рисунок 3.6 – Спонтанная хемилюминесценция у больных с необратимой ишемией нижних конечностей

Индукцированная хемилюминесценция как резерв оксидативного метаболизма у выписавшихся больных нормализуются к 10 суткам терапии

(рисунок 3.7). Умершие больные обладают более низким энергетическим резервом, чем выжившие пациенты.

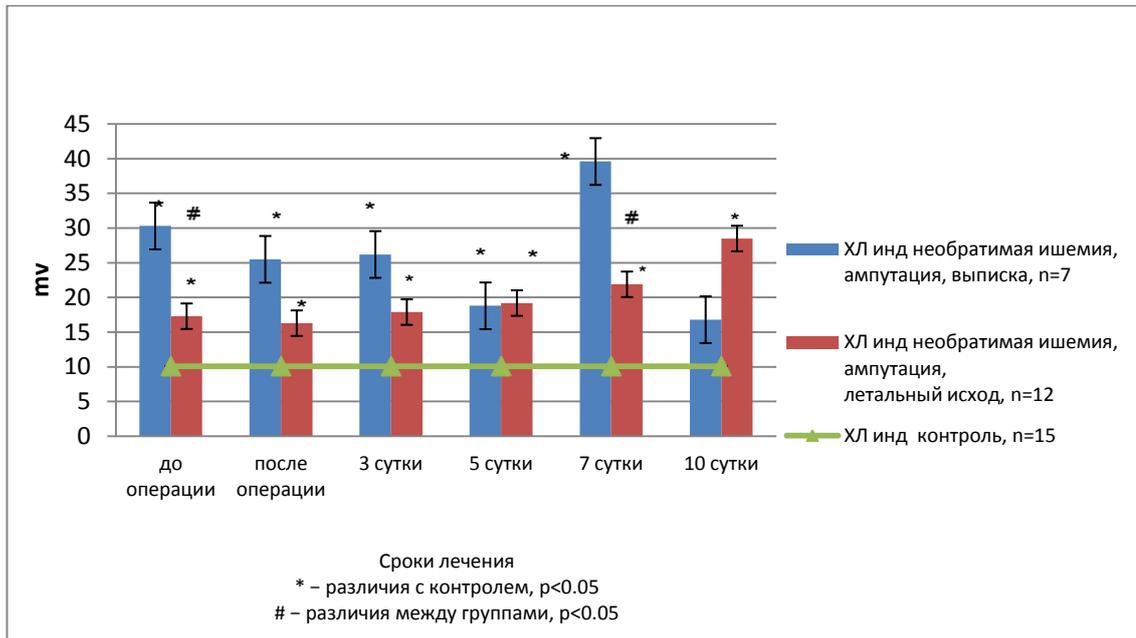


Рисунок 3.7 – Индуцированная хемилюминесценция у больных с необратимой ишемией нижних конечностей

ОАА у всех пациентов с ОИНК выше, чем у здоровых волонтеров (рисунок 3.8). Это связано с развитием в процессе адаптации к ишемии переключения энергетического метаболизма на экономный путь гликолиз заменяется на цикл янтарной кислоты, которая усиливает антиоксидантную защиту (Лукьянова Л.Д., 2019). Но даже такого повышенного уровня ОАА недостаточно для нейтрализации оксидативного стресса.

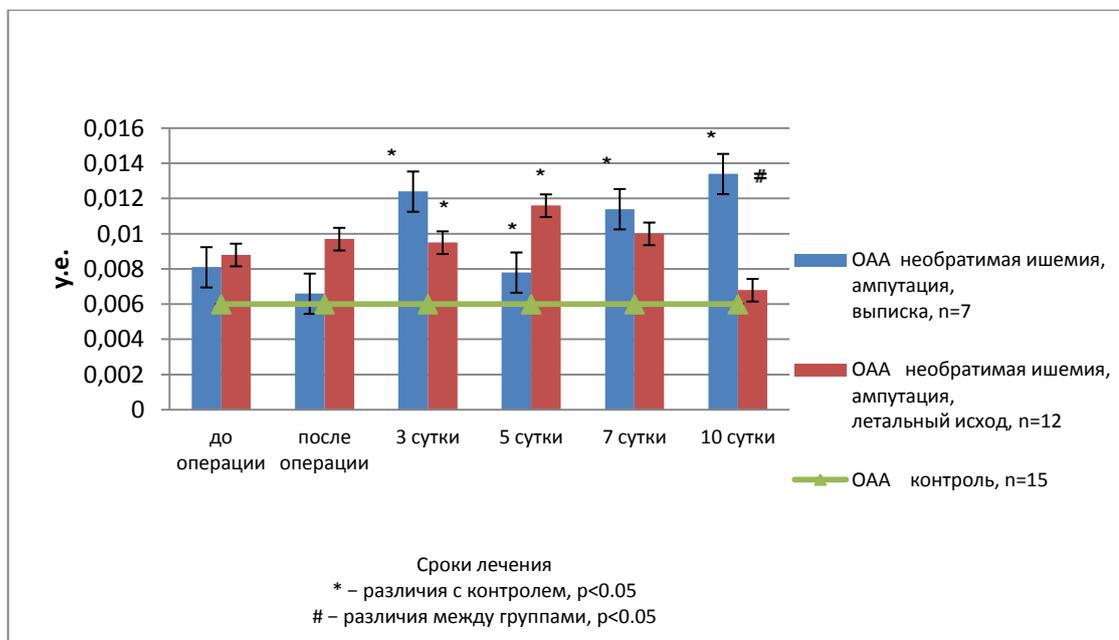


Рисунок 3.8 – Общая антиоксидантная активность у больных с необратимой ишемией нижних конечностей

Уровень КК как маркера ишемической деструкции клеток показывает, что второй пик, связанный с реперфузией, у выписавшихся пациентов несколько отсрочен и приходится на 5 сутки. Показатели умерших пациентов достоверно выше в периоде острой ишемии и реперфузии (рисунок 3.9).

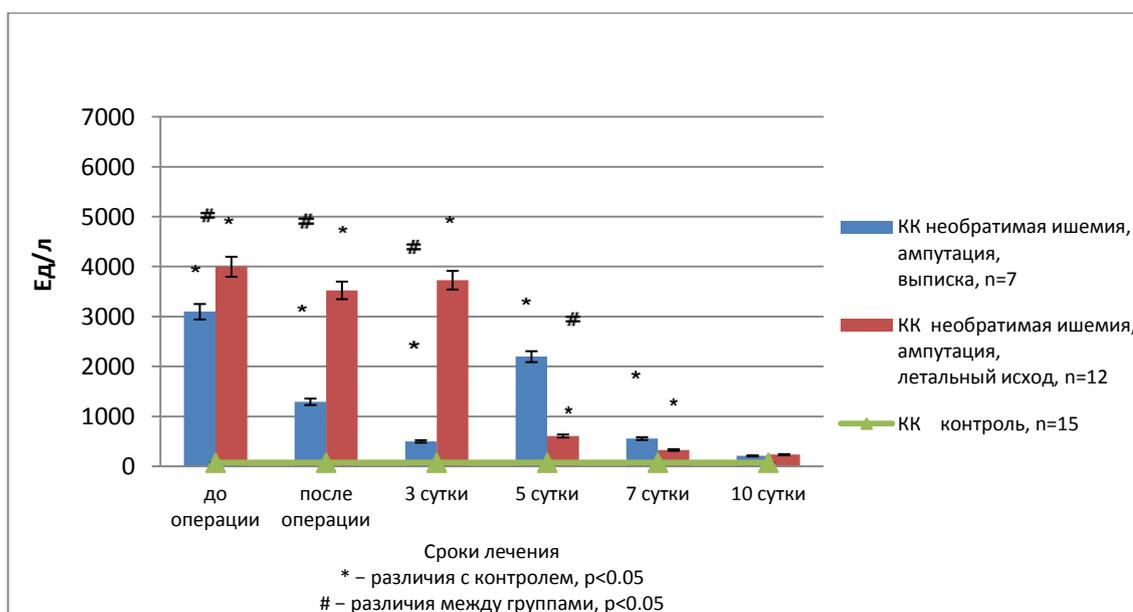


Рисунок 3.9 – Уровень креатинкиназы крови у больных с необратимой ишемией нижних конечностей

Продукция СРБ – белка острой фазы воспаления – высокая с самого начала лечения, усиливается в период реперфузии и стремится к снижению после 7 суток у выписавшихся больных, однако его нормализация занимает длительное время и выходит за рамки сроков наблюдения (рисунок 3.10). У умерших больных не происходит снижения воспаления, что, вероятно, приводит к летальному исходу. Уровень СРБ, измеренный при поступлении, слабо предсказывает исход заболевания, однако снижение уровня СРБ связано с повышением вероятности выживания (Вельков В.В., 2008, 2015).

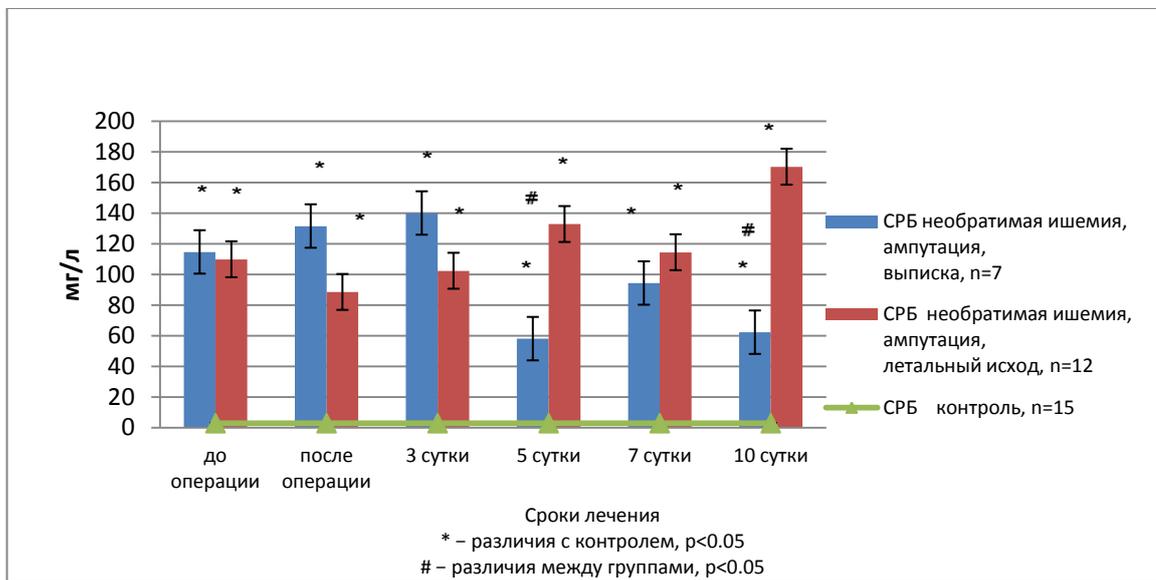


Рисунок 3.10 – Уровень С-реактивного белка крови у больных с необратимой ишемией нижних конечностей

3.3 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 бронхолегочной 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.

Коморбидность – сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них.

Для количественной оценки клинической и прогностической значимости, имеющейся у пациентов коморбидной патологии были разработаны ряд индексов и систем, среди которых выделяется популярный в клинической практике **Индекс Charlson**, предложенный М.Е. Charlson в 1987 г. для оценки отдаленного прогноза полиморбидных больных.

Малосимптомное течение атеросклероза артерий нижних конечностей вследствие сопутствующей диабетической полинейропатии, характеризуется стертым, атипичным или отсутствующим болевым синдромом. 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.

Чтобы выяснить связь между коморбидной отягощенностью больных с острой ишемией конечностей, тяжестью заболевания и прогнозируемой вероятностью выживаемости взята контрольная группа пациентов с острой ишемией нижних конечностей и базисной терапией в послеоперационном периоде.

При вычислении индекса коморбидности Чарлсон суммируются баллы за возраст и соматические заболевания (Charlson M.E. et al., 1987). 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). Каждому состоянию присваивается балл 1, 2, 3 или 6, в зависимости от риска смерти, связанного с каждым из них. Баллы суммируются, чтобы получить общий балл для прогнозирования вероятности выживаемости.

Рост индекса коморбидности способствует утяжелению течения ОИМК и увеличивает вероятность летального исхода (таблица 3.3, рисунок 3.11).

Таблица 3.3 – Средний балл коморбидности у пациентов с острой ишемией нижних конечностей различной тяжести

Болезни	Баллы (средние)	Некомпенсированная ишемия, выписка	Некомпенсированная ишемия, летальный исход	Необратимая ишемия, выписка	Необратимая ишемия, летальный исход
ИМ	1	0,31	0,36	0,29	0,58
ЗСН	1	0,64	0,55	0,57	1
Б-нь перифер.арт.	1	1	1	1	1
ЦВБ	1	0,62	0,91	0,43	0,92
Деменция	1	0,21	0,55	0	0,42
Х.заболевания легких	1	0,51	0,45	0,14	0,75
Б-нь соединительной ткани	1	0,10	0,09	0,14	0,17
ЯБЖ	1	0,03	0,09	0	0,17
Легкое пораж.печени	1	0,28	0,64	1,07	0,33
Диабет	1	0,23	0,45	0,29	0,50
Гемиплегия	2	0,05	0,18	0,29	0,33
Ум. Или тяж. Б-нь почек	2	0,56	1,09	1,21	1,67
Диабет с пораж.органов	2	0,26	0,36	0,57	1,00
З.опухоль б/м	2	0	0	0	0

Продолжение таблицы 3.3

Лейкемия	2	0	0	0	0
Лимфомы	2	0	0	0	0
Ум. или тяж. пораж. печени	3	0,53	1,38	0,43	1,25
З. опухоль с мет.	6	0	0	0	0
СПИД	6	0	0	0	0
Возраст 40–49 лет	1	0	0	0	0
50–59 лет	2	0	0	0	0
60-69 лет	3	1,08	0,64	1,76	1,25
70-79 лет	4	0,92	0,73	0	1,00
80-89 лет	5	1,54	1,82	1,43	0,42
>90 лет	6	0	1,09	0	0
Сумма баллов		8,9	12,36	9,62	12,76

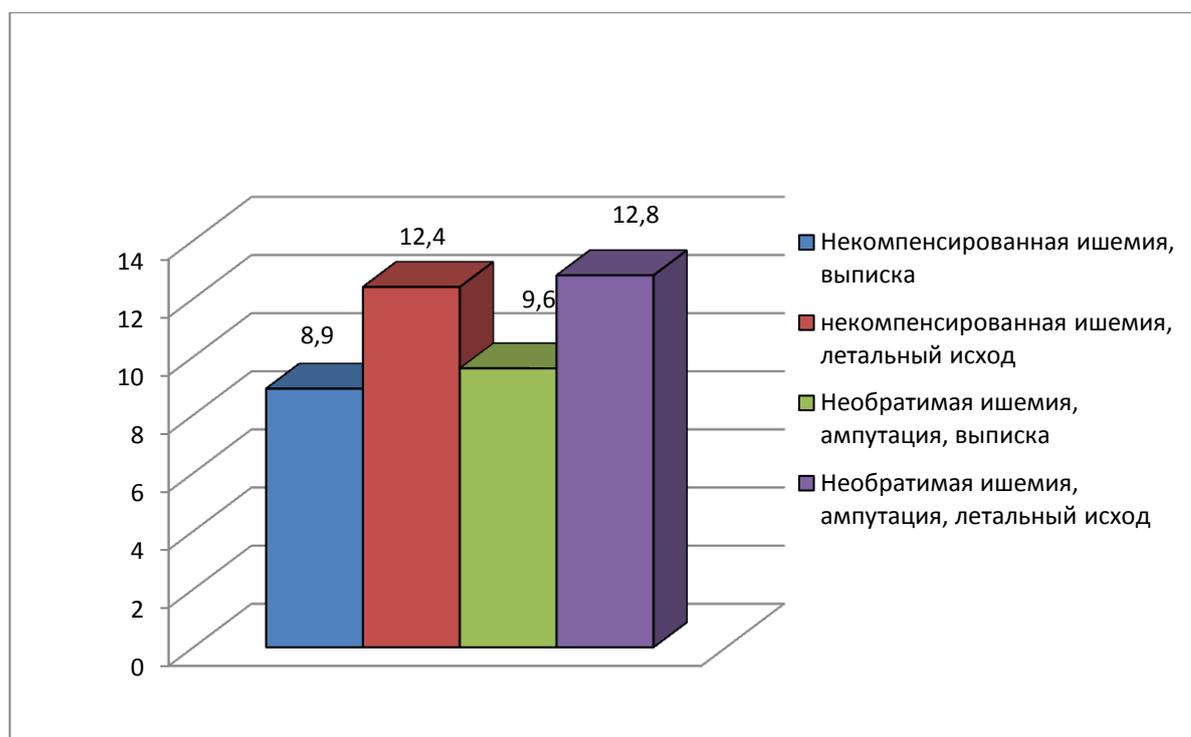


Рисунок 3.11 – Индекс коморбидности Чарлсона у пациентов с острой ишемией нижних конечностей разной тяжести

Возраст пациентов представляет собой одну из самых высоких степеней риска и должен обязательно учитываться при решении вопроса об оперативном вмешательстве и дальнейшей терапии.

При расчете вероятности 10-летней выживаемости у пациентов (таблица 3.4) выяснилось, что только 8 пациентов с некомпенсированной ишемией и 1 пациент с необратимой ишемией имеют шанс на 10-летнюю выживаемость.

Таблица 3.4 – Прогнозируемая вероятность 10-летней выживаемости у пациентов с острой ишемией нижних конечностей различной тяжести

Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %	Некомпенсированная ишемия, выписка	Некомпенсированная ишемия, летальный исход	Необратимая ишемия, выписка	Необратимая ишемия, летальный исход
0	99	0	0	0	0
1	96	0	0	0	0
2	90	0	0	0	0
3	77	1	0	0	0
4	53	0	0	0	0
5	21	7	0	1	0

Рост коморбидности у больных с острой ишемией нижних конечностей не только способствует утяжелению основного заболевания и снижению вероятности 10-летней выживаемости, но и увеличивает риск летального исхода.

3.4 Развитие системной воспалительной реакции в контрольной группе

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 (таблицы 3.5–3.6).

Таблица 3.5 – Наличие признаков системного воспаления у больных в контрольной группе с ОИHK при поступлении на лечение

Группы	Кол-во признаков SIRSy больного	Число в группе	%	Отсутствие SIRS, %	Наличие SIRS, %
Некомпенсированная ишемия, выписка N=40	0	4	10	65	35
	1	22	55		
	2	10	25		
	3	4	10		
	4	0	0		
Некомпенсированная ишемия, летальный исход N=11	0	0	0	0	100
	1	0	0		
	2	4	36		
	3	7	64		
	4	0	0		
Необратимая ишемия, выписка N=8	0	2	25	50	50
	1	2	25		
	2	2	25		
	3	2	25		
	4	0	0		
Необратимая ишемия, летальный исход N=12	0	0	0	17	83
	1	2	17		
	2	6	50		
	3	4	33		
	4	0	0		

Таблица 3.6 – Наличие признаков системного воспаления у больных в контрольной группе с ОИМК в послеоперационном периоде

Группы	Кол-во признаков SIRS _y больного	Число в группе	%	Отсутствие SIRS, %	Наличие SIRS, %
Некомпенсированная ишемия, выписка N=40	0	11	27	65	35
	1	15	38		
	2	11	27		
	3	2	5		
	4	1	3		
Некомпенсированная ишемия, летальный исход N=11	0	0	0	9	91
	1	1	9		
	2	1	9		
	3	8	73		
	4	1	9		
Необратимая ишемия, выписка N=8	0	2	26	38	72
	1	1	12		
	2	4	50		
	3	1	12		
	4	0	0		
Необратимая ишемия, летальный исход N=12	0	0	0	0	100
	1	0	0		
	2	2	16		
	3	5	42		
	4	5	42		

Фазы развития системного воспаления (Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., 2012)

1-я фаза – фаза развития системного воспаления (маргинальная), соответствует понятию предсистемного воспаления, притрансформации классического воспаления в системное воспаление. За это время агенты системного повреждения преодолевают сопротивление факторов противоспалительной резистентности.

2-я фаза – первичного флогогенного удара (гиперэргическая) – характеризуется гиперцитокинемией: резким повышением (в сотни и тысячи раз)

в крови как провоспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, GM-CSF, TNF α), так и условнопротивовоспалительных (IL-10, IL-1ra) цитокинов.

3-я фаза – депрессивная (гипоэргическая) – характеризуется относительно невысоким уровнем цитокинемии, со стороны как про-, так и противовоспалительных цитокинов.

4-я фаза – вторичного флогогенного удара, повторное развитие гиперэргической фазы – связана с действием факторов вторичного системного повреждения. Обуславливает высокую вероятность развития опасных для жизни осложнений.

5-я фаза – разрешения – характеризуется относительно умеренной гиперцитокинемией, низкой вероятностью выявления маркеров органного повреждения и дисфункции.

В нашем случае, при поступлении на лечение у больных с некомпенсированной ишемией и выпиской у 65% больных развивалась 1 фаза СВО (предсистемное воспаление), а у 35% – 2 фаза (гиперэргическая). У больных с необратимой ишемией и выпиской у 50% больных – 2 фаза, у 50% – 3 фаза (депрессивная, гипоэргическая). У умерших впоследствии больных с некомпенсированной ишемией у 100% развилась 2 фаза, у 17% умерших с необратимой ишемией – 3 фаза, у 83% – 2 фаза. Вначале послеоперационного периода в результате преодоления препятствия кровообращению развивается феномен ишемии-реперфузии – 4 фаза – вторичного флогогенного удара (гиперэргическая, вторичное системное повреждение). У 65% выживших больных с некомпенсированной ишемией наблюдается 5 фаза – разрешение, у 35% продолжается 4 фаза. У 38% выживших больных с необратимой ишемией наблюдается 5 фаза – разрешение, у 72% – 4 фаза. У умерших больных: у 9% с некомпенсированной ишемией – 3 (депрессивная) фаза, у 91% – 4 фаза (вторичное системное повреждение), у 100% умерших больных с необратимой ишемией – 4 фаза. У всех наших больных в процессе лечения наблюдалось многократное превышение в системном кровотоке референсного уровня содержания белка острой фазы воспаления – СРБ, но у некоторых больных не

наблюдалось ни одного клинического признака системного воспаления, это можно связать с недостаточной специфичностью клинических маркеров.

В процессе лечения ОИНК уровень SIRS претерпевает изменения (рисунок 3.12). 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.

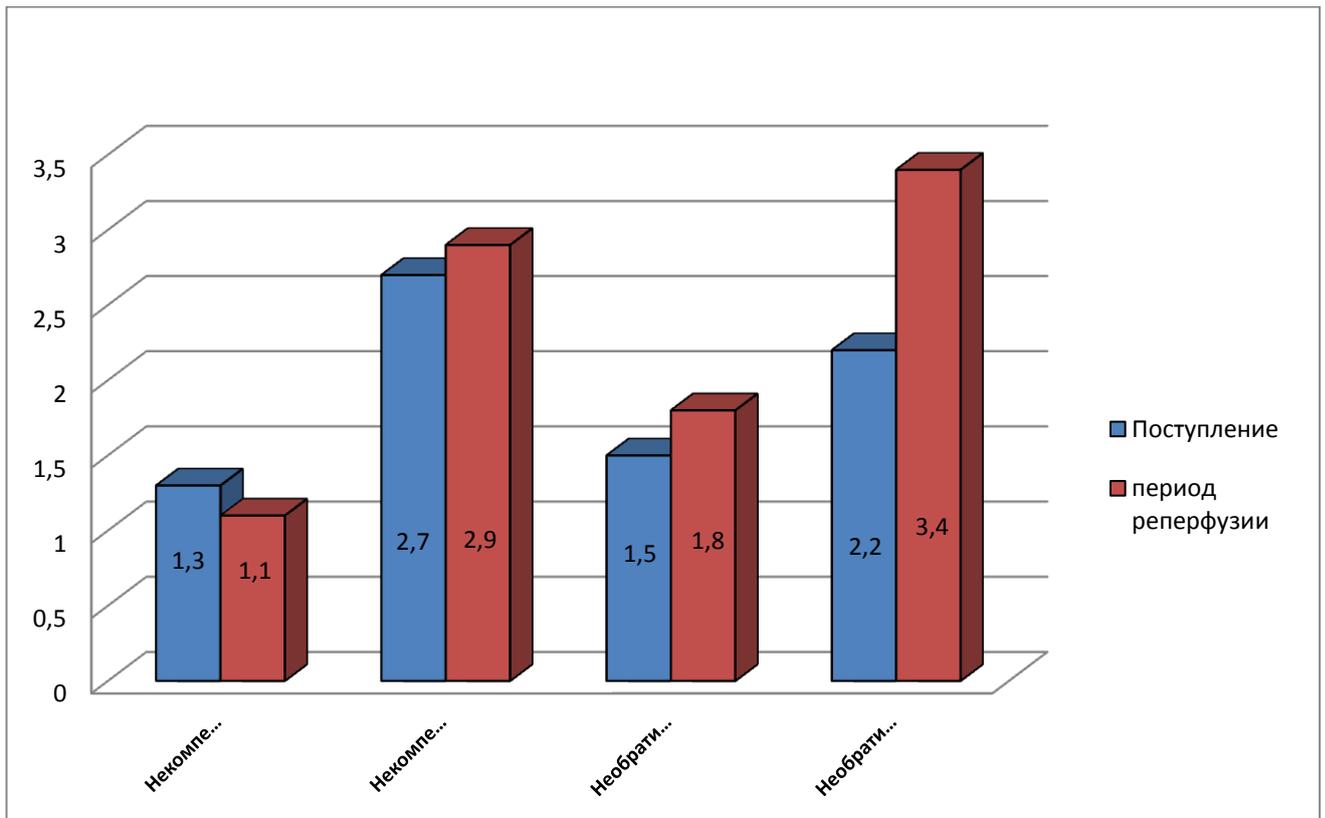


Рисунок 3.12 – Уровень системного воспалительного ответа у больных в контрольной группе с ОИНК при поступлении на лечение и в периоде реперфузии

Как видно из графика, в случае благоприятного исхода отмечается снижение баллов, что свидетельствует о оказываемом влиянии SIRS на исход заболевания.

3.5 Применение терапии дексаметазоном при лечении острой ишемии нижних конечностей

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 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. Группу сравнения по иммунному статусу также составили здоровые волонтеры или пациенты 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 сутки после операции исследовали: оксидантную активность крови по уровню хемилюминесценции (ХЛ), общую антиоксидантную активность (ОАА) плазмы, 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 описанным критериям – исходу заболевания и продолжительности лечения в койко-днях.

Все больные имеют длительный стаж заболевания и коморбидный статус, многие имеют рецидивирующее течение. Из таблицы 3.7 видно, что в обеих группах была сходная картина сопутствующих заболеваний.

Таблица 3.7 – Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с ОИНК и базисной терапией и терапией с дексаметазоном

Категория	Базисная терапия		Терапия с дексаметазоном	
	Кол-во	%	Кол-во	%
71 пациент с базисной терапией; 70(60;83)	71	100	32	100
мужчины	46	65	14	44
женщины	25	35	18	56
Благоприятный исход	49	69	30	94
Неблагоприятный исход	21	31	2	6
Заболевания внутренних органов	26	59	6	19
Хронический пиелонефрит	23	32	11	34
Хроническая анемия	3	4	1	3
Сахарный диабет	5	7	8	32
Хронические цереброваскулярные болезни	18	26	10	31
ОНМК	4	6	6	19
Патология сердечно-сосудистой системы	71	100	32	100
Заболевания бронхолегочной системы	21	30	9	28
ХОБЛ	3	4	2	6
ГБ 3ст.	16	23	10	31
Рецидивы ОИНК	13	30	10	31

Поэтому для улучшения результатов лечения терапия дополнена дексаметазоном – синтетическим глюкокортикостероидом, противовоспалительный эффект которого связан с угнетением продукции медиаторов воспаления. Дексаметазон способствует стабилизации лизосомальных мембран, тем самым, снижая концентрацию протеолитических ферментов в области воспаления, следовательно, снижая активность воспаления. Он уменьшает проницаемость капилляров, обусловленную высвобождением гистамина и, тем самым, снижает отек тканей и их дальнейшую деструкцию. При непосредственном воздействии на сосуды препарат оказывает вазоконстрикторный эффект, который также снижает отек окружающих тканей.

В наших исследованиях показано, что применение дексаметазона снижает продукцию СРБ – белка острой фазы воспаления (рисунок 3.13). Продукция СРБ в процессе воспаления повышается не сразу, она индуцируется провоспалительными цитокинами, такими как ИЛ-6 (Pepys M.B., Hirschfield G.M., 2003), уровень СРБ в крови больных с ОИНК максимален на 1-3 сутки после операции. Активность воспаления влияет на продолжительность лечения. Корреляционная связь прослеживается на протяжении всего лечения: СРБ и койко-день -выписка (КДВ) $r=0,298$; $n=61$; $p<0,05$ – на 1 день после операции; $r=0,451$; $n=31$; $p<0,05$ на 5 сутки лечения; $r=0,610$; $n=20$; $p<0,05$ на 10 сутки. Способ лечения влияет на интенсивность воспаления: лечение – СРБ $r=-0,398$; $n=38$; $p<0,05$ на 5 сутки.

Больные обеих групп имеют в качестве сопутствующего заболевания хронический пиелонефрит, который оказывал влияние на уровень воспаления: хронический пиелонефрит – СРБ $r=0,362$; $n=36$; $p<0,05$ на 7 сутки; а также на исход заболевания: хр.пиелонефрит-исход $r=-0,304$; $n=36$; $p<0,05$.

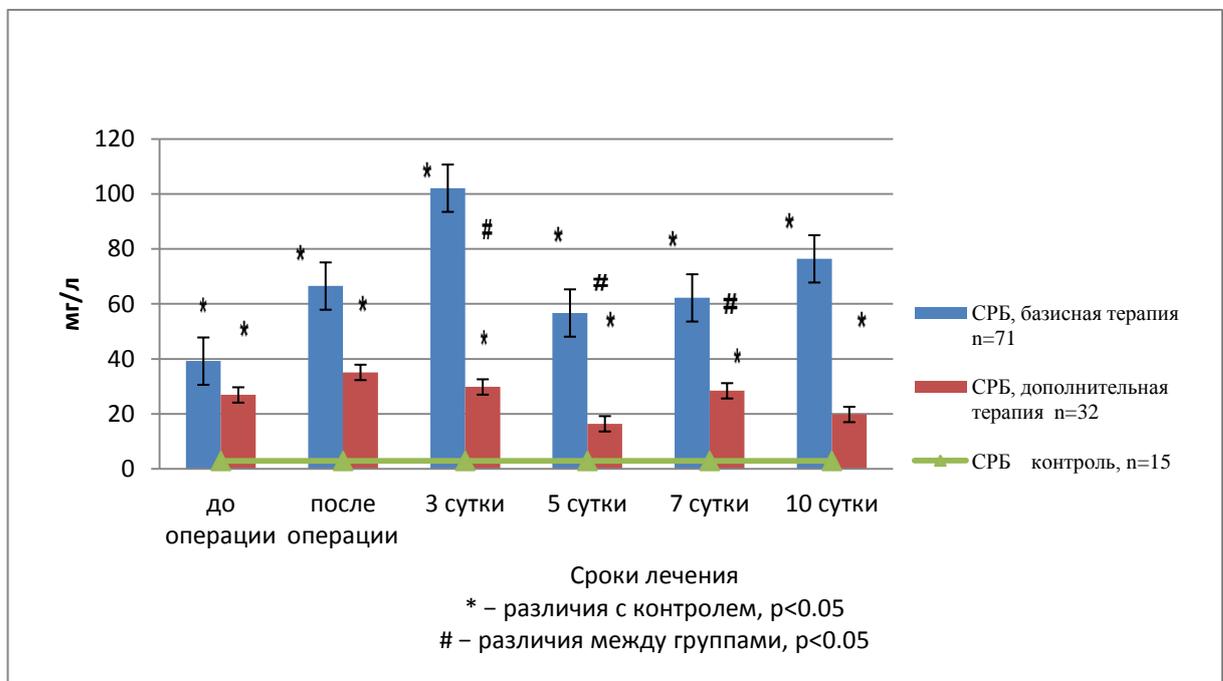


Рисунок 3.13 – Уровень СРБ у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной и противовоспалительной терапией

Ограничение воспалительных реакций позволяет снизить интенсивность разрушительного действия оксидативного стресса, возникающего в период острой ишемии и усиливающегося в период реперфузии. На рисунке 3.14 видно, что окислительный стресс у больных с базисной терапией, нормализовавшись к 5 суткам, на 7–10 сутки снова возрастает, что вызвано возникновением репаративных осложнений. Применение противовоспалительной терапии снижает число осложнений, окислительный метаболизм нормализуется на 5–10 сутки. От уровня оксидативного стресса зависит продолжительность лечения: ХЛ сп – КДВ $r=0,392$; $n=46$; $p<0,05$. А уровень оксидативного стресса зависит от способа лечения: лечение – ХЛ сп $r=-0,298$; $n=61$ на 3 сутки лечения. ХЛ сп – КДВ $r=0,899$; $n=46$; $p<0,001$; на 7 сутки, ХЛ сп – КДВ $r=0,399$; $n=36$; $p<0,05$ на 10 сутки.

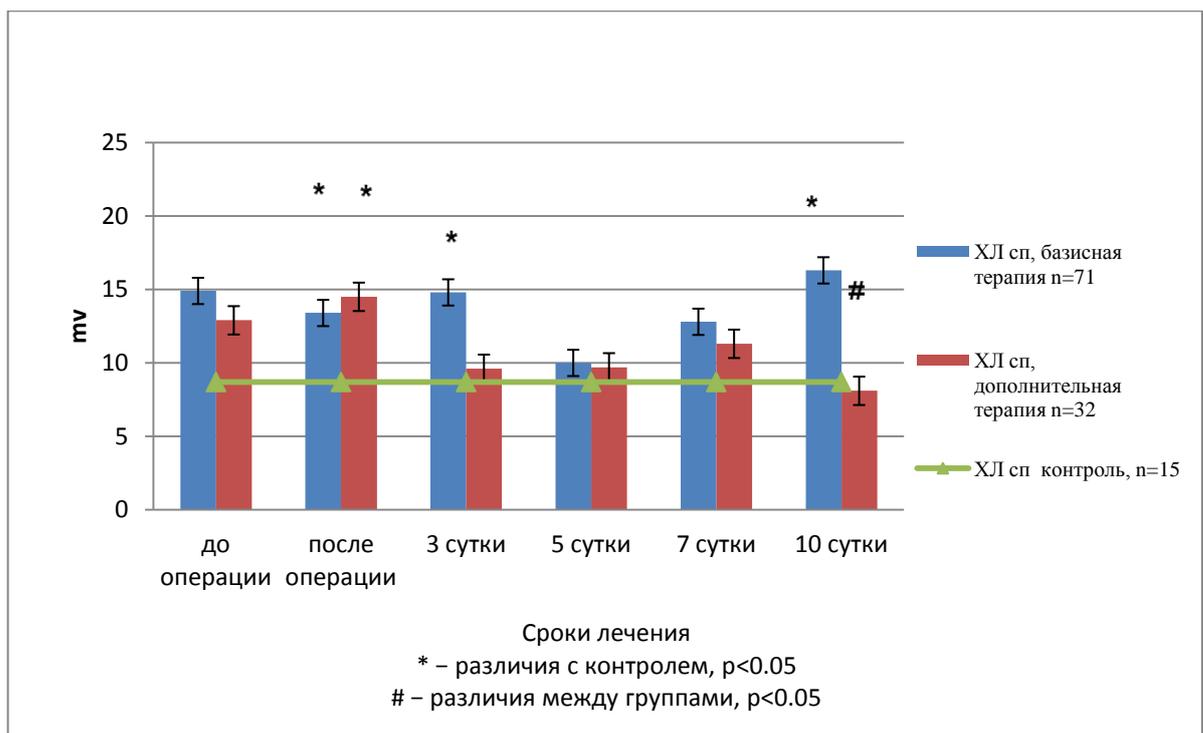


Рисунок 3.14 – Спонтанная хемилюминесценция у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной и противовоспалительной терапией

Индукцированная хемилюминесценция, отражающая степень напряжения метаболического резерва, под действием дексаметазона на 5-10 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 (рисунок 3.15). Продолжительность лечения зависит от уровня ХЛ инд. ХЛ инд. –КДВ $r=0.492$; $n=46$; $p<0.001$ на 3 сутки лечения; ХЛ инд. –КДВ $r=0,492$; $n=46$; $p<0,001$ на 3 сутки лечения; ХЛ инд. –КДВ $r=0,437$; $n=36$; $p<0,05$ на 7 сутки. Способ лечения влияет на окислительный метаболизм: лечение – ХЛ инд $r=-0,308$; $n=61$; $p<0,05$ на 3 сутки лечения.

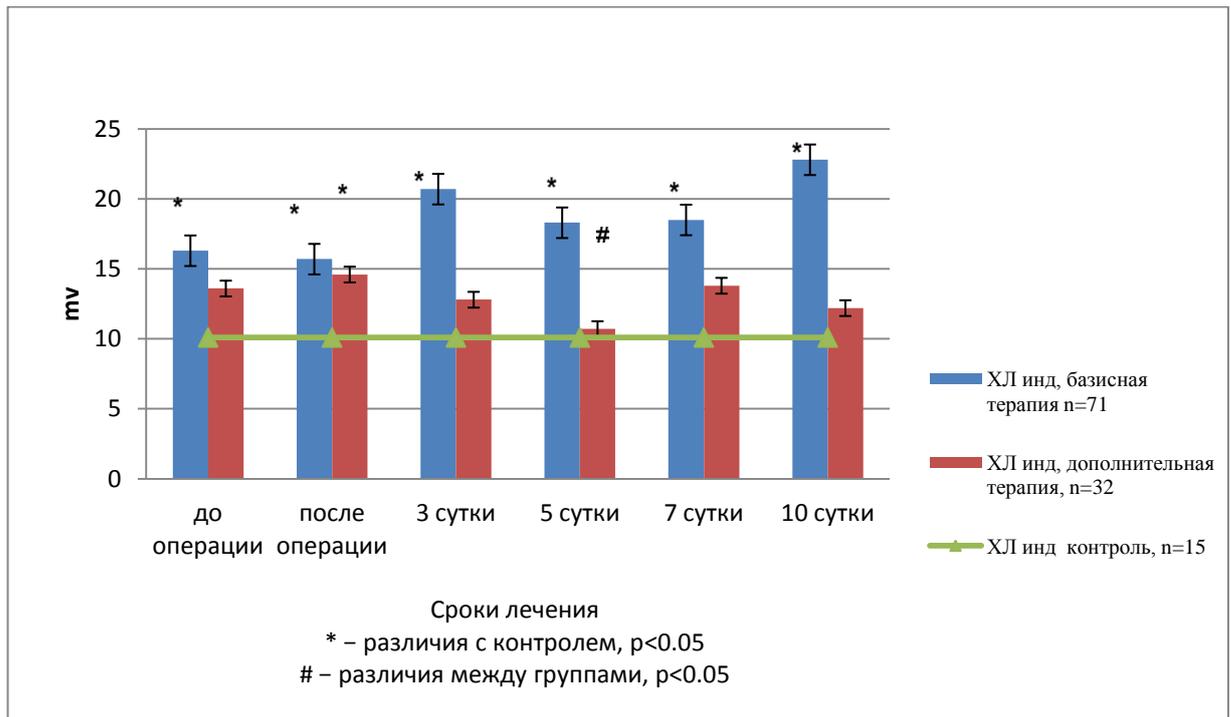


Рисунок 3.15 – Индуцированная хемилюминесценция у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной и противовоспалительной терапией

Общая антиоксидантная активность повышена в результате адаптационных процессов у всех больных с ОИНК по сравнению с волонтерами (рисунок 3.16), однако у больных с базисной терапией этого уровня 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 сутки лечения.

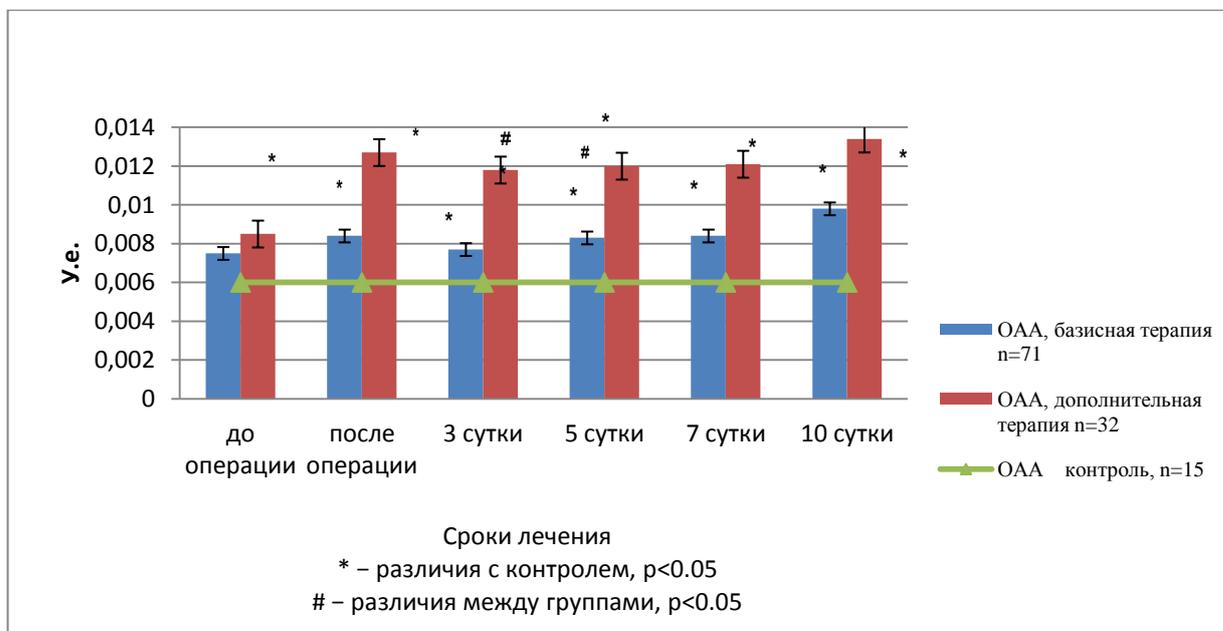


Рисунок 3.16 – Общая антиоксидантная активность у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной и противовоспалительной терапией

Лечение дексаметазоном оптимально эффективно в сроки от 4 до 6 дней после операции, так как именно в этот срок после преодоления тромбоза 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 тканевой антиген, но не приводит к снижению противоинфекционного иммунитета и нарушению репаративных процессов.

Лечение дексаметазоном применялось на 1–7 сутки после операции в период реперфузионных событий, когда в кровоток высвобождается большое количество продуктов деструкции тканей. Как показывает уровень креатинкиназы – маркер цитолиза – назначение дексаметазона снижает антигенную нагрузку у больных с дополнительной терапией вскоре после начала лечения. У больных с базисной терапией КК нормализуется к 7 суткам лечения (рисунок 3.17). Продолжительность лечения зависит от уровня КК: КК – КДВ $r=0,352$; $n=61$; $p < 0,05$ на 1 сутки лечения, КК – КДВ $r=0,407$; $n=46$; $p < 0,001$ на 3 сутки, КК – КДВ $r=0,867$; $n=26$; $p < 0,001$ на 10 сутки. Способ лечения влияет на уровень КК $r=$

0,409; $n=36$; $p<0,05$ на 5 сутки; а также на исход заболевания: Хронический пиелонефрит-исход $r=-0,304$; $n=36$; $p<0,05$.

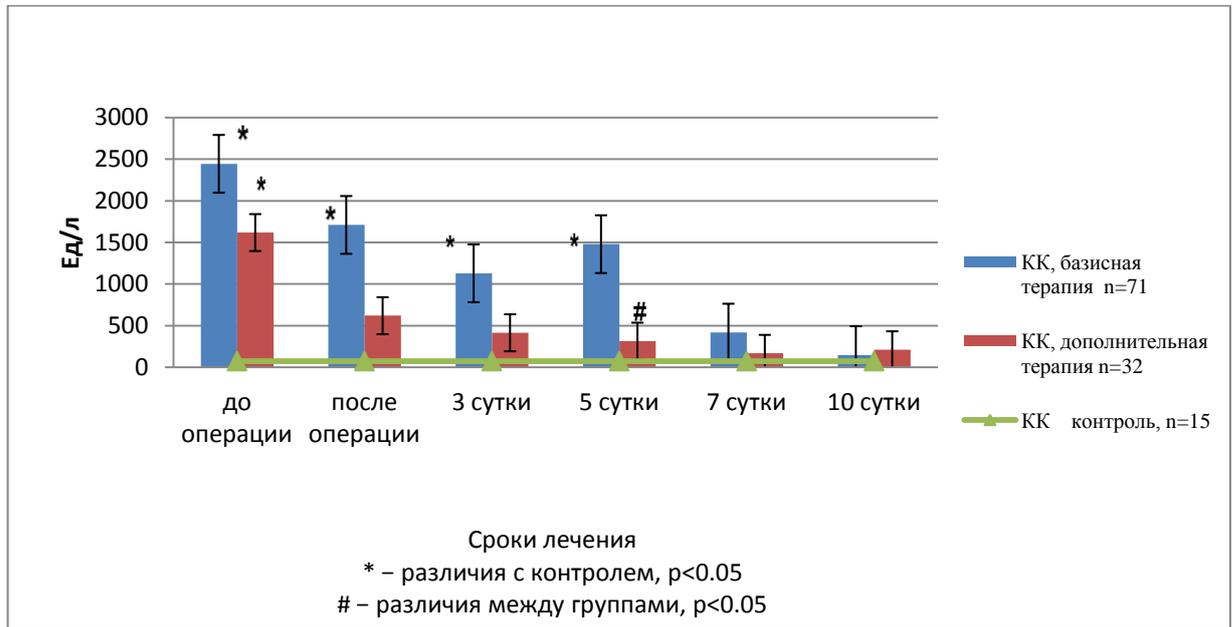


Рисунок 3.17 – Уровень креатинкиназы у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной и противовоспалительной терапией

Способ лечения 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 как инфекционного, так и воспалительного генеза, таких как гангрена с 30% при использовании традиционной терапии до 6%; таких как сепсис с 10% у больных с базисной терапией до 6%. Лечение дексаметазоном позволяет снизить количество ампутаций с 32% у больных с базисной терапией до 16%, сократить продолжительность лечения при выписке в среднем с 13 до 10 койко-дней. Сравнительный анализ показателей периферической крови больных с ОИНК с базисной терапией и лечением с дексаметазоном представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Показатели периферической крови больных с ОИНК с базисной терапией и лечением с дексаметазоном

Сроки наблюдения	Вид терапии	ХЛ сп	ХЛ инд	ОАА	КК	ЦРБ	Le	лимф.абс	ЛИИ
До операции	баз.тер n=71	14,9 8,3; 22,3	16,3* 10,3; 24,1	0,0075 0,0042; 0,0098	2444,5* 544,5; 5936,0	39,16* 8,4; 88,7	11,5* 7,6; 14,0	1,33* 0,8; 1,8	5,96* 3,9; 10,7
	Декс. n=32	12,9 10,6; 15,8	13,6 11,8; 20,5	0,085* 0,0067; 0,0100	1619,0 511,0; 3968,5	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	баз.тер	13,4* 8,5; 22,3	15,7* 11,5; 22,0	0,0084* 0,0064; 0,0111	1711,0* 552,0; 5205,0	66,5* 31,9; 65,62	9,6* 7,5; 12,5	1,2* 0,8; 1,9	5,4* 4,1; 13,8
	Декс.	14,5 10,0; 17,4	14,6* 11,8; 19,8	0,0127*# 0,0075; 0,0136	621,0 127,0; 2216,0	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 сутки	баз.тер	14,8* 9,1; 25,4	20,7* 11,6; 26,4	0,0077* 0,0067; 0,0109	1130,0 270,0; 4166,0	102,1* 51,9; 157,4	10,0* 7,7; 12,5	1,8 1,3; 2,5	6,2 5,3; 6,9
	Декс.	9,6# 7,4; 13,2	12,8# 7,8; 15,7	0,0118*# 0,0090; 0,0129	416,0 144,0; 771,0	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 сутки	баз.тер	10,0 8,6; 19,4	18,3* 11,2; 27,0	0,0083* 0,0068; 0,0106	1480,0 376,3; 4103,3	56,7* 35,5; 171,2	9,4* 6,6; 13,3	1,4* 1,0; 1,6	8,6* 4,8; 12,3
	Декс.	9,7 7,9; 13,8	10,7# 8,8; 13,8	0,0120* 0,0084; 0,0128	315,0# 158,0; 479,0	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 сутки	баз.тер	12,8 11,3; 18,7	18,5* 14,5; 33,7	0,0084* 0,0066; 0,0110	418,0 171,0; 1284,3	62,2* 20,7; 141,3	11,4* 6,9; 13,7	2,0 1,5; 2,6	7,0 4,1; 10,0
	Декс.	11,3 8,7; 14,3	13,8# 10,5; 19,0	0,0121*# 0,0114; 0,0147	68,5 37,3; 110,3	28,4*# 14,7; 33,5	7,1* 5,9; 11,0	2,2 1,3; 2,8	5,3* 3,7; 13,4

Продолжение таблицы 3.8

10 сутки	баз.гер	17,3*	22,8*	0,0098*	148	76,4*	10,1*	1,5	8,3*
		9,8; 33,4	13,1; 26,1	0,0076; 0,0125	84,3; 484,0	64,0; 142,3	7,8; 14,8	1,1; 1,7	5,2; 11,4
	Декс.	8,1#	12,2#	0,0134*	212,0	29,6*#	12,4*	1,8	9,7
		7,0; 9,5	8,7; 14,0	0,0120; 0,0140	120,0; 285,0	19,8; 32,7	7,1; 19,0	1,5; 2,1	5,1; 10,7
контроль		8,7 7,3; 11,0	10,1 9,2; 15,6	0,0060 0,0060; 0,0065	76,0 65,0; 97,0	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.									

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%, ТЭЛА – 11% тромбоз мезентериальных сосудов – 3%, нарушения малого круга кровообращения – 8%, внутреннее кровотечение 1% (таблица 3.9).

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, средняя продолжительность лечения была ниже, процент летальных исходов меньше, чем у больных с базисной терапией (рисунок 3.18).

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

Таблица 3.9 – Осложнения, возникшие в процессе лечения ОИНК в группах с различной терапией

Осложнение	Базисная терапия		Лечение с дексаметазоном	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Нагноение ран	7	10	2	6
Острый пиелонефрит	31	44	8	25
Кровотечение ЖКТ	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	-	-
ОНМК	1	1	1	3
ТЭЛА	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

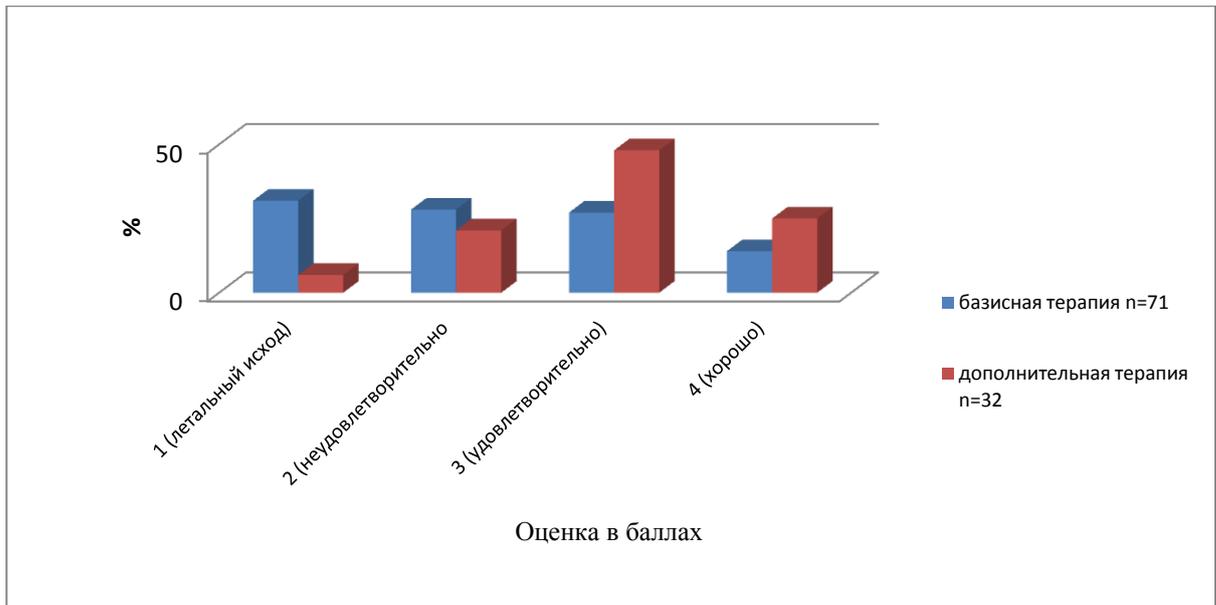


Рисунок 3.18 – Оценка результатов лечения пациентов с ОИНК с базисной и противовоспалительной терапией

Оценку результатов эффективности лечения проводили по описанным в таблице 3.10 критериям – исходу заболевания и продолжительности лечения в койко-днях.

Таблица 3.10 – Критерии оценки результатов лечения

Оценка лечения (баллы)	Продолжительность лечения (койко-дни)	Исход
1 (летальный исход)	любая	летальный исход
2 (неудовлетворительно)	$n > 14$	Выписка
3 (удовлетворительно)	$14 > n > 7$	Выписка
4 (хорошо)	$n \leq 7$	Выписка

При исследовании влияния различных способов медикаментозного лечения острой ишемии нижних конечностей после реконструктивной операции выяснилось:

У всех пациентов с острой ишемией нижних конечностей до начала лечения наблюдается оксидативный стресс, повышение продукции белков острой фазы воспаления и креатинкиназы как показателя цитолиза.

Оксидативный стресс по показателям хемилюминесценции протекает в умеренном режиме при добавлении дексаметазона по сравнению с базисной терапией, что позволяет предохранить ткани пациентов от деструкции активными формами кислорода.

Индукцированная 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, способствуют плавному купированию оксидативного стресса.

Наблюдение за уровнем креатинкиназы у больных с острой ишемией нижних конечностей показало, что дополнительная противовоспалительная терапия обеспечивает более активную нормализацию этого показателя ишемической деструкции тканей, следовательно, отражает оптимизацию состояния.

Уровень С-реактивного белка – надежного маркера воспаления и ингибитора протеолитических ферментов – является максимальным 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, и с возникновением осложнений.

В группе больных с дополнительной противовоспалительной терапией наблюдалось меньше осложнений, снижалась средняя продолжительность лечения, уменьшалось число летальных исходов. Эффективность дополнительной терапии выше, чем базисной терапии.

3.6 Применение терапии реамберином и дексаметазоном при лечении острой ишемии нижних конечностей

Для изучения влияния дополнительной комбинированной антиоксидантной и противовоспалительной терапии была сформирована группа больных с ОИНК и терапией реамберином и дексаметазоном. В группу вошли 26 больных (рисунки 3.19–3.20, таблица 3.11).

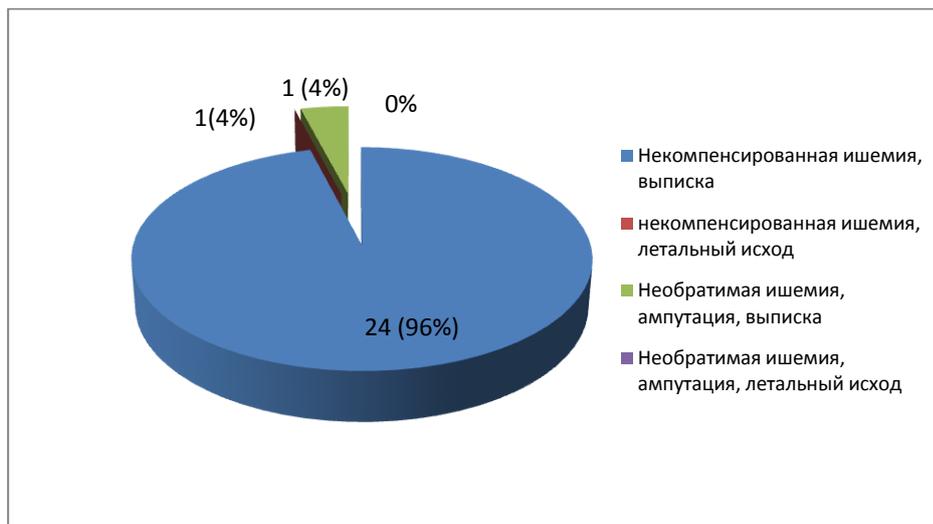


Рисунок 3.19 – Распределение по группам пациентов с дополнительной антиоксидантной терапией до реконструктивной операции

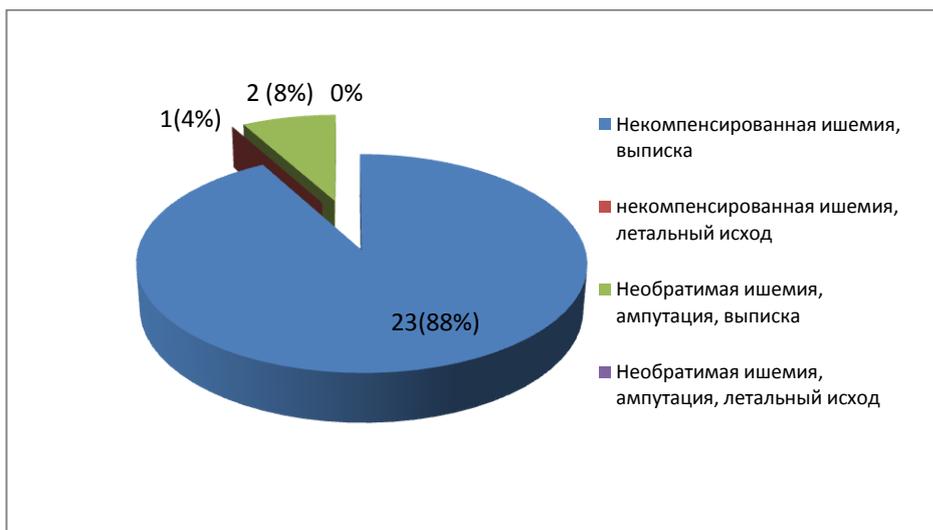


Рисунок 3.20 – Распределение по группам пациентов с дополнительной антиоксидантной терапией после реконструктивной операции

Таблица 3.11 – Структура сопутствующих заболеваний у пациентов с дополнительной антиоксидантной и противовоспалительной терапией

Категория	Кол-во	%
26 пациентов с реамберином и дексаметазоном; 72(63;80)	26	100
мужчин	15	58
женщин	11	42
Благоприятный исход	25	96
Неблагоприятный исход	1	4
Хронический пиелонефрит	8	31
Заболевания внутренних органов	10	38
Хроническая анемия	1	4
Сахарный диабет	8	31
Цереброваскулярные заболевания	8	31
Острое нарушение мозгового кровообращения	5	29
Патология сердечно-сосудистой системы	26	100
Заболевания бронхолегочной системы	7	27
Инфаркт миокарда	5	19
Застойные явления в малом круге кровообращения	4	15
Гипертоническая болезнь 3 ст.	11	42
Рецидивы ОИМК	5	19

Возникновение оксидативного стресса наиболее выражено у больных с базисной терапией. Особенно это заметно до лечения и на 1–3 сутки после реконструктивной операции, в период реперфузии. На 5 сутки у этой группы больных наступает нормализация оксидативного метаболизма. Однако к 7 суткам больные с благополучным течением выписываются, а остаются больные с развившимися осложнениями. Это обуславливает повторный подъем оксидантной активности. У больных с противовоспалительным лечением к 3 суткам восстанавливается нормальный уровень хемилюминесценции, т.к. дексаметазон помогает снизить избыточное воспаление, обусловленное антигенной нагрузкой в период реперфузии и, таким образом, снизить оксидативный стресс. Оксидативный стресс у больных с антиоксидантной терапией купируется вскоре после назначения реамбериона. Исключение составляют 5 сутки – момент присоединения осложнений (рисунок 3.21).

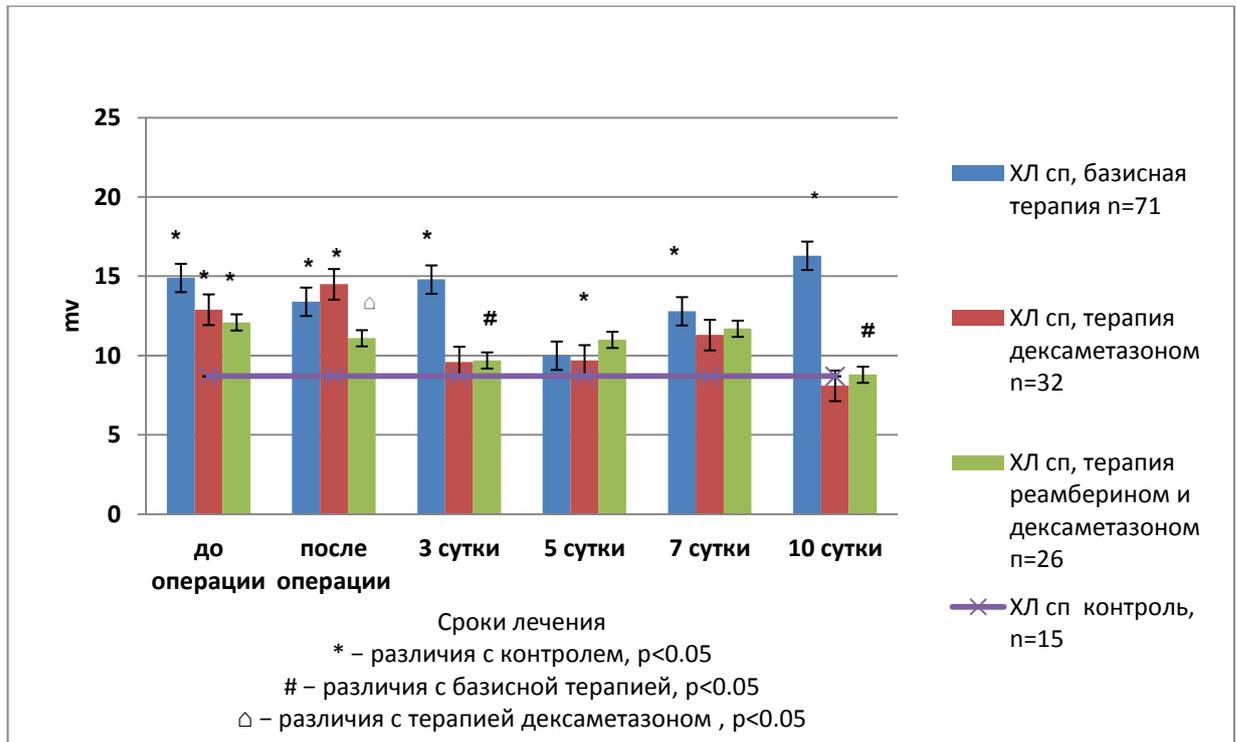


Рисунок 3.21 – Спонтанная хемилюминесценция у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной, противовоспалительной и антиоксидантной терапией

Индукцированная хемилюминесценция у больных с базисной терапией превышает показатели контрольной группы на протяжении всего срока наблюдения (рисунок 3.22). Показатели больных с противовоспалительной терапией нормализуются на 3 сутки лечения, а у больных с антиоксидантной терапией – вскоре после начала терапии. Начиная с 3 суток особенно заметны достоверные различия между группами.

У всех групп больных ОАА превышает показатели волонтеров на протяжении всего наблюдения (рисунок 3.23). Мы связываем этот феномен с развивающимся при ишемии общим адаптационным синдромом (Адо А.Д., Ишимова Л.М., 1980). Добавление противовоспалительной и особенно антиоксидантной терапии позволяет больным снизить уровень оксидативного стресса. Реамберин содержит сукцинат, который переключает оксидативный метаболизм на более экономный режим, поэтому рост ОАА у больных с терапией реамберином особенно заметен.

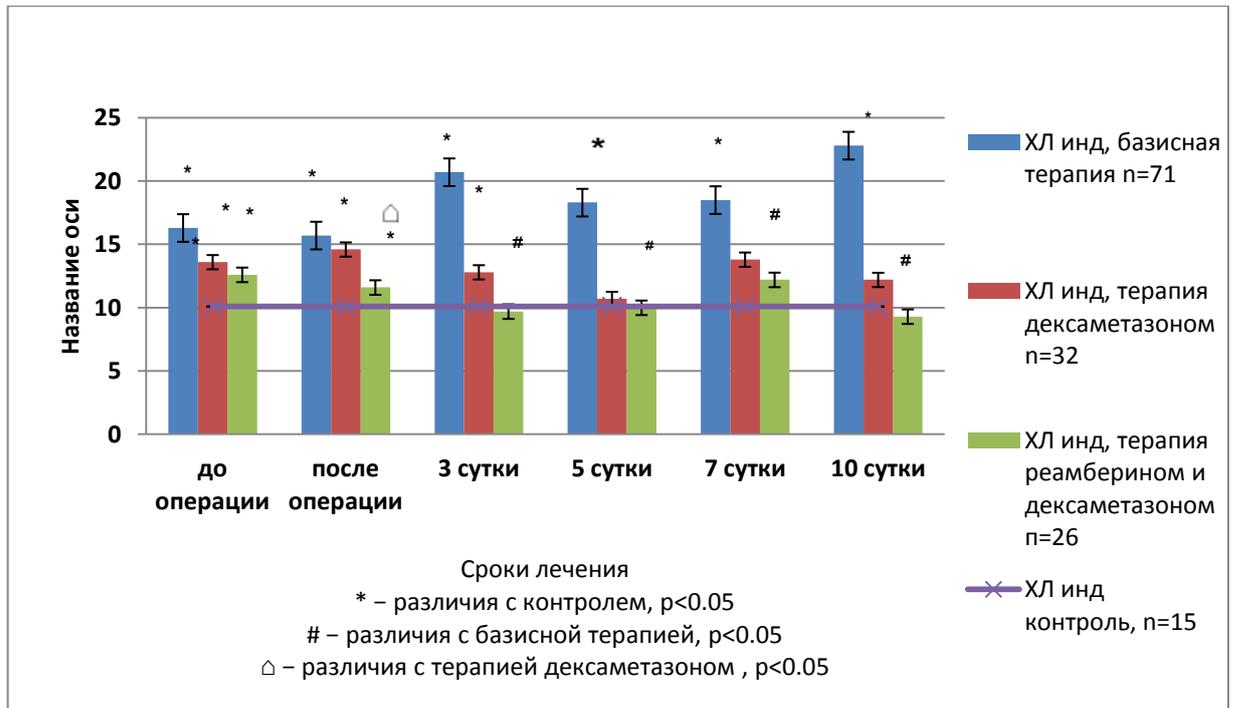


Рисунок 3.22 – Индуцированная хемилюминесценция у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной, противовоспалительной и антиоксидантной терапией

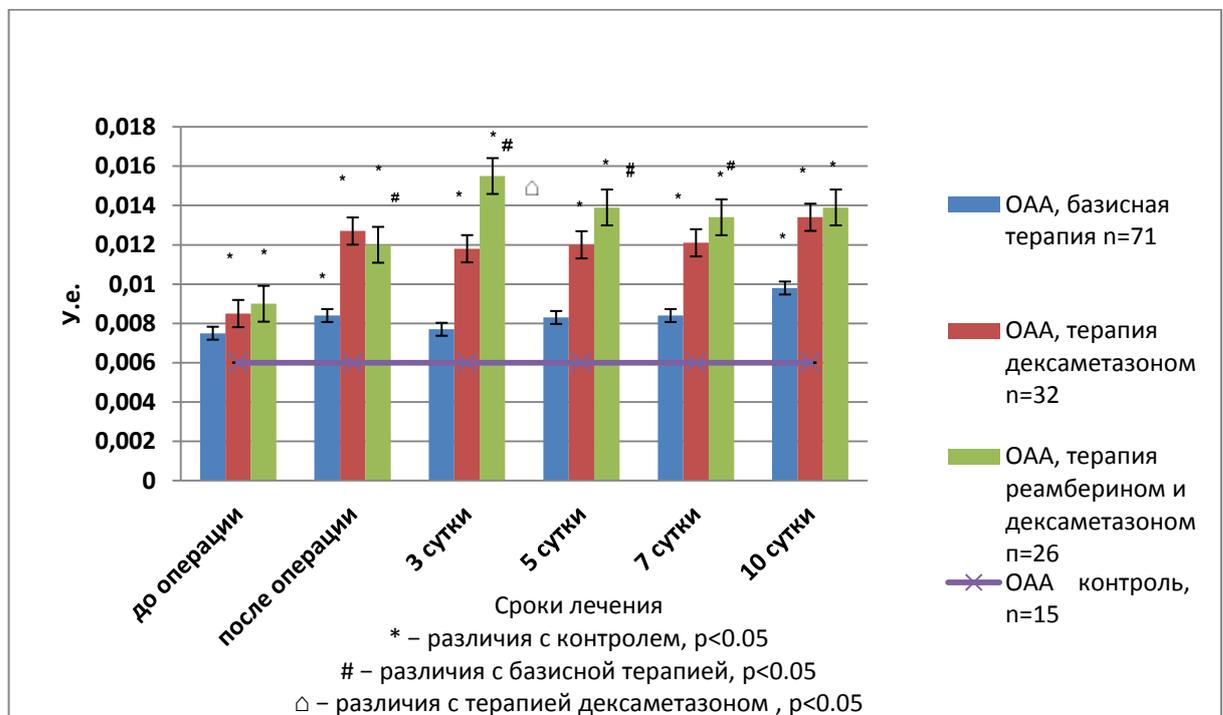


Рисунок 3.23 – Общая антиоксидантная активность у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной, противовоспалительной и антиоксидантной терапией

Креатинкиназа – показатель цитолиза мышц – огромен у всех групп больных в момент обращения за медицинской помощью (рисунок 3.24). Некроз ткани инициирует острое воспаление, поэтому максимальный уровень КК наблюдается до начала лечения. После реконструктивной операции наблюдается постепенное снижение уровня КК. У больных с базисной терапией на 5 сутки зафиксировано повторное повышение этого маркера, что связано с затянувшимся периодом реперфузии и присоединением осложнений воспалительного характера. У больных с противовоспалительной и антиоксидантной терапией нормализация показателя происходит на 7 сутки, раньше, чем у больных с базисной терапией, у которых КК нормализуется только к 10 суткам.

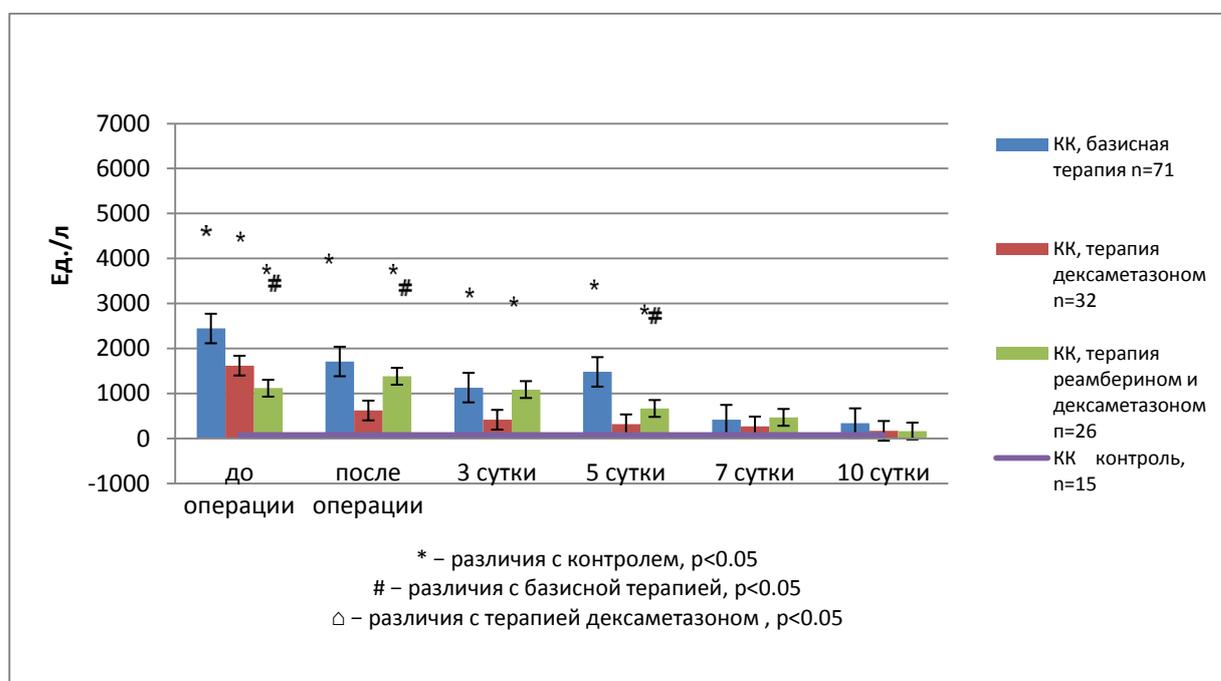


Рисунок 3.24 – Уровень креатинкиназы у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной, противовоспалительной и антиоксидантной терапией

СРБ отражает уровень воспаления, но отстает от него. Так, в группе с базисной терапией СРБ достигает максимальной величины к 3 суткам. Период реперфузии характерен тем, что масса антигенов, накопившихся за время ишемии, после операции устремляется в кровоток. Организм реагирует на это повышением продукции СРБ. Затем, после снижения на 5 сутки, вновь

увеличивается у больных с базисной терапией. В этой группе больных мы наблюдали больше осложнений, чем у больных с дополнительной противовоспалительной и антиоксидантной терапией. Соответственно, у больных с противовоспалительной и антиоксидантной терапией СРБ и уровень воспаления снижаются раньше, чем при базисной терапии, хотя окончательная их нормализация остается за рамками срока наблюдения (рисунок 3.25, таблицы 3.12–3.12).

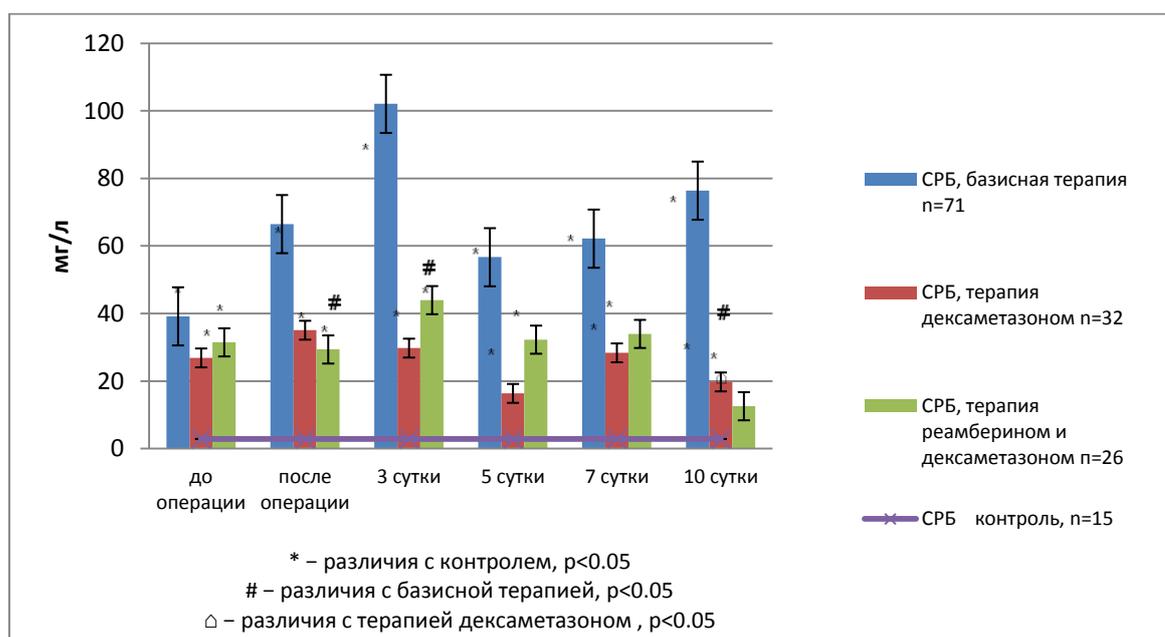


Рисунок 3.25 – Уровень СРБ у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной, противовоспалительной и антиоксидантной терапией

Таблица 3.12 – Показатели периферической крови больных с ОИНК с различной терапией

Сроки наблюдения	Вид терапии	ХЛ сп	ХЛ инд	ОАА	КК	ЦРБ	Le
до операции	баз.тер n=70	14,9	16,3*	0,0075	2444,5*	39,16*	10,6*
		8,3;	10,3;	0,0042;	544,5;	8,4;	7,6;
		22,3	24,1	0,0098	936,0	88,7	14,0
	Декс. n=32	12,9	13,6	0,085*	1619,0	15,9*	9,6*
		10,6;	11,8;	0,0067;	511,0;	7,9;	7,7;
		15,8	20,5	0,0100	968,5	32,4	11,7
	Реамб.+де кс. n=8	16,1	14,6	0,0092*	1117,0*	31,4*	10,3*
		9,5;	11,4;	0,0081;	526,0;	13,8;	8,7;
		17,7	15,0	0,0117	1135,	57,2	10,8

Продолжение таблицы 3.12

После операции	баз.тер	13,4* 8,5; 22,3	15,7* 11,5; 22,0	0,0084* 0,0064; 0,0111	1711,0* 552,0; 205,0	66,5* 31,9; 5,62	9,6* 7,5; 12,5
	Декс.	14,5 10,0; 17,4	14,6* 11,8; 19,8	0,0127*# 0,0075; 0,0136	621,0 127,0; 216,0	29,1* 18,6; 86,1	10,0* 8,1; 12,6
	Реамб.+дек с.	9,1#^ 6,4; 10,9	9,2#^ 7,6; 9,6	0,0116*# 0,0096; 0,0133	661,0*# 146,0; 750,0	29,4* 16,9; 52,1	11,7* 10,1; 13,1
3 сутки	баз.тер	14,8* 9,1; 25,4	20,7* 11,6; 26,4	0,0077* 0,0067; 0,0109	1130,0 270,0; 166,0	102,1* 51,9; 57,4	10,0* 7,7; 12,5
	Декс.	9,6# 7,4; 13,2	12,8# 7,8; 15,7	0,0118*# 0,0090; 0,0129	416,0 144,0; 771,0	29,8 12,6; 60,8	8,9* 7,1; 10,4
	Реамб.+дек с.	9,2# 7,5; 9,9	9,7# 9,0; 10,1	0,0155*#^ 0,0138; 0,0160	404,0*# 148,0; 828,1	49,0*# 37,9; 75,5	10,5* 9,2; 10,8
5 сутки	баз.тер	10,0 8,6; 19,4	18,3* 11,2; 27,0	0,0083* 0,0068; 0,0106	1480,0 376,3; 4103,3	56,7* 35,5; 71,2	9,4* 6,6; 13,3
	Декс.	9,7 7,9; 13,8	10,7# 8,8; 13,8	0,0120* 0,0084; 0,0128	315,0# 158,0; 479,0	16,4*# 11,2; 42,7	6,9* 5,8; 8,7
	Реамб.+дек с.	11,1 10,1; 14,1	17,3 13,6; 20,9	0,0139*# 0,0126; 0,0153	620,0*#^ 571,0; 756,0	32,3* 11,7; 26,8	13,0*^ 11,4; 14,8
7 сутки	баз.тер	12,8 11,3; 18,7	18,5* 14,5; 33,7	0,0084* 0,0066; 0,0110	418,0 171,0; 284,3	62,2* 20,7; 41,3	11,4* 6,9; 13,7
	Декс.	11,3 8,7; 14,3	13,8# 10,5; 19,0	0,0121*# 0,0114; 0,0147	68,5 37,3; 110,3	28,4*# 14,7; 33,5	7,1* 5,9; 11,0
	Реамб.+дек с.	10,2 8,2; 15,6	11,8 10,5; 18,0	0,0137* 0,0126; 0,0153	188,1* 88,3; 325,5	63,6* 45,6; 77,3	8,3* 6,8; 11,1
10 сутки	баз.тер	17,3* 9,8; 33,4	22,8* 13,1; 26,1	0,0098* 0,0076; 0,0125	148,0 84,3; 484,0	76,4* 64,0; 42,3	10,1* 7,8; 14,8
	Декс.	8,1# 7,0; 9,5	12,2# 8,7; 14,0	0,0134* 0,0120; 0,0140	212,0* 120,0; 285,0	29,6*# 19,8; 32,7	12,4* 7,1; 19,0
	Реамб.+дек с.	9,0 8,2; 11,1	10,0 8,5; 12,7	0,0146* 0,0131; 0,0168	165,0* 136,5; 199,0	10,7*#^ 6,2; 12,9	6,9* 6,4; 10,0
Контроль n=15		8,7 7,3; 11,0	10,1 9,2; 15,6	0,0060 0,0060; 0,0065	76,0 65,0; 97,0	2,9 1,9; 4,1	5,1 4,5; 6,3
Примечание: * – различия с контролем; #- различия с базисной терапией; ^ – различия между дексаметазоном и реамберином; p<0,05.							

Таблица 3.13 – 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
Кровотечение ЖКТ	1	1	-	-	-	-
Гангрена	21	30	2	6	1	4
пневмония	3	4	1	4	1	4
О. почечная недостаточность	1	1	-	-	-	-
Сепсис	7	10	2	6	-	-
ИМ	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	0	0

Оценка результатов лечения пациентов с ОИНК с базисной, противовоспалительной и антиоксидантной терапией представлена на рисунке 3.26.

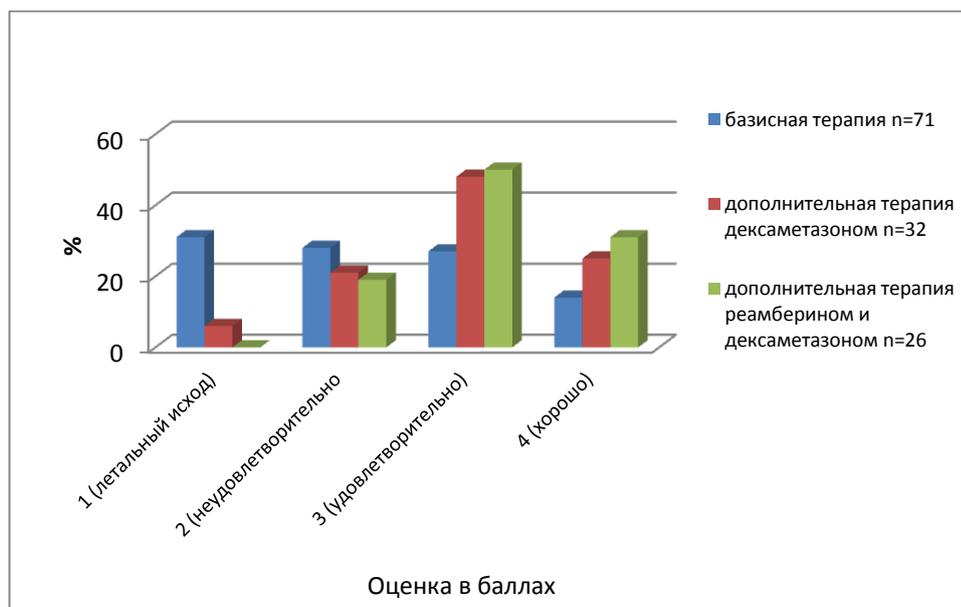


Рисунок 3.26 – Оценка результатов лечения пациентов с ОИНК с базисной, противовоспалительной и антиоксидантной терапией

В ходе исследования обнаружено множество корреляционных зависимостей критериев тяжести состояния и тяжести течения ОИ НК от маркеров воспаления и метаболизма при поступлении больного на лечение и после операции (таблицы 3.14–3.15).

Таблица 3.14 – Корреляции критериев тяжести состояния и тяжести течения ОИ НК с маркерами воспаления и метаболической активности до лечения

Маркеры/Критерии	SIRS	Индекс коморбидности
Возраст	-0,150	0,361
Исход	-0,577	-0,393
Оценка качества лечения	-0,416	-0,307
СРБ	0,350	0,224
ЛИИ	0,366	0,297
Креатинкиназа	0,285	-
Билирубин	0,495	-
Общий белок	-0,259	-
Хемилюминесценция сп.	0,234	-
Хемилюминесценция инд.	0,278	-
Кол-во лейкоцитов	0,419	0,248
Лимфоциты %	-0,342	-0,392
Абс.ч. лимфоцитов	-	-0,220
Абс.ч. гранулоцитов	0,456	0,295
Абс.ч. моноцитов	0,189	-
Индекс коморбидности	0,273	-
SIRS	-	0,273
Примечание: уровень вероятности $p < 0,05$ – желтый маркер; $p < 0,01$ – зеленый; $p < 0,001$ – голубой; $n=129$.		

Таблица 3.15 – Корреляции критериев тяжести состояния и тяжести течения ОИ НК с маркерами воспаления и метаболической активности после операции

Маркеры/Критерии	SIRS	Индекс коморбидности
Возраст	-0,122	0,403
Исход	-0,637	-0,361

Продолжение таблицы 3.15

Оценка качества лечения	-0,620	-0,307
СРБ	0,350	0,159
ЛИИ	0,320	0,163
Креатинкиназа	0,272	-
Билирубин	-	-
Общий белок	-0,283	-
Хемилюминесценция сп.	0,177	-
Хемилюминесценция инд.	0,145	-
Антиоксидантная активность	-0,204	
Содержание гемоглобина	-0,227	
Кол-во лейкоцитов	0,458	0,231
Лимфоциты %	-0,424	-0,297
Абс.ч. лимфоцитов	-0,195	-0,232
Абс.ч. гранулоцитов	0,315	
Абс.ч. моноцитов	0,219	-
Индекс коморбидности	0,325	-
SIRS	-	0,325
Примечание: уровень вероятности $p < 0,05$ – желтый маркер; $p < 0,01$ – зеленый; $p < 0,001$ – голубой; $n=129$.		

Обращает на себя внимание тот факт, что с увеличением возраста коморбидность усиливается, а амплитуда системного воспаления снижается. Это иллюстрирует феномен инфламмэйджинга: с возрастом фоновый уровень воспаления растет, а в ответ на специфический стимул – снижается. При поступлении на лечение коморбидность и SIRS снижают эффективность лечения и повышают риск летального исхода, усиливают уровень воспаления и системной интоксикации, лейкоцитоз и гранулоцитоз, при этом возникает лимфопения. Только SIRS зависит от уровня цитолиза и оксидативного стресса, вызывает снижение синтетической функции печени, способствует повышению содержания билирубина, связанного с усиленным разрушением эритроцитов.

После операции изменяется уровень системного воспаления. Это связано с возникновением операционного стресса и феномена ишемии-реперфузии. В этом периоде уровень SIRS не зависит от возраста, в рамках оксидативного стресса

снижается зависимость от продукции АФК, а возникает зависимость от эффективности антиоксидантной системы. По-прежнему высока зависимость SIRS от уровня цитолиза и маркеров воспаления и коморбидности. На этом этапе усиливается влияние уровня SIRS на исход заболевания и оценку качества лечения.

Синдром системной воспалительной реакции и степень его напряженности, является одним из признаков, оказывающих влияние на исход заболевания у пациентов, оперированных по поводу острой ишемии нижних конечностей.

Индекс коморбидности отражает фоновую тяжесть состояния, сформировавшуюся в процессе жизни в результате старения и приобретенных заболеваний. Системный воспалительный ответ отражает тяжесть состояния, развивающегося в момент обострения. Поэтому оба показателя важны. В порядке критики – оценка критериев SIRS субъективна, особенно в отношении таких лабильных показателей, как ЧСС и ЧД, подверженных постоянным колебаниям.

Признаки SIRS встречаются у больных с ОИИСК с различной частотой в зависимости от степени его напряженности (таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Процент встречаемости различных признаков SIRS в зависимости от степени его напряженности

Степень напряжения SIRS	N	Гипер-/ гипотермия, %	Тахикардия, %	Тахипноэ, %	Лейкоцитоз/ лейкопения, %
0	6	0	0	0	0
1	27	0	56	4	40
2	46	3	42	17	37
3	75	1	31	33	33
4	0	0	0	0	0
Итого:		4	129	54	110

Таким образом, наиболее часто встречающиеся признаки системного воспалительного ответа – тахикардия, затем – лейкоцитоз, тахипноэ, реже встречается гипер- и гипотермия.

Однако мы не наблюдали полного совпадения лабораторной оценки системного воспаления (по наличию СРБ в системном кровотоке) и принятого в 1991 г. метода оценки. Вероятно, реакция физикальных показателей несколько отстает по времени от развития биохимических маркеров воспаления. Кроме того, развитие реакций больных пожилого и старческого возраста отличаются по амплитуде от реакции больных среднего возраста.

Анализ видов различной терапии показал, что использование дексаметазона, и особенно сочетания дексаметазона с реамберином способствуют снижению среднего балла SIRS при лечении ОИМК (рисунок 3.27).

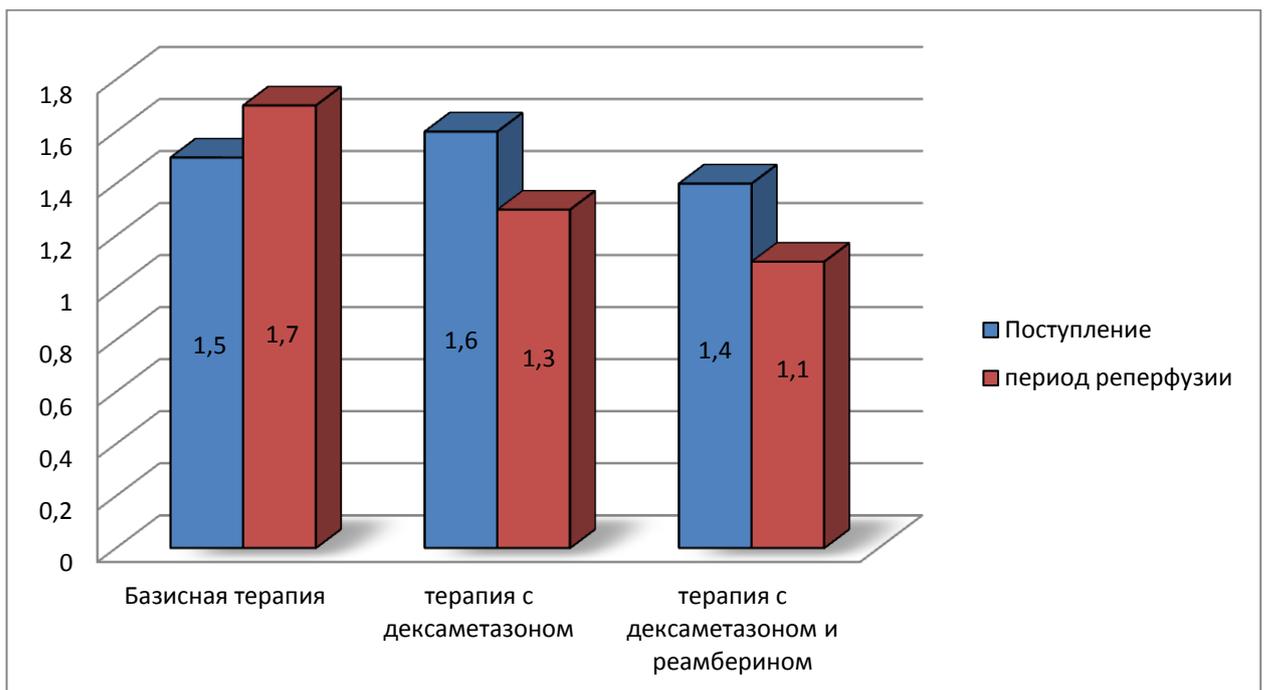


Рисунок 3.27 – Уровень системного воспаления у больных с ОИМК и различной терапией

Средний балл ИК был сходным в группах больных с различной терапией.

Основными органами-мишенями для системного воспаления являются: центральная нервная система, легкие, сердце, печень, почки, надпочечники, т.е.

все жизненно важные органы, имеющие высокую плотность сосудистой сети. Эти органы при повреждении вносят вклад в коморбидность. Коморбидность способствует индукции системного воспаления. Таким образом, оценка активности системного воспаления и выраженности степени коморбидности позволяет прогнозировать течение и исход ОИНК.

При исследовании влияния различных способов медикаментозного лечения острой ишемии нижних конечностей после реконструктивной операции выяснилось:

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.

Индукцированная 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, антиоксидантная 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 – надежного 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 (таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Корреляционные связи, выявленные в процессе лечения

Наименование показателя	До операции	Сроки лечения, объект влияния, коэффициент корреляции				
		1 сутки после операции	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
СРБ		КДВ $r=0.298$; $n=61$; $p<0.05$		КДВ $r=0.451$; $n=31$; $p<0.05$		КДВ $r=0.610$; $n=20$; $p<0.05$
ХЛ сп			КДВ $r=0.392$; $n=46$; $p<0.05$		КДВ $r=0.869$; $n=46$; $p<0.001$	КДВ $r=0.399$; $n=36$; $p<0.05$
ХЛ инд			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 $r=0.867$; $n=26$; $p<0.001$
Способ лечения		КК $r=-0.282$; $n=61$; $p<0.05$	ХЛ сп $r=-0.298$; $n=61$; $p<0.05$ ХЛ инд $r=-0.308$; $n=61$; $p<0.05$	КК $r=-0.409$; $n=46$; $p<0.05$ ЦРБ $r=-0.398$; $n=38$; $p<0.05$	ОАА $r=0.408$; $n=36$; $p<0.05$	
Число лейкоцитов				КДВ $r=0.544$; $n=46$; $p<0.001$		

Продолжение таблицы 3.17

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	
Примечание: КДВ – койко-день – выписка.						

3.7 Роль молекул адгезии в развитии ОИНК

Окисдательный стресс и воспаление приводят к эндотелиальной дисфункции. Молекулы клеточной адгезии играют ключевую роль в этих механизмах. Эти события играют центральную роль в патогенезе ряда сосудистых и метаболических заболеваний человека, таких как заболевания периферических сосудов, инсульт, болезни сердца и диабет (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., 2002). Активация эндотелия – это провоспалительное и прокоагулянтное состояние, характеризующееся экспрессией молекул адгезии на клетках, регулирующих и индуцирующих воспаление – лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах, тромбоцитах, и. одновременно на эндотелиальных клетках (к поверхности, необходимой для рекрутирования воспалительных клеток); она индуцируется цитокинами, продуцируемыми тканями в условиях воспаления

(Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., 2002). На функцию эндотелия влияют несколько патофизиологических состояний, включая гипергликемию, гиперлипидемию, гиперцистеинемию, гипертонию, а также старение. Рециркуляция и рекрутирование (накопление) лейкоцитов в зоне воспаления опосредуются специфическим взаимодействием лиганд – рецептор между молекулами адгезии эндотелиоцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, поверхностная экспрессия которых регулируется воспалительными медиаторами и цитокинами. Адгезионные молекулы могут стать клинически значимыми мишенями для противовоспалительной терапии. В настоящее время ведется поиск агентов, селективно ингибирующих адгезионные молекулы.

Эндотелиальная дисфункция не только способствует формированию и прогрессированию того или иного патологического процесса, но и само заболевание нередко усугубляет эндотелиальное повреждение (Новикова Н.А., 2005; Taddei S. et al., 1997). Это включает вазоконстрикцию в ответ на давление и нейрогуморальную стимуляцию с последующим структурным уменьшением просвета сосудов вследствие утолщения их медиального слоя – ремоделирование.

В литературе подробно описаны эндотелиальные и растворимые молекулы адгезии у больных с сердечно-сосудистой недостаточностью, при метаболическом синдроме, артериальной гипертензии, нарушениях мозгового кровообращения – заболеваниях, являющихся коморбидными острой ишемии конечностей. Однако публикации об исследовании экспрессии молекул адгезии на иммунокомпетентных клетках у больных с острой ишемией конечностей не столь многочисленны.

Чтобы оценить экспрессию молекул адгезии на лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах, изучали молекулы адгезии суперсемейства иммуноглобулинов: ICAM I – CD54⁺ (Ly); ICAM II – CD102⁺ (Ly, Mo); L-селектины: CD62L⁺ (Ly, Mo, Нг); Интегрины: CD18⁺ (Mo).

Исследовали экспрессию молекул адгезии у больных с ОИИК и традиционной терапией (15 чел.), с дополнительной противовоспалительной терапией дексаметазоном в дозе 8 мг в течение 4-6 дней после операции

тромболэктомии (15 чел), и с дополнительной антиоксидантной терапией (использовали комбинацию дексаметазона и реамберин® – раствор для инфузий 1,5% по 400 мл внутривенно капельно течение от 4 до 6 дней после операции) – 15 чел.

Реамберин (N-метилглюкамин натрия сукцинат, фирма «Полисан»). Сукцинат переключает оксидативный метаболизм на более экономный режим. Экзогенный сукцинат вовлекается в метаболизм клетки. Энерготропные и антигипоксические эффекты сукцинатсодержащих соединений сопровождаются:

- 1) выраженными антиоксидантными свойствами;
- 2) модификацией фосфолипидов, их ресинтезом, что уменьшает ионную проницаемость мембран и выход K^+ из митохондрий по градиенту концентрации;
- 3) нормирующим эффектом в обмене кальция;
- 4) катехоламино-миметическим, антитератогенным, антитоксическим, гепатопротекторным, антикетогенным, антихолистериногенным действием;
- 5) удалением избытка ацетил-СоА, сопряженным со снижением избытка липидов и их метаболитов;
- 6) снижением и нормализацией рН и устранением метаболического ацидоза (Кондрашова М.Н., 1971, 1972, 1976, 2000; Кондрашова М.Н., Маевский Е.И., 1978; Маевский Е.И. и соавт., 2000, 2001).

Работы ряда авторов продемонстрировали (Carter S.E., Faulkner A., Rakobowchuk M., 2014), что назначение антиоксидантов и ингибитора простагландинов ибупрофена не отменяло вазоконстрикцию и эндотелиальную дисфункцию в эксперименте с моделированием ишемии-реперфузии конечности. Авторы связывают этот феномен с механизмом снижения продукции оксида азота и снижением его биодоступности (АФК преобразуют оксид азота в пероксинитрит).

При осуществлении своих основных функций для реализации иммунного ответа лейкоциты вступают друг с другом в кооперативные взаимодействия, используя рецепторы и специфические лиганды (контррецепторы), имеющиеся на их поверхности.

Молекулы адгезии служат главными факторами контакта между клетками, а также участвуют в их миграции. Степень сродства между молекулами адгезии поддается регуляции для обеспечения обратимости адгезивных взаимодействий. В результате прикрепления лейкоцитов и мобилизации интегринов повышается аффинность лейкоцитарных интегринов, которые взаимодействуют с эндотелиальными молекулами межклеточной адгезии и активируют клетку для миграции. Конечная реакция лейкоцитов определяется набором экспрессируемых генов и активируемых молекул. Она заключается в прочной адгезии, дегрануляции клеток, развитии окислительного взрыва и других проявлениях реакций клеток, вовлеченных в воспалительный процесс (таблица 3.18).

Дефекты экспрессии молекул адгезии (дефицит) проявляются в повышении восприимчивости к инфекциям. Поскольку больным ОИНК свойственна повышенная экспрессия молекул адгезии, этим объясняется относительно невысокая доля инфекционных осложнений у этих больных.

Таблица 3.18 – Экспрессия молекул адгезии мононуклеарами у больных с ОИНК и базисной терапией, с использованием дексаметазона и реамберина с дексаметазоном

		Суперсемейство иммуноглобулинов – ICAM I		Суперсемейство иммуноглобулинов ICAM II		L-селектины		Интегрины	
		CD54%; Ly; ICAM I	CD54 abc Ly	CD102 %; Ly,Mo	CD102 abc Ly,Mo	CD62L %; Ly,Mo, НГ	CD62L abc Ly,Mo, НГ	CD18 %; Mo	CD18 abc Mo
До операции	Б/г	31,8 ±12,3	0,44 ±0,19	50,8* ±15,4	0,81 ±0,14	51,5* ±8,6	4,8 ±1,34	47,8 ±4,9	0,60 ±0,37
	+декс	25,0 ±11,2	0,45 ±0,21	35,8 ±11,3	0,69 ±0,34	33,5 ±14,0	3,5 ±1,47	64,8# ±10,1	0,41* ±0,17
	+реамб +декс	16,5 ±6,3	0,41 ±0,18	38,5 ±14,9	0,77 ±0,36	27 ±7,0	3,5 ±1,3	58,1 ±6,0	0,39 ±0,06
После операции	Б/г	25,4 ±18,3	0,25 ±0,14	33,4 ±18,9	0,35 ±0,11	29,8 ±10,6	3,0 ±1,3	59,0 ±7,6	0,34* ±0,12
	+декс	32,8 ±12,4	0,44 ±0,11	34,3 ±10,3	0,46 ±0,10	40,3 ±14,8	3,4 ±1,2	60,5 ±10,0	0,31 ±0,09
	+реамб +декс	15,7 ±6,2	0,30 ±0,09	24,3 ±13,9	0,52 ±0,18	23,0 ±3,3	3,1 ±0,44	69,1 ±2,6	0,42 ±0,17

Продолжение таблицы 3.18

3 сутки	Б/г	20,3 ±9,1	0,15 ±0,13	32,3 ±17,3	0,49 ±0,29	43,5* ±20,8	3,8 ±1,8	61,7 ±15,1	0,44 ±0,19
	+декс	17,7 ±11,6	0,25 ±0,12	25,0 ±7,3	0,70 ±0,46	34,3 ±10,9	2,7 ±1,0	60,7 ±12,9	0,48 ±0,34
	+реамб +декс	10,1 ±3,9	0,21 ±0,10	25,1 9,1	0,52 ±0,27	24,1 ±9,8	2,6 ±0,9	6,0 ±2,1	0,43 ±0,11
5 сутки	Б/г	13,5 ±11,5	0,12* ±0,09	35,5 ±7,5	0,59 ±0,15	25,5 ±8,5	2,3 ±0,96	78,0* ±3,0	0,49 ±0,17
	+декс	11,0 ±8,5	0,22 ±0,09	22,3 ±5,0	0,68 ±0,23	27,3 ±0,5	2,2 ±0,97	44,0 ±12,0	0,35 ±0,13
	+реамб +декс	12,1 ±4,9	0,31 ±0,12	22,1 ±9,1	0,61 0,21	23,1 ±9,1	2,1 ±0,9	50,1 ±19,1	0,45 ±0,12
7 сутки	Б/г	25,5 ±0,5	0,20* ±0,02	40,5* ±2,5	0,80 ±0,06	34,0 ±0,1	3,3 ±0,5	63,0 ±12,0	0,72 ±0,07
	+декс	26,0 ±3,0	0,63 ±0,31	31,0 ±3,0	1,21 ±0,65	39,0* ±4,0	2,7 ±1,8	58,5 ±6,5	0,79 ±0,39
	+реамб +декс	16,1 ±7,9	0,40 ±0,14	21,1 ±9,9	0,59 ±0,25	21,0 ±9,8	2,0 ±0,7	45,1 ±19,2	0,45 ±0,18
10 сутки	Б/г	30,5 ±11,5	0,41 ±0,20	27,8 ±17,3	0,56 ±0,38	26,8 ±20,3	4,2 ±2,0	59,3 ±11,6	0,42* ±0,12
	+декс	14,1 ±5,0	0,36 ±0,11	17,7 ±4,5	0,42 ±0,03	20,1 ±8,5	1,6 ±0,6	35,3 ±14,4	0,24 ±0,09
	+реамб +декс	16,0 ±7,1	0,49 ±0,19	23,1 ±8,9	0,53 ±0,21	18,5 ±8,1	1,5 ±0,57	45,1 ±21,3	0,28 ±0,11
Контроль		19,4 ±6,3	0,54 ±0,18	22,8 ±5,8	0,67 ±0,26	20,0 ±10,4	0,73 ±0,39	54,8 ±10,0	0,93 ±0,44
Примечание: * – различия с контролем; #- различия с базисной терапией.									

Уровень экспрессии молекул адгезии суперсемейства иммуноглобулинов ICAM I – CD54⁺% у больных с ОИНК существенно снижается на 3 сутки у больных с дополнительным противовоспалительным и антиоксидантным лечением и лишь на 5 сутки у больных с базисной терапией. Общий пул CD54⁺абс. зависит от абсолютного числа лимфоцитов у больных, ниже показателей группы контроля в течение 5 суток после операции, к 7 суткам восстанавливается у больных с противовоспалительной и антиоксидантной терапией, к 10 суткам – у всех больных. Однако, делать выводы о влиянии экспрессии молекул адгезии лейкоцитов на эндотелиальную дисфункцию проблематично, так как проследить экспрессию молекул адгезии мы можем на циркулирующем пуле клеток, тогда как основную роль в этом процессе выполняют клетки пристеночного пула. Поэтому% экспрессирующих данный

рецептор клеток более адекватно отражает вклад в эндотелиальную дисфункцию (рисунок 3.28).

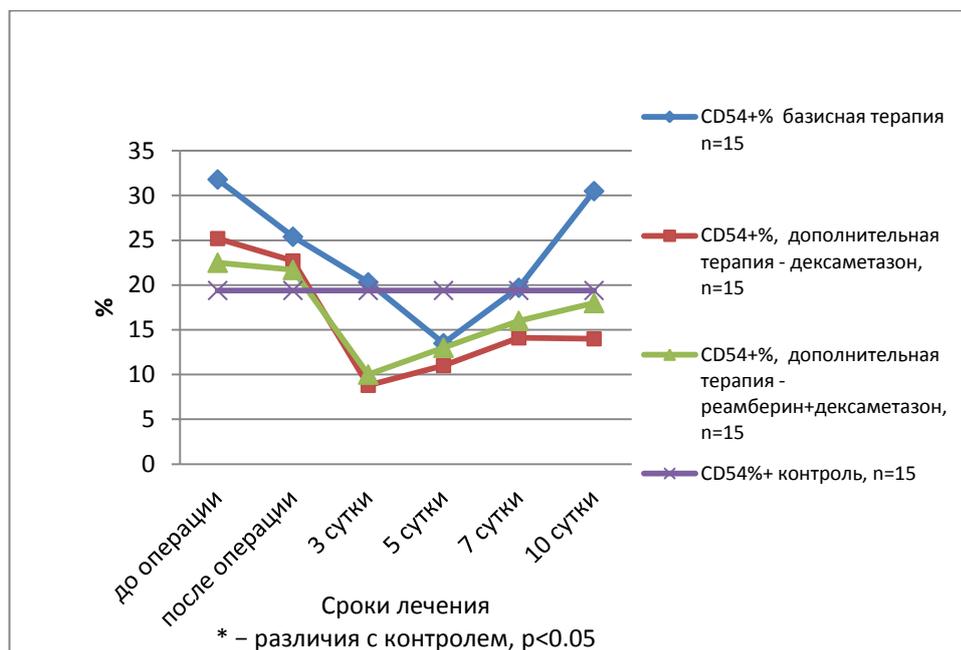


Рисунок 3.28 – Содержание CD54+% у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной и дополнительной терапией

Уровень экспрессии молекул адгезии суперсемейства иммуноглобулинов ICAM II – CD102+% у больных с базисной терапией снижается к 10 суткам лечения. Дополнительная терапия к 3-5 суткам способствует достижению физиологического уровня экспрессии рецепторов, однако достоверных различий между противовоспалительной и комбинированной антиоксидантно-противовоспалительной не выявлено (рисунок 3.29).

Повышенная экспрессия L-селектинов CD62L+% у больных с базисной терапией нормализуется окончательно к 10 суткам. У больных с противовоспалительной и комбинированной антиоксидантной и противовоспалительной терапией нормализация происходит раньше – на 3-5 сутки лечения. Пул клеток, несущих L-селектины наиболее многочисленен до операции у больных с базисной терапией (рисунок 3.30).

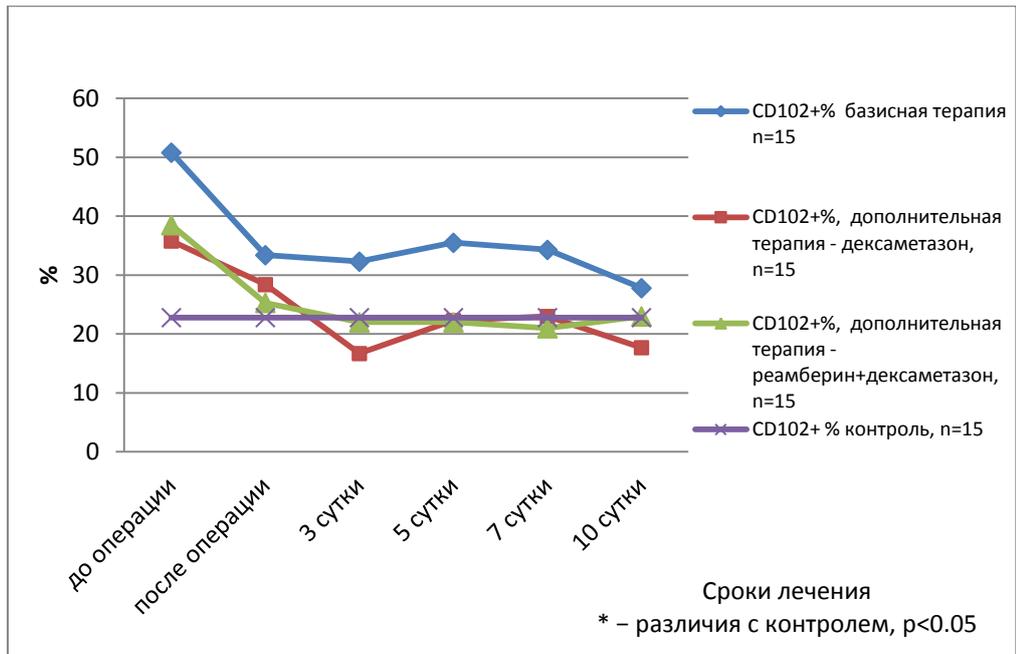


Рисунок 3.29 – Содержание CD102+% у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной и дополнительной терапией

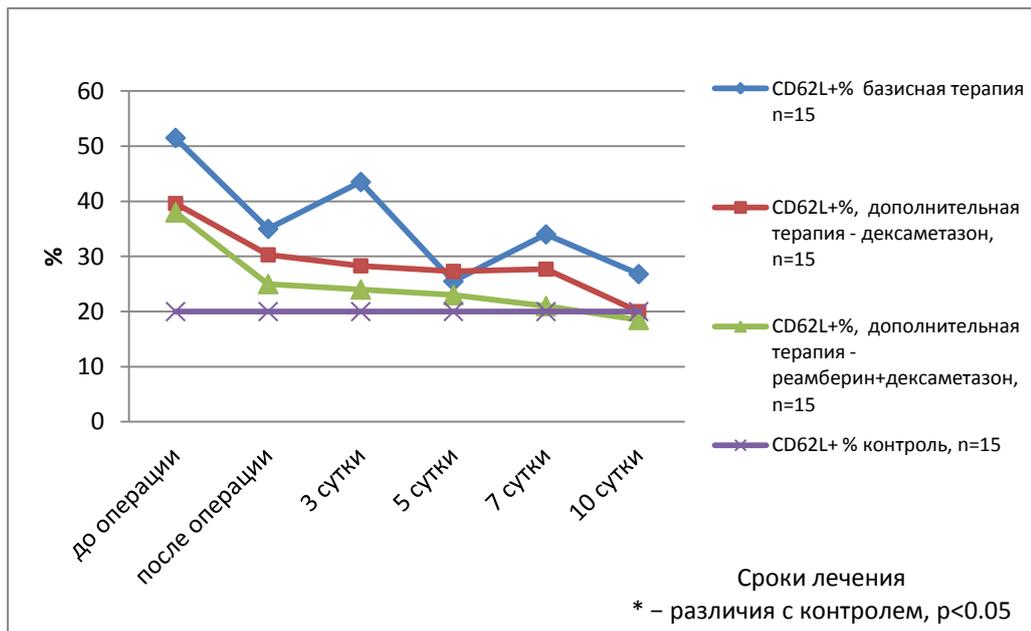


Рисунок 3.30 – Содержание CD62L+% у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной и дополнительной терапией

Экспрессия интегринов CD18⁺ не отличается от контрольной, но общий пул клеток, несущих эти рецепторы снижен у всех больных, вероятно из-за

рутинной антикоагулянтной терапии. Восстановление численности происходит на 7 сутки. Причина сброса рецепторов на 10 сутки – пока вопрос (рисунок 3.31).

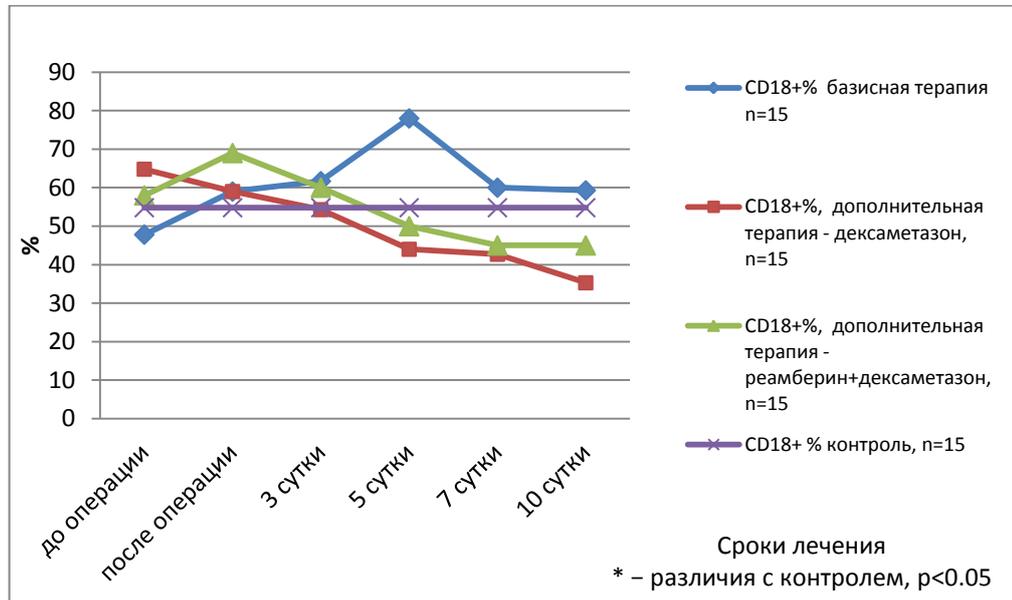


Рисунок 3.31 – Содержание CD18+% у больных с острой ишемией нижних конечностей с базисной и дополнительной терапией

Трудность анализа экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах заключается в невозможности получить клетки пристеночного пула для анализа. А они по адгезивным свойствам должны доминировать над клетками в циркуляции. Тот факт, что у больных с ОИНК выявляется лимфоцитопения, мог располагать к мысли о нарушении пролиферации лимфоцитов и истощении их функционального резерва из-за ишемических воздействий. Но логично, что клетки с повышенной экспрессией адгезионных факторов перемещаются из циркуляции в маргинальный пул, образуя конгломераты клеток с тромбоцитами, нейтрофилами и эндотелиоцитами. Они осуществляют диапедез через стенку сосуда, способствуя тканевому отеку и ухудшая реологические характеристики сосуда.

Усиление адгезивных свойств лейкоцитов при ОИНК приводит не только к образованию клеточных конгломератов внутри сосудов, но и к межклеточному взаимодействию *in vitro*, что исключает возможность чистого разделения клеток

на фракции на градиенте плотности фиколл-верографин, что вносит трудности в анализ вклада отдельных популяций лейкоцитов в процесс эндотелиальной дисфункции.

При стандартной терапии у больных ОИНК до 10 суток сохранялись признаки воспаления, оксидативного стресса повышенной экспрессии молекул адгезии лейкоцитами. Назначение дополнительной противовоспалительной и комбинированной антиоксидантной и противовоспалительной терапии способствовало более раннему наступлению ремиссии, снижению доли осложнений и летальных исходов, сокращению сроков лечения.

Корреляционный анализ между уровнем экспрессии различных молекул адгезии и маркерами воспаления, оксидативного стресса, метаболизма, факторами тромбоза и коагуляции показал тесное взаимодействие различных функций. В процессе развития и завершения заболевания, преобразования острой фазы в хроническую претерпевают изменения не только функции организма, но и изменяется их взаимозависимость, теснота корреляционных связей.

До операции (таблица 3.19) усиление экспрессии молекул адгезии связано с активацией метаболизма, стимулирует развитие воспаления и оксидативного стресса, стимулирует все ростки кроветворения, в том числе тромбоцитарный, и продукцию факторов коагуляции. Чрезмерная активация экспрессии молекул адгезии приводит к увеличению продолжительности лечения и риску летального исхода.

Таблица 3.19 – Корреляции уровня экспрессии молекул адгезии мононуклеаров больных с ОИНК с факторами метаболизма, воспаления, коагуляции и оксидативного стресса до операции

	Суперсемейство иммуноглобулинов – ICAM I CD54 ⁺ %; Ly	Суперсемейство иммуноглобулинов – ICAMII CD102 ⁺ %; Ly, Mo	L-селектины CD62L ⁺ %; Ly, Mo, Hг	Интегрины CD18 ⁺ %; Mo
г	0,760; p<0.001	-0,688; p<0.05	-0,845; p<0.01	-0,708; p<0.05
Объект связи	ХЛ инд	Содерж. крупных тромбоцитов	Содерж. крупных тромбоцитов	Содерж. Тромбоцитов

Продолжение таблицы 3.19

r	0,840 p<0.01	0,682 p<0.05	-0,652 p<0.05	-0,651 p<0.05
Объект связи	ХЛ сп	глюкоза	исход	Глюкоза
r	-0,680 p<0.05	-	-0,624 p<0.05	0,757 p<0.05
Объект связи	ОАА	-	креатинин	Гемоглобин
r	0,568 p<0.01	-	-	-
Объект связи	Креатинкиназа	-	-	-

После операции (таблица 3.20) феномен реперфузии и продукты цитолиза способствуют дальнейшей активации клеток-эффекторов воспаления и тромбообразования. Усиление тромбообразования и миграция тромбоцитов и факторов коагуляции в тромбы приводит, не смотря на усилившуюся продукцию, к дефициту этих факторов в циркуляции – возникает коагулопатия и тромбоцитемия потребления, которая может привести к кровотечениям.

Таблица 3.20 – Корреляции уровня экспрессии молекул адгезии моноклеаров больных с ОИНК с факторами метаболизма, воспаления, коагуляции и оксидативного стресса после операции

	Суперсемейство иммуноглобулинов – ICAM I CD5 ⁺ 4%; Ly	Суперсемейство иммуноглобулинов – ICAM II CD102 ⁺ %; Ly, Mo	L-селектины CD62L ⁺ %; Ly, Mo, Hг	Интегрины CD18 ⁺ %; Mo
r	-0,769 p<0.05	0,885 p<0.01	0,842 p<0.05	-0,988 p<0.05
Объект связи	Индекс Квика	ЛИИ	глюкоза	AST
r	-0,758 p<0.05	0,969 p<0.05	-	-
Объект связи	Общий белок	глюкоза	-	-
r	0,939 p<0.05	-0,987 p<0.05	-	-
Объект связи	глюкоза	AST	-	-
r	0,866 p<0.01	-	-	-
Объект связи	креатинкиназа	-	-	-

На 3 сутки лечения (таблица 3.21) экспрессия молекул адгезии усиливает оксидативный стресс, углубляет коагулопатию и тромбоцитемию потребления, при этом возрастает эндотоксикоз.

Таблица 3.21 – Корреляции уровня экспрессии молекул адгезии моноклеаров больных с ОИНК с факторами метаболизма, воспаления, коагуляции и оксидативного стресса на 3 сутки после операции

	Суперсемейство иммуноглобулинов – ICAM I CD54 ⁺ %; Ly	Суперсемейство иммуноглобулинов – ICAMII CD102 ⁺ %; Ly,Mo	L-селектины CD62L ⁺ %; Ly,Mo, Hг	Интегрины CD18 ⁺ %; Mo
г	-0,849 p<0.05	0,958 p<0.05	0,768 p<0.05	0,974 p<0.001
Объект связи	Содержание тромбоцитов	Содерж. крупных тромбоцитов	Содерж. крупных тромбоцитов	Содерж. крупных тромбоцитов
г	-	-0,994 p<0.05	-0,919 p<0.01	-
Объект связи	-	Содержание тромбоцитов	Содержание тромбоцитов	-
г	-	0,707 p<0.01	0,765 p<0.05	-
Объект связи	-	ЛИИ	ЛИИ	-
г	-	0,708 p<0.01	-0,702 p<0.01	-
Объект связи	-	ОАА	Индекс Квика	-
г	-	-	0,813 p<0.05	-
Объект связи	-	-	ОАА	-

На 5 сутки (таблица 3.22) продолжающаяся активация клеток-эффекторов воспаления и экспрессии молекул адгезии не только способствуют росту оксидативного стресса и коагулопатии потребления, но и повышению содержания креатинина в крови, соответственно риску развития нефрологических осложнений и увеличению продолжительности лечения.

Таблица 3.22 – Корреляции уровня экспрессии молекул адгезии моноклеаров больных с ОИНК с факторами метаболизма, воспаления, коагуляции и оксидативного стресса на 5 сутки после операции

	Суперсемейство иммуноглобулинов – ICAM I CD54 ⁺ %; Ly	Суперсемейство иммуноглобулинов – ICAMII CD102 ⁺ %; Ly,Mo	L-селектины CD62L ⁺ %; Ly,Mo, Hг	Интегрины CD18 ⁺ %; Mo
г	CD54%; Ly	CD102%; Ly,Mo	0,871 p<0.05	0,866 p<0.05
Объект связи	0,968 p<0.01	0,996 p<0.001	Койко-день – выписка	Na ⁺
г	Койко-день – выписка	Койко-день – выписка	0,988 p<0.05	-0,999 p<0.05
Объект связи	0,941 p<0.05	0,978 p<0.05	K ⁺	Протромбиновое время
г	K ⁺	K ⁺	-	0,998 p<0.05

Продолжение таблицы 3.22

Объект связи	-	0,908 p<0.05	-	Индекс Квика
r	-	креатинин	-	-0,949 p<0.05
Объект связи	--	-	-	АЧТВ

На 7 сутки (таблица 3.23) продолжающееся воспаление, цитолиз и оксидативный стресс поддерживают активацию молекул адгезии, что способствует преодолению интоксикации. Противовоспалительное лечение вызывает снижение экспрессии молекул адгезии, что ведет к уменьшению сроков лечения. Постепенное снижение экспрессии молекул адгезии на этом сроке увеличивает вероятность благоприятного исхода.

Таблица 3.23 – Корреляции уровня экспрессии молекул адгезии мононуклеаров больных с ОИНК с факторами метаболизма, воспаления, коагуляции и оксидативного стресса на 7 сутки после операции

	Суперсемейство иммуноглобулинов – ICAM I CD54 ⁺ %; Ly	Суперсемейство иммуноглобулинов – ICAMII CD102 ⁺ %; Ly,Mo	L-селектины CD62L ⁺ %; Ly,Mo, Hг	Интегрины CD18 ⁺ %; Mo
r	-0,956 p<0.05	0,991 p<0.05	-0,908 p<0.05	0,929 p<0.05
Объект связи	Лечение дексаметазоном	ЦРБ	Койко-день – выписка	ЛИИ
r	-0,956 p<0.05	0,974 p<0.05		0,802 p<0.05
Объект связи	исход	креатинкиназа		ОАА
r				-0,922 p<0.05
Объект связи				ХЛ инд
r				-0,975 p<0.05
Объект связи				ХЛ сн

На 10 сутки (таблица 3.24) снижение интенсивности воспаления приводит к снижению экспрессии молекул адгезии, что ведет к преодолению коагулопатии потребления, снижению уровня креатинина в крови, снижению риска нефрологических осложнений и к снижению продолжительности лечения. Таким образом, последовательная смена фаз процесса: активация, затем снижение активности и нормализация метаболизма и экспрессии молекул адгезии обуславливают успешное лечение.

Таблица 3.24 – Корреляции уровня экспрессии молекул адгезии моноклеаров больных с ОИМК с факторами метаболизма, воспаления, коагуляции и оксидативного стресса на 10 сутки после операции

	Суперсемейство иммуноглобулинов – ICAM I CD54 ⁺ %; Ly	Суперсемейство иммуноглобулинов – ICAM II CD102 ⁺ %; Ly, Mo	L-селектины CD62L ⁺ %; Ly, Mo, Hg	Интегрины CD18 ⁺ %; Mo
r	0,962 p<0.05	-	-0,889 p<0.05	0,975 p<0.05
Объект связи	Койко-день – выписка	-	Индекс Квика	Креатинин
r	0,952 p<0.05	-	0,949 p<0.05	-
Объект связи	ЦРБ	-	Протромбиновое время	-
r	-0,883 p<0.05	-	-	-
Объект связи	Индекс Квика	-	-	-
r	0,962 p<0.05	-	-0,889 p<0.05	-
Объект связи	Койко-день – выписка	-	Индекс Квика	-

Гипоксия усиливает уровень белка ICAM-1 и моноцитарно-эндотелиальное взаимодействие через hif-1a-опосредованное повышение уровня белка Arg-II, приводящее к увеличению продукции митохондриями активных форм кислорода. Эти эффекты гипоксии на эндотелиальные клетки могут играть ключевую роль при сердечно-сосудистых заболеваниях (Xiujie Liang et al., 2019).

Корреляционный анализ между уровнем экспрессии различных молекул адгезии и маркерами воспаления, оксидативного стресса, метаболизма, факторами тромбоза и коагуляции показал тесное взаимодействие различных функций.

В процессе развития и завершения заболевания, преобразования острой фазы в хроническую претерпевают изменения не только функции организма, но и изменяется их взаимозависимость, теснота корреляционных связей.

Молекулы адгезии проводят активационный сигнал внутрь клетки. Это способствует прикреплению клеток к сосудам, миграции их в очаг воспаления и тромбообразованию поврежденных сосудов. При обострении ишемии либо повреждении эндотелия, накоплении продуктов цитолиза усиливается экспрессия молекул адгезии как на эндотелиоцитах, так и на клетках-эффекторах воспаления – лейкоцитах и тромбоцитах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

подытожив мировой и собственный опыт исследований в области острой ишемии нижних конечностей у лиц пожилого и преклонного возраста, можем сделать следующие заключения. Гипоксия и ишемия, случаясь в среднем возрасте, вызывает включение общего адаптационного синдрома, которым долгое время маскируется, так как механизмы адаптации на первых порах компенсируют возникающие расстройства, повышая устойчивость к ишемии. Однако общий адаптационный синдром не является узкоспецифичным, то есть запускается целым спектром экстремальных состояний, таких как шок, кровопотеря и др. Он помогает преодолеть срочные расстройства. Хроническая гипоксия и ишемия, возникающая в результате атеросклероза, стеноза, ремоделирования сосудов носит характер постепенно возникающих, медленно нарастающих, хронических по началу процессов. Адаптационный синдром предусматривает включение не только устойчивости к гипоксии, но и воспаления, гиперкоагуляции и повышенного тромбообразования. Если первый процесс помогает организму приспособиться к давящему фактору, то остальные упомянутые приводят к постепенному усугублению патологии. Кроме того, с течением времени механизмы адаптации истощаются, фаза компенсации сменяется фазой декомпенсации. Разные организмы обладают неодинаковой толерантностью к гипоксии. Таким образом, ишемия нижних конечностей приобретает характер затяжного, рецидивирующего процесса, обростающего характерным набором сопутствующих патологических процессов. К таким относятся гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, ожирение, хроническая почечная дисфункция, ХСН, ХОБЛ, эпизодам ОИНК предшествуют ОИМ и ОНМК.

Возраст. По данным ВОЗ, в 2014 г. численность мирового населения достигла более 7 млрд человек. Пожилые люди составляют самую быстро растущую возрастную группу в мире. В период с 1994 по 2014 г. число людей 60

лет и старше в абсолютном выражении увеличилось почти вдвое, и сегодня эта возрастная группа по численности превосходит количество детей младше 5 лет.

Старение является неизбежным биологическим явлением. Частота заболеваний, обусловленных возрастом, таких как сердечно-сосудистые заболевания, рак, артрит, деменция, диабет, нейродегенеративные болезни, стремительно увеличивается по мере старения. При старении во временной организации биологических процессов происходят комплексные изменения, которые в наиболее общем виде могут быть охарактеризованы как «возрастной десинхроноз». К типичным признакам старения, связанным с метаболизмом, относят снижение уровня энергообеспечения, изменение всех регуляторных процессов (эндокринных, нервных и др.), снижение числа альвеол, нефронов, гепатоцитов, нервных и мышечных клеток и других структурных единиц, атрофия органов и тканей, новые регуляторные взаимодействия органов и систем (Анисимов В.Н., 2008). В организме функционируют регуляторы активности гем- и цинксодержащих ферментов, которые способны «переключать» активность данных ферментов с роста организма на его старение (Бородулин В.Б., 2008). При старении человека в печени снижается скорость реакций окисления, происходит усиление ПОЛ, отмечается активация систем цитокинов.

Концепция инфламмейджинга содержит несколько узловых точек: возрастное повышение проницаемости эндотелия сосудов, снижение общего числа Т-лимфоцитов и их регуляторного потенциала вследствие возрастной инволюции тимуса, следствием чего являются нарушения цитокиновой регуляции и постоянная продукция провоспалительных цитокинов, которые приводят к снижению интенсивности и увеличению сроков репарации.

Процесс старения распространяется также и на клетки иммунной системы (процесс иммуносенесценции), проявляясь снижением с возрастом эффективности реакций врожденного и приобретенного иммунитета на патогены на фоне развития хронических заболеваний (серечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических, диабета 2-го типа). Выделяют три

главных свойства СК: прекращение пролиферации, устойчивость к апоптозу и особый секреторный фенотип, ассоциированный со старением (Goto M., 2008).

Основные проявления иммуносенесценции на уровне иммунной системы и организма состоят в изменении соотношения CD4⁺/CD8⁺, уменьшении числа юнных и повышении количества терминально дифференцированных Т-клеток, олигоклональной экспансии вирус-специфических Т-клеток и снижении NK-клеточного потенциала (Cannizzo E.S., 2011). Иммуносенесценция затрагивает не только чувствительную к хроническому воспалению Т-систему иммунитета, но и гораздо более устойчивую В-систему. Люди пожилого возраста имеют сниженную способность В-клеток памяти дифференцироваться в плазматические клетки. Это может быть следствием снижения их потенциала к делению, так как дифференцировка в плазматические клетки требует как раз пролиферации и продукции ИЛ-2 и ИЛ-4. В связи с увеличением продолжительности жизни людей возрастает и заболеваемость лиц пожилого возраста сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями.

Мечников И.И. утверждал, что все мы умираем «насильственной», а не «естественной» смертью и что, если когда-либо нам удастся побороть патогенные механизмы, вызывающие нашу безвременную кончину, срок человеческой жизни может быть значительно продлен (Мечников И.И., 1962).

Развитию хронического воспаления и прогрессированию различных заболеваний может способствовать имеющееся при старении усиление окислительного стресса (Анисимов В. Н., 2008; Khatami M., 2012; Стамблер И.С., 2015).

Старение изменяет организм человека на молекулярном и функциональном уровнях. Изменение процессов обновления клеток, модификации матрикса и старение иммунной системы отрицательным образом влияют на способность тканей к восстановлению.

Таким образом, больные пожилого и старческого возраста испытывают инволюционные преобразования метаболической и энергообеспечивающей

системы, иммунной и коагуляционной систем, которые создают условия для развития ишемических и связанных с ними полиморбидных состояний.

Поскольку системное воспаление – это дисфункциональная система, не имеющая протективной для организма основы, характеризуется тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях, то для преодоления этого процесса необходимо ограничивать воспалительную активность эндотелиоцитов и других эффекторов системного воспаления. Нами были предприняты исследования по выявлению влияния дополнительной противовоспалительной терапии дексаметазоном (патент №2749294, 08.06.2021) антиоксидантной + противовоспалительной терапии с реамберином + дексаметазоном (патент №2778351, 17.08.2022).

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 4.1 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.

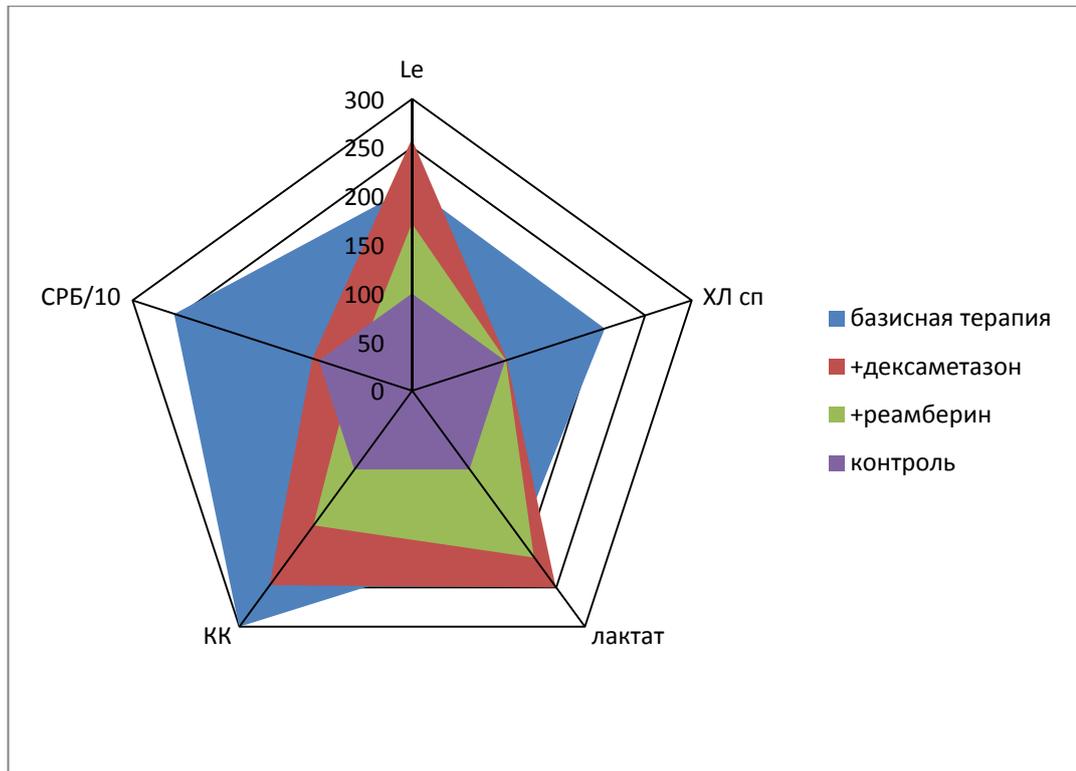


Рисунок 4.1 – Маркеры острой ишемии нижних конечностей у больных с различной терапией на 10 сутки лечения

Поскольку разные организмы неодинаково толерантны к гипоксии, зависит это не только от возраста, но и от генетических особенностей, одной из следующих научных задач считаем изучение механизмов чувствительности/устойчивости к гипоксии и их наследственных основ у больных с ишемией конечностей.

ВЫВОДЫ

1. Ближайшие послеоперационные результаты лечения ОИНК говорят о сохраняющемся высоком проценте осложнений и летальных исходов в контрольной группе – 32%, что в 6 раз выше чем в сравнении с основной группой.

2. Предиктором ранней послеоперационной летальности и осложнений является возраст больного, коморбидный статус и степень ишемии, при этом *клиническая картина острой ишемии у лиц пожилого и старческого возраста за счет хронической артериальной окклюзии чаще имеет бессимптомное течение, при этом лабораторные показатели указывают на наличие массивной гибели клеток.* Рост коморбидности у больных с острой ишемией нижних конечностей не только способствует утяжелению основного заболевания и снижению вероятности 10-летней выживаемости, но и увеличивает риск летального исхода.

3. Спонтанная ХЛ и индуцированная ХЛ коррелируют с исходом ОИНК, манифестация маркеров воспаления, оксидативного стресса и деструкции ткани зависит от тяжести острой ишемии. Критериями благоприятного исхода в данной группе пациентов является нормализация ХЛ, ОАА. Выявленная корреляция между молекулами межклеточной адгезии и клеточного состава при развитии SIRS требует дальнейшего изучения данного вопроса.

4. Доказано развитие SIRS и оксидативного стресса у всех пациентов, как в основной группе так и в контрольной группе. Выявленное системное воспаление у больных с ишемией нижних конечностей изначально развивается как хроническое системное воспаление с преобладанием варианта «застревание», с возможным переходом в момент формирования ОИНК к вариантам «продавливание», «прорыв». SIRS отягчает течение болезни и повышает риск летального исхода. Манифестация маркеров воспаления, оксидативного стресса и деструкции ткани зависит от тяжести острой ишемии.

5. Анализ видов различной терапии показал, что использование дексаметазона, и особенно сочетания дексаметазона с реамберином способствуют

снижению среднего балла SIRS при лечении ОИHK. Разработанные и внедренные в клиническую практику данные методы противовоспалительной и антиоксидантной терапии снизили сроки госпитализации и снизили процент послеоперационных осложнений и летальных исходов.

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 кровотечение

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимов, В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В.Н. Анисимов; Рос. акад. наук. Геронтол. [и др.]. – СПб.: Наука, 2003 (С.-Петерб. тип. Наука РАН). – 466 с. – ISBN 5-02-026199-8.
2. Арутюнян, А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекомендации / А.В. Арутюнян, Е.Е. Дубинина, Н.Н. Зыбина; Рос. акад. мед. наук. Сев.-Зап. отделение. С.-Петерб. ин-т биорегуляции и геронтологии. – СПб., 2000. – 102 с. – ISBN 5-86581-062-6.
3. Баринов, Э.Ф. Молекулярные механизмы тромбогенеза / Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева // Кардиология. – 2012. – № 12. – С. 45-56.
4. Барсуков, А.Е. Эмбологенная непроходимость аорты и артерий конечностей / А.Е. Барсуков, М.В. Мельников. – СПб.: Гиппократ, 2008 (ОАО ИПП Искусство России). – 115 с. – ISBN 5-8232-0024-2.
5. Батаков, С.С. Лечение острой артериальной непроходимости у больных инфарктом миокарда / С.С. Батаков // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – № 2 (Прилож.). – С. 30-31.
6. Беленков, Ю.Н. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция) / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – М.: Инсайт полиграфик, 2002. – 86 с.
7. Биленко, М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / М.В. Биленко. – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
8. Бородулин, В.Б. Биохимические основы единой теории старения. Часть I. Основные положения / В.Б. Бородулин // Успехи геронтологии. – 2008. Т. 21, № 4. – С. 535-545.
9. Булаева, Н.И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н.И. Булаева, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 14-22.

10. Васина, Л.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л.В. Васина, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1 (61). – С. 4-15.

11. Вельков, В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин / В.В. Вельков. – М.: Диакон, 2015. – 117 с.

12. Вельков, В.В. С-реактивный белок – в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. Часть 1. – 2008. – № 2 (21). – С. 37-48.

13. Верткин, А.Л. Коморбидный пациент / А.Л. Верткин. – М.: Э, 2015. – 160 с. – ISBN 978-5-699-83378-8.

14. Вишневская, В.Ю. Эндотелиальная дисфункция и возраст / В.Ю. Вишневская // Врачебная практика. – 2003. – № 4. – С. 5-10.

15. Владимиров, Ю.А. Биологические мембраны и мембраноактивные соединения / Ю.А. Владимиров. – Ташкент: ФАН, 1985. – С. 14-28.

16. Владимиров, Ю.А. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция / Ю.А. Владимиров, Е.В. Проскурина // Успехи биологической химии. – 2009. – Т. 49, № 7. – С. 341-388.

17. Гавриленко, А.В. Состояние микроциркуляции при реперфузионном синдроме после реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей / А.В. Гавриленко, Е.Д. Шабалтас // Хирургия. – 2003. – № 2. – С. 62-65.

18. Гадеев, А.К. Тромболитическая терапия при острых окклюзиях перефирических артерий / А.К. Гадеев, В.А. Луканихин, Р.А. Бредихин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 182-194.

19. Гайтон, А.К. Медицинская физиология / А.К. Гайтон, Дж. Э. Холл; пер. с англ.; под ред. В.И. Кобрина. – М.: Логосфера, 2008. – 1296 с. – ISBN 978-5-98657-013-6.

20. Гацура, В.В. Коронарогенный метаболический ацидоз и проблема его фармакологической коррекции / В.В. Гацура, А.Ф. Сидоренко // Успехи физиологической науки. – 1986. – Т. 17, № 4. – С. 38-56.

21. Голубев, А.М. Апоптоз при критических состояниях / А.М. Голубев, Е.Ю. Москалева, С.Е. Северин [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2006. – Т. 2, № 5-6. – С. 184-190.

22. Горбенко, М.Ю. Хирургическое лечение острых тромбозов артерий нижних конечностей: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.44 / Горбенко Михаил Юрьевич; [Место защиты: Рос. гос. мед. ун-т]. – Москва, 2009. – 24 с.

23. Грицюк, А.И. Фибринолитическая система крови человека и методы ее лабораторного исследования / А.И. Грицюк. – Киев, 1969. – 296 с.

24. Гугушвили, Л.Л. Ретроградное кровообращение печени и портальная гипертензия / Л.Л. Гугушвили. – М.: Медицина, 1972. – 196 с.

25. Гусев, Е.Ю. Варианты развития хронического системного воспаления / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев, Ю.А. Журавлева [и др.] // *Медицинская иммунология*. – 2009. – Т. 11, № 2-3. – С. 131-140.

26. Гусев, Е.Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев, Л.Н. Юрченко // *Цитокины и воспаление*. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 9-21.

27. Далинин, В.В. Прогностическая значимость понятия «дряхлость» в кардиохирургии / В.В. Далинин, И.А. Борисов // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2018. Т. 11, № 5. – С. 82-85.

28. Джанелидзе, Ю.Ю. Эмболэктомия / Ю.Ю. Джанелидзе, З.В. Оглоблина // *Вестник хирургии и пограничных областей*. – 1926. – Т. 8, № 24 (часть I). – С. 85-103.

29. Долгих, В.Т. Нарушения коагуляционных свойств крови в раннем постреанимационном периоде и их профилактика / В.Т. Долгих, Ф.И. Разгонова, Л.Г. Шikuнова // *Анестезиология и реаниматология*. – 2004. – № 6. – С. 35-40.

30. Дрожжин, Е.В. Возможности применения нейтрофильно/лимфоцитарного коэффициента в диагностике и прогнозировании исхода реваскуляризации у больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей / Е.В. Дрожжин, И.И. Кательницкий, А.А. Зорькин [и др.] //

Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2017. – № 12. – С. 85-89.

31. Дубинина, Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клиничко-химические аспекты / Е.Е. Дубинина. – СПб.: Медицинская пресса, 2006. – 400 с.

32. Заболевания артерий нижних конечностей. Клинические рекомендации. – Москва, 2016. – 94 с.

33. Запорожец, Т.С. Оценка системной воспалительной реакции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей / Т.С. Запорожец, К.В. Майстровский, В.Г. Раповка [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С.72-77.

34. Засимович, В.Н. Реперфузионно-реоксигенационный синдром как проблема реконструктивной хирургии артерий при хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза / В.Н. Засимович, Н.Н. Иоскевич // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 632-640.

35. Зенков, Н.К. Окислительный стресс при старении / Н.К. Зенков, П.М. Кожин, А.В. Чечушков [и др.] // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 1. – С. 10-22. – doi: 10.34922/AE.2020.33.1.001.

36. Зимон, И.Н. Дыхательные расстройства у больных с острой артериальной непроходимостью и ишемическим синдромом нижних конечностей / И.Н. Зимон, Н.А. Мавлянова // Хирургия. – 1997. – № 7. – С. 16-18.

37. Золоев, Г.К. Хирургическое лечение и реабилитация больных с тяжелой ишемией культы голени / Г.К. Золоев, И.П. Ивацин, С.В. Литвиновский // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1997. – № 4. – С. 103-107.

38. Зорькин, А.А. Соотношение форменных элементов периферической крови лейкоцитарного ряда как критерий диагностики синдрома критической ишемии нижних конечностей / А.А. Зорькин, Е.В. Дрожжин, К.В. Мазайшвили [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 2 (Приложение) – С. 134-136.

39. Иванов, К.П. Морфометрический анализ роли лейкоцитов в нарушениях микроциркуляции в коре мозга / К.П. Иванов, Н.Н. Мельникова // Морфология. – 2003.- Т. 124, № 6. – С. 61-65.

40. Иващенко, В.В. Острые тромбозы и эмболии бифуркации аорты и магистральных артерий конечностей у больных ревматизмом / В.В. Иващенко. – Донецк: Здоровье, 1992. – 120 с.

41. Иващенко, В.В. Синдром включения в хирургии острой эмбологенной непроходимости артерий конечностей / В.В. Иващенко // Вестник хирургии – 1983 – № 9. – С. 13-19.

42. Иоскевич, Н.Н. Антиоксидантная система крови у больных облитерирующим атеросклерозом при хирургическом лечении хронических ишемий нижних конечностей / Н.Н. Иоскевич // Оригинальные исследования. Журнал ГГМУ. – 2003. – № 4. – С. 40-44.

43. Искандарова, Л.Р. Молекулы адгезии и клеточно-цитокиновый комплекс в ремоделировании сосудов при артериальной гипертензии с метаболическими факторами риска / Л.Р. Искандарова, Э.Г. Муталова, Э.Р. Смакаева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 5 (73). – С. 14-20.

44. Казанчян, П.О. Пути профилактики кардиальных осложнений при резекциях аневризм брюшной аорты / П.О. Казанчян, В.А. Попов, В.М. Мизиков // Ангиология и сосудистая хирургия. – 1999 – Т. 5, № 2 – С. 63-78.

45. Калинин, Р.Е. Изучение возможных биохимических и морфологических маркеров феномена "no-reflow" в эксперименте / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, Р.В. Деев // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского. – 2018. – № 1. – С. 62-69. – doi: 10.24411/2308-1198-2018-00009.

46. Калинин, Р.Е. Лекарственная профилактика рестеноза после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников [и др.] // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 33-35.

47. Калинин, Р.Е. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, И.А. Сучков // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 3. – С. 348-352.

48. Капелько В.И., Горина М.С., Новикова Н.А. // Метаболизм миокарда. – М., 1983. – С. 45–49.

49. Капелько, В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца / В.И. Капелько // РМЖ. – 2003. – № 21. – С. 1185-1193.

50. Карташова, Е.А. Влияние Цитофлавина на молекулярные механизмы ремоделирования миокарда и сосудистой стенки у пациентов с систолической артериальной гипертензией / Е.А. Карташова, И.В. Сарвилина // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 11, № 5. – С. 40-46. – doi: 10.17116/kardio20181105140

51. Кетлинский, С.А. Цитокины: [монография] / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2008. – 549 с. – ISBN 978-5-93929-171-2.

52. Кирсанова, А.К. Механизмы нарушения функции эндотелия сосудов при септических состояниях / А.К. Кирсанова // Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 6. – С. 72-75.

53. Ковальчук, Л.В. Антигенные маркеры клеток иммунной системы человека. CD (Cluster Differentiation) система / Л.В. Ковальчук. – М.: РГМУМЗиСРРФ, 2005. – 82 с.

54. Колчинская, А.З. О классификации гипоксических состояний / А.З. Колчинская // Патофизиология и экспериментальная терапия. – 1981. – № 4. – С. 3-10.

55. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации / Р.Г. Оганов, И.Н. Денисов, В. Симаненков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 5-56.

56. Кондрашова, М.Н. Биохимические основы физиологического влияния янтарной кислоты и общая характеристика ее действия на организм / М.Н.

Кондрашова // Терапевтическое действие янтарной кислоты / Под ред. М.Н. Кондрашовой. – Пушино: НЦБИ АН СССР, 1976. – С. 8-30.

57. Кондрашова, М.Н. Накопление и использование янтарной кислоты в митохондриях / М.Н. Кондрашова // Митохондрии. – М.: Наука, 1972. – С. 151-170.

58. Кондрашова, М.Н. Активация сукцинатдегидрогеназы как основа «анаэробной» работы и устойчивости к гипоксии / М.Н. Кондрашова, Е.И. Маевский // Митохондриальные процессы во временной организации жизнедеятельности / Под ред. М.Н. Кондрашовой. – Пушино: НЦБИ АН СССР, 1978. – С. 6-12.

59. Кондрашова, М.Н. Градации метаболического состояния митохондрий и реактивность ткани / М.Н. Кондрашова // Митохондрии. – М.: Наука, 1971. – С. 25-40.

60. Кондрашова, М.Н. Реципрокная регуляция дыхания и структурного состояния митохондрий гормонально-субстратной системой / М.Н. Кондрашова // Митохондрии, клетки и активные формы кислорода / Под ред. М.Н. Кондрашовой. – Пушино: ОНТИ ПНЦ РАН, 2000. – С. 71-74.

61. Корнилов, В.А. Диагностика и лечение компрессионной травмы / В.А. Корнилов // Синдром длительного сдавления. – М.: Воениздат, 1989. – С. 153-157.

62. Корнилов, В.А. Хирургическая тактика и техника при повреждениях кровеносных магистралей применительно к этапному лечению раненых: диссертация ... д-ра мед. наук / В.А. Корнилов. – Л.: ВМА, 1971. – 154 с.

63. Корнилов, В.А. Об осложнениях при восстановительных операциях на сосудах в условиях острой ишемии / В.А. Корнилов // Труды Воен.-мед. акад. – 1968. – Т. 184. – С. 166-169.

64. Корнилов, В.А. Повреждения магистральных кровеносных сосудов. Клиника, диагностика, лечение: диссертация ... д-ра мед. наук / В.А. Корнилов. – Л.: ВМА, 1979. – 499 с.

65. Кохан, Е.П. Поясничная симпатэктомия в комплексном лечении облитерирующих заболеваний нижних конечностей / Е.П. Кохан, О.В. Пинчук // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 1997. – № 1. – С. 83-92.

66. Куликов, В.Ю. Перекисное окисление липидов и холодовой фактор / В.Ю. Куликов, А.В. Семенюк, Л.И. Колесникова; Отв. ред. В. П. Казначеев; АН СССР, Сиб. отд-ние, АМН СССР, Сиб. отд-ние, Ин-т клинич. и эксперим. медицины. – Новосибирск: Наука: Сиб. отд-ние, 1988. – 189 с. – ISBN 5-02-028679-6.

67. Ленинджер, А. Основы биохимии: пер. с англ. / А. Ленинджер; Под ред. В. А. Энгельгарта, Я. М. Варшавского. – М.: Мир, 1985. – Т. 2. – 368 с.

68. Литвицкий, П.Ф. Гипоксия / П.Ф. Литвицкий // *Вопросы современной педиатрии*. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 45-58. – doi: 10.15690/vsp.v15i1.1499.

69. Лукьянова, Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии / Л.Д. Лукьянова, – М: РАН, 2019. – 215 с. – ISBN 978-5-907036-45-1.

70. Магамедов, И.Д. Влияние маркеров оксидативного стресса и воспаления на продолжительность восстановительного периода при лечении острой ишемии нижних конечностей / И.Д. Магамедов, О.Б. Арискина, Л.П. Пивоварова [и др.] // III Неделя образования в Елизаветинской больнице: сборник тезисов многопрофильного Медицинского форума (11-17 ноября 2019 г., Санкт-Петербург). – М.: Издательство "Перо", 2019. – С. 16-17.

71. Магамедов, И.Д. Маркеры воспаления и оксидативного стресса при лечении острой ишемии нижних конечностей / И.Д. Магамедов, Л.П. Пивоварова, С.П. Нохрин [и др.] // *Российский иммунологический журнал*. – 2019. – Т. 13 (22), № 2. – С. 1054-1056.

72. Магамедов, И.Д. Маркеры воспаления и оксидативного стресса при острой ишемии нижних конечностей / И.Д. Магамедов, О.Б. Арискина, Л.П. Пивоварова [и др.] // *Харизма моей хирургии: материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 160-летию ГБКУЗ ЯО «Городская больница имени Н.А. Семашко»* / Под ред. А.Б. Ларичева. – Ярославль, 2018. – С. 441-444.

73. Магамедов, И.Д. Оксидативный стресс и воспаление при острой ишемии нижних конечностей / И.Д. Магамедов, Л.П. Пивоварова, С.П. Нохрин [и др.] // Материалы IV Российского конгресса лабораторной медицины (3-5 октября 2018 г.). – Москва, 2018. – С. 97.

74. Магамедов, И.Д. Особенности течения острой ишемии нижних конечностей у разных возрастных групп / И.Д. Магамедов, О.Б. Арискина, Л.П. Пивоваров [и др.]. – М: Изд. «У Никитских ворот», 2020. – С. 57.

75. Магамедов, И.Д. Развитие окислительного стресса при острой ишемии нижних конечностей у лиц пожилого и старческого возраста / И.Д. Магамедов, Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина [и др.] // Клиническая и экспериментальная медицина. – 2019. – № 4. – С. 23-31.

76. Магамедов, И.Д. Развитие системной воспалительной реакции как проявления реперфузионного синдрома нижних конечностей после реваскуляризации при острой ишемии нижних конечностей / И.Д. Магамедов, Л.П. Пивоварова, О.Б. Арискина [и др.] // Национальные проекты – приоритет развития здравоохранения регионов: материалы 54 межрегиональной научно-практической медицинской конференции (16-17 мая 2019 г.). – Ульяновск, 2019. – С. 531-532.

77. Маевский, Е.И. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления. Возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию / Е.И. Маевский // Биомедицинский журнал «Medline.ru». – 2000. – Т. 1, № 3. – С. 32-36.

78. Маевский, Е.И. Экспериментальное доказательство преимущественного образования и окисления янтарной кислоты при гипоксии / Е.И. Маевский, А.С. Розенфельд, Е.В. Гришина // Митохондрии, клетки и активные формы кислорода. – Пушкино, 2000. – С. 102-194.

79. Маршалов, Д.В. Реперфузионный синдром: понятие, определение, классификация / Д.В. Маршалов, А.П. Петренко, И.А. Глушач // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2008. – № 3. – С. 67-72.

80. Маянский, А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский. – Новосибирск: Наука, 1989. – 340 с. – ISBN 5-02-028718-0.

81. Маянский, А.Н. Современная эволюция идеи И.И. Мечникова о внутрисосудистом воспалении / А.Н. Маянский // Иммунология. – 1995. – № 4. – С. 8-15.

82. Межирова, Н.М. Патологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа / Н.М. Межирова, В.В. Данилова, С.С. Овчаренко // Медицина неотложных состояний. – 2011. – №1–2 (32–33). – С. 34-40.

83. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс при воспалении / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков // Успехи современной биологии. – 1997.– Т. 117, №2. – С. 155-169.

84. Метаболизм миокарда: материалы 1-го сов.-амер. симпозиума 4-6 ноября 1973 г., Понте-Ведра, Флорида. США / Под ред. акад., проф. Е. Чазова (СССР) и проф. Ю. Браунвальда (США). – М.: Медицина, 1975. – 432 с. – С. 178, 204, 212.

85. Метаболизм миокарда: Материалы 1-го советско-американского симпозиума. – М.: Медицина, 1975. – С. 178, 204, 212.

86. Мечников, И.И. Борьба со старческим перерождением / И.И. Мечников // Собрание сочинений / Под ред. Н.Н. Аничкова, Р.И. Белкина. – М.: АМН СССР, 1962. – Т. 15. – С. 346-350.

87. Мечников, И.И. Этюды о природе человека / И.И. Мечников; Акад. наук СССР. – М.: Изд-во Акад. наук СССР, 1961. – 290 с.

88. Михеева, Н.А. Определение содержания цитокинов и молекул адгезии у пациентов пожилого и старческого возраста с кальцинозом клапана аорты / Н.А. Михеева, Н.И. Гуляев, И.Б. Олексюк // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 1. – С. 107-112. – doi: 10.34922/AE.2020.33.1.014.

89. Молчанова, Л.В. Системный воспалительный ответ и молекулы адгезии / Л.В. Молчанова // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1, № 1. – С. 54-59.

90. Москалец, О.В. Особенности иммунореактивности у пожилых и аутоиммунитет / О.В. Москалец // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 2. – С. 246-255. – doi: 10.34922/AE.2020.33.2.005.

91. Мухамадеев, И.С. Оценка эффективности хирургического лечения критической ишемии конечности на фоне атеросклеротического поражения артерий / И.С. Мухамадеев, И.А. Березина, Л.П. Котельникова [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 66-74. – doi: 10.23648/UMBJ.2017.25.5247

92. Нарушения системы гемостаза и их фармакологическая коррекция / А.В. Амелин, Ю.Д. Игнатов, Н.Н. Петрищев, [и др.]; М-во здравоохранения Рос. Федерации. С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. акад. И.П. Павлова. Каф. патол. физиологии., Каф. фармакологии с курсом клин. фармакологии. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2000. – 78 с.

93. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Российский согласительный документ. – Москва, 2013. – 67 с.

94. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. Российский согласительный документ. – Москва, 2019. – 89 с.

95. Небылицин, Ю.С. Синдром ишемии-реперфузии нижних конечностей / Ю.С. Небылицин, С.С. Лазуко, Е.А. Кутько // Вестник ВГМУ. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 18-31. – doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.6.18>.

96. Нехаев, И.В. Иммунокорректирующая терапия сепсиса / И.В. Нехаев, С.П. Свиридова, О.Г. Мазурина // Инфекции в хирургии. – 2004. – Т. 2, № 3. – С. 2-6.

97. Новосельцев, В.Н. Ограниченность продолжительности жизни и ее моделирование / В.Н. Новосельцев, Д. Швитра, Ж.А. Новосельцева // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20, № 2. – С. 7-13.

98. Нохрин, С.П. Оптимизация диагностики и лечения критической ишемии нижних конечностей у больных с высоким хирургическим риском: автореферат

дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.44 / Нохрин Сергей Петрович; [Место защиты: С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова]. – Санкт-Петербург, 2007. – 48 с.

99. Окислительный стресс: прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова [и др.] ; Ин-т физиологии СО РАМН [и др.]. – М.: Слово, 2006. – 553 с. – ISBN 5-900228-55-X.

100. Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство: монография / Под ред. О.Г. Хурцилавы, Н.Н. Плужникова, Я.А. Накатиса. – СПб.: Издательство СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2012. – 340 с. – ISBN 978-5-89588-048-7.

101. Оксман, Т.М. Ишемический токсин / Т.М. Оксман, М.В. Далин, В.В. Кованов // Докл. АН СССР. – 1971. – Т. 199, № 4. – С. 980-983.

102. Орлов, С.М. Механизмы регуляции обмена кальция в клетке / С.М. Орлов // Биомембраны. – Саранск, 1984. – С. 26-34.

103. Острая ишемия органов и ранние постишемические расстройства: Тезисы докладов 2-го Всесоюзного симпозиума по острой ишемии. – Москва, 1978. – 495 с.

104. Патологическая физиология: Учебник для мед. ин-тов / А.Д. Адо, Г.В. Бурлаков, И.П. Гаранина [и др.]; под ред. А.Д. Адо, Л.М. Ишимовой. – Баку: Маариф, 1980. – 535 с.

105. Патология: Учебник для медицинских и фармацевтических вузов / Под ред. В.А. Черешнева и В.В. Давыдова. – М.: Изд-во, 2006. – 1050 с. – ISBN 5-7511-1389-6.

106. Патофизиология: учебник: в 2 т. / Под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – 4-е изд., перераб. и доп. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – 640 с.

107. Петрищев, Н.Н. Тромборезистентность сосудов / Н.Н. Петрищев. – СПб.: АНТ-М, 1994. – 130 с.

108. Покровский, А.В. Клиническая ангиология: Руководство / Под ред. А.В. Покровского. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. – Т. 1. – 808 с.

109. Полевщиков, А.В. Иммунитет, старение и работы В. М. Дильмана / А.В. Полевщиков, П.Г. Назаров // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 5. – С. 838-853. – doi: 10.34922/AE.2020.33.5.003.

110. Понасенко, А.В. Динамика концентраций молекул клеточной адгезии при формировании системного воспалительного ответа после оперативного лечения приобретенных пороков сердца / А.В. Понасенко, М.В. Хуторная, Л.В. Антонова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7-3. – С. 549-553.

111. Потапнев, М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами / М.П. Потапнев // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 237-243.

112. Родоман, Г.В. Сывороточный альбумин при синдроме системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности / Г.В. Родоман, Т.И. Шалаева, Т.В. Дынжинова // Инфекции в хирургии. – 2004. – Т. 2, № 3. – С. 12-16.

113. Рязанцева, Н.В. Окислительный стресс в модуляции апоптоза нейтрофилов в патогенезе острых воспалительных заболеваний / Н.В. Рязанцева, Т.В. Жаворонок, Е.А. Степовая [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 5. – С. 58-63.

114. Сабанеев, И.Ф. К вопросу о шве сосудов / И.Ф. Сабанеев // Русский хирургический архив. – 1895. – № 4. – С. 625-639.

115. Савельев, В.С. Острая непроходимость бифуркации аорты и магистральных артерий конечностей / В.С. Савельев, И.И. Затевахин, Н.В. Степанов. – М.: Медицина, 1987. – 304 с.

116. Савельев, В.С. Эмболии бифуркации аорты и магистральных артерий конечностей (клиника, диагностика, лечение) / В.С. Савельев, И.И. Затевахин. – М.: Медицина, 1970. – 167 с.

117. Савченко, А.А. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний / А.А. Савченко, И.В. Кудрявцев, А.Г. Борисов // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 327-340. – doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-327-340

118. Соколова, Ю.О. Воздействие Цитофлавина на локомоторный и психоэмоциональный статус при физиологическом и патологическом старении /

Ю.О. Соколова, Д.Л. Теплый, В.Н. Анисимов [и др.] // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 2. – С. 367-372. – doi: 10.34922/AE.2020.33.2.021.

119. Сорока, В.В. Основные механизмы острой тромбоэмбологической ишемии нижних конечностей / В.В. Сорока, С.П. Нохрин, И.Д. Магамедов [и др.] // Биомедицинский журнал Medline.ru (электронный журнал). – 2015. – Т. 16, № 105. – С. 1195-1221.

120. Стамблер, И.С. Илья Ильич Мечников – основатель науки о долголетию и один из основателей современной медицины: в честь 170-летия / И.С. Стамблер // Успехи геронтологии. – 2015. – Т. 28, № 2. – С. 207-217.

121. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека. Методические рекомендации // Медицинская иммунология. – 1999. – Т. 1, № 5. – С. 21-43.

122. Сторожаков, Г.И. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста / Г.И. Сторожаков, Г.С. Верещагина, Н.В. Малышева // Клиническая геронтология. – 2003. – № 1. – С. 23-28.

123. Титов, В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) / В.Н. Титов // Биохимия. – 2000. – № 4. – С. 3-10.

124. Чазов, Е.И. Тромбозы и эмболии в клинике внутренних болезней / Е.И. Чазов // Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Б.В. Петровского. – Москва, 1985. – Т. 25. – С. 299-301.

125. Черешнев, В.А. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 1-2. – С. 9-20. – doi: 10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20

126. Шиффман, Ф.Дж. Патофизиология крови / Ф.Дж. Шиффман. – М.: Издательство «БИНОМ», 2009. – 448 с.

127. Шляхто, Е.В. Осложнения инфаркта миокарда / Е.В. Шляхто // Неотложная кардиология: достижения и перспективы: Материалы Всероссийской научной конференции. – СПб., 1996. – С. 28-31.

128. Яриллин, А.А. Апоптоз и его место в иммунном процессе / А.А. Яриллин // Иммунология. – 1996. – № 6. – С. 10-20.
129. Abe, H. The roles of hypoxia signaling in the pathogenesis of cardiovascular diseases / H. Abe, H. Semba, N. Takeda // J. Atheroscler. Thromb. 2017. – Vol. 24. – P. 884-894. – doi: 10.5551/jat.RV17009.
130. Baue, A.E. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and systemic inflammatory response syndrome / A.E. Baue // Arch. Surg. – 1997. – Vol. 132, № 3. – P. 703-707.
131. Baxter, G.F. The neutrophil as a mediator of myocardial ischemia-reperfusion injury: Time to move on / G.F. Baxter // Basic Res Cardiol. – 2002. – Vol. 97. – P. 268-275.
132. Beard, J. Management of acute lower limb ischaemia / J. Beard, P. Gaines, J. Earnshaw // Vascular and Endovascular surgery. – 2009. – Vol. 8. – P. 129-146.
133. Beckman, J.S. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide / J.S. Beckman, T.W. Beckman, J. Chen [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1990. – Vol. 87, № 4. – P. 1620-1624.
134. Bergmeier, W. The role of platelet adhesion receptor GPIIb/IIIa far exceeds that of its main ligand, von Willebrand factor, in arterial thrombosis / W. Bergmeier, C.L. Piffath, T. Goerge // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2006. – Vol. 103 (45). – P. 16900-16905.
135. Berliner, J.A. Atherosclerosis – basic mechanisms: oxidation, inflammation, and genetics / J.A. Berliner, M. Navab, A.M. Fogelman [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 91. – P. 2488-2496.
136. Bone, R.C. Modulators of coagulation: a critical appraisal of their role in sepsis / R.C. Bone // Arch. Intern. Med. – 1992. – Vol. 152. – P. 1381-1389.
137. Bone, R.C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS / R.C. Bone // JAMA. – 1992. – Vol. 268. – P. 3452-3455.

138. Bone, R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation / R.C. Bone // *Critical Care Medicine*. – 1996. – Vol. 24. – P. 163-172.

139. Boros, P. New cellular and molecular immune pathways in ischemia/reperfusion injury / P. Boros, J.S. Bromberg // *Am J Transplant*. – 2006. – Vol. 6. – P. 652-658.

140. Brevetti, G. Inflammation in peripheral artery disease / G. Brevetti, G. Giugliano, L. Brevetti [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – P. 1862-1875.

141. Cadenas, E. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging / E. Cadenas, K.J. Davies // *Free Radic. Biol. Med*. – 2000. – Vol. 29 (3–4). – P. 222-230.

142. Cannizzo, E.S. Oxidative stress, inflamm-aging and immunosenescence / E.S. Cannizzo, C.C. Clement, R. Sahu [et al.] // *J. Proteomics*. – 2011. – Vol. 7, № 4. – P. 2313-2323.

143. Carden, D.L. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury / D.L. Carden, D.N. Granger // *J Pathol*. – 2000. – Vol. 190. – P. 255-266.

144. Carlson, K.M. Peripartum cardiomyopathy presenting as lower extremity arterial thromboembolism. A case report / K.M. Carlson, J.E. Browning, M.K. Eggleston [et al.] // *J. Reprod. Med*. – 2000. – Vol. 45, № 4. – P. 351-353.

145. Charlson, M.E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M.E. Charlson, P. Pompei, K.L. Ales [et al.] // *J Chron Dis*. – 1987. – Vol. 40 (5). – P. 373-383.

146. Carter, S.E. The role of prostaglandin and antioxidant availability in recovery from forearm ischemia–reperfusion injury in humans / S.E. Carter, A. Faulkner, M. Rakobowchuk // *Journal of Hypertension*. – 2014. – Vol. 32 (2). – P. 339-351. – doi: 10.1097/HJH.0000000000000033.

147. Choi, K. Oxidative stress-induced necrotic cell death via mitochondria-dependent burst of reactive oxygen species / K. Choi, J. Kim, G.W. Kim [et al.] // *Curr. Neurovasc. Res*. – 2009. – Vol. 6 (4). – P. 213-222.

148. Cicala, C. Linkage between inflammation and coagulation: an update on the molecular basis of the crosstalk / C. Cicala, G. Cirino // *Life Sci.* – 1998. – Vol. 62, № 20. – P. 1817-1824.

149. Colman, R.W. The role of plasma proteases in septic shock / R.W. Colman // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 320, № 18. – P. 1207-1209.

150. Cowan, J.C. The effects of various fatty acids on action potential shortening during sequential periods of ischaemia and reperfusion / J.C. Cowan, E.M.V. Williams // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* – 1980. – Vol. 12, № 4. – P. 347-369.

151. Crompton, M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death / M. Crompton // *Biochem. J.* – 1999. – Vol. 341 (2). – P. 233-249.

152. Cronenwett, J.L. Rutherford's vascular surgery / J.L. Cronenwett, K.W. Johnston. – Elsevier Health Sciences, 2014.

153. Davies, B. Acute leg ischaemia in Gloucestershire / B. Davies, B.D. Braithwaite, P.A. Birch [et al.] // *Br J Surg.* – 1997. – Vol. 846. – P. 504-508.

154. Davies, K.J. The broad spectrum of responses to oxidants in proliferating cells: a new paradigm for oxidative stress / K.J. Davies // *IUBMB Life.* – 1999. – Vol. 48 (1). – P. 41-47.

155. Del Maestro, R.F. An approach to free radicals in medicine and biology / R.F. Del Maestro // *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum.* – 1980. – Vol. 492. – P. 153-168.

156. Dewittea, K. Role of oxidative stress, angiogenesis and chemo-attractant cytokines in the pathogenesis of ischaemic protection induced by remote ischaemic conditioning: Study of a human model of ischaemia-reperfusion induced vascular injury / K. Dewittea, M. Claeys, E. Van Craenenbroeck [et al.] // *Pathophysiology.* – 2019. – Vol. 26, № 1. – P. 53-59.

157. Di Lisa, F. Mitochondria and cardioprotection / F. Di Lisa, M. Canton, R. Menabò [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2007. – Vol. 12. – P. 249-260.

158. Dillon, P.K. Vasoconstrictor effects of platelet-activating factor in the hamster cheek pouch microcirculation: Dose-related relations and pathways of action / P.K. Dillon, A.B. Ritter, W.N. Duran // *Circ Res.* – 1998. – Vol. 62. – P. 722.
159. Dormandy, J. Acute limb ischemia / J. Dormandy, L. Heeck, S. Vig // *Semin. Vasc. Surg.* – 1999. – Vol. 12, № 2. – P. 148-153.
160. Duran, W.N. Acute microcirculatory effects of platelet-activating factor / W.N. Duran, P.K. Dillon // *J Lipid Mediat.* – 1990. – Vol. 2. – P. 215.
161. Duran, W.N. Platelet-activating factor modulates leukocyte adhesion to endothelium in ischemia-reperfusion injury / W.N. Duran, V.J. Milazzo, F. Sabido [et al.] // *Microvasc Res.* – 1996. – Vol. 51. – P. 108-115.
162. Ebisawa, S. Impact of endovascular therapy on oxidative stress in patients with peripheral artery disease / S. Ebisawa, Y. Kashima, Y. Miyashita [et al.] // *Circ. J.* – 2014. – Vol. 78. – P. 1445-1450.
163. Eltzschig, H.K. Hypoxia and inflammation / H.K. Eltzschig, P. Carmeliet // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 656-665. – doi: 10.1056/NEJMra0910283.
164. Flohe, L. Redox regulation of NF-kappa B activation / L. Flohe, R. Brigelius-Flohe, C. Salion [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 1997. – Vol. 22 (6). – P. 1115-1126.
165. Fogarty, T.J. A method for extraction of arterial emboli and thrombi / T.J. Fogarty, J.J. Cranleey [et al.] // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1963. – Vol. 116. – P. 241.
166. Ford, D.A. Lipid oxidation by hypochlorous acid: Chlorinated lipids in atherosclerosis and myocardial ischemia / D.A. Ford // *Clin Lipidol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 835-852.
167. Frangogiannis, N.G. Inflammation in cardiac injury, repair and regeneration / N.G. Frangogiannis // *Curr Opin Cardiol.* – 2015. – Vol. 30. – P. 240-245.
168. Gardner, A.W. Endothelial cell inflammation and antioxidant capacity are associated with exercise performance and microcirculation in patients with symptomatic peripheral artery disease / A.W. Gardner, D.E. Parker, P.S. Montgomery [et al.] // *Angiology.* – 2015. – Vol. 66. – P. 867-874.

169. Gardner, A.W. Gender and racial differences in endothelial oxidative stress and inflammation in patients with symptomatic peripheral artery disease / A.W. Gardner, D.E. Parker, P.S. Montgomery [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2015. – Vol. 61 (5). – P. 1249-1257.

170. Giampietri, C. Necroptosis: molecular signalling and translational implications / C. Giampietri, D. Starace, S. Petrunaro [et al.] // *International journal of cell biology*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 490275. – doi: 10.1155/2014/490275.

171. Gosselin, R.C. Protein C levels in critically ill ICU patients: differences seen between patients with and without sepsis / R.C. Gosselin, D.M. Roach, J.H. King [et al.] // *J. of Thromb. Haemostasis*. – 2003. – Vol. 1 (1). – P. 27-34.

172. Goto, M. Inflammation (inflammation + aging): A driving force for human aging based on an evolutionarily antagonistic pleiotropy theory? / M. Goto // *Biosci. Trends*. – 2008. – Vol. 2, № 6. – P. 218-230.

173. Grace, P.A. Ischaemia-reperfusion injury / P.A. Grace // *Brit. J. Surg.* – 1993. – Vol. 81. – P. 637-647.

174. Granger, D.N. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury / D.N. Granger // *Am J Physiol*. – 1988. – Vol. 255. – P. H1269-H1275.

175. Grover, G.J. Excessive ATP hydrolysis in ischemic myocardium by mitochondrial F₁F₀-ATPase: Effect of selective pharmacological inhibition of mitochondrial ATPase hydrolase activity / G.J. Grover, K.S. Atwal, P.G. Sleph [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2004. – Vol. 287. – P. H1747-H1755.

176. Gute, D.C. Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle / D.C. Gute, T. Ishida, K. Yarimizu [et al.] // *Mol Cell Biochem*. – 1998. – Vol. 179. – P. 169-187.

177. Halliwell, B. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease / B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge // *Biochem J*. – 1984. – Vol. 219 (1). – P. 1.

178. Heitzer, Th. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease / Th. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2673-2678.

179. Hess, M.L. Assessment of hypothermic, cardioplegic protection of the global ischemic canine myocardium / M.L. Hess, S.M. Krause, L.J. Greenfield // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1980. – Vol. 80, № 2. – P. 293-301.

180. Hess, M.L. Proton and free oxygen radical interaction with the calcium transport system of cardiac sarcoplasmic reticulum / M.L. Hess, E. Okabe, H.A. Kontos // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 1981. – Vol. 13, № 8. – P. 767-772.

181. Hirche, N. Measurements of Myocardial Extracellular Na^+ K^+ Ca^{2+} , and H^+ Using Ion-Selective Electrodes During Ischemia / N. Hirche, R. Bissig, R. Freidrich [et al.] // *Progr. Enzyme and ion-selective electrodes*. – Berlin, 1981. – P. 164-170.

182. Holmberg, A. Hemorheologic variables in critical limb ischemia before and after infrainguinal reconstruction / A. Holmberg, B. Sandhagen, D. Bergqvist // *J Vase Surg*. – 2000. – Vol. 31. – P. 691-695.

183. Hristova, M. Oxidative stress and cardiovascular diseases / M. Hristova, M. Penev // *Vasc. Pharmacol*. – 2012. – Vol. 12 (3). – P. 296-303.

184. Haimovici, H. Muscular, renal and metabolic complications of acute arterial occlusions; mionephropathicmetabolic syndrome / H. Haimivici // *Surgery*. – 1979. – Vol. 85. – P. 461-468.

185. International Society for Heart Research (European section): Meeting, 9th, Abstracts // *J. Molec. Cell. Cardiol*. – 1988. – Vol. 20 (5). – 89 p.

186. Jarasch, E.D. Localization of xanthine oxidase in mammary-gland epithelium and capillary endothelium / E.D. Jarasch, C. Grund, G. Bruder [et al.] // *Cell*. – 1981. – Vol. 25, № 1. – P. 67-82.

187. Jennings, R.B. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog / R.B. Jennings, H.M. Sommers, G.A. Smyth [et al.] // *Arch Pathol*. – 1960. – Vol. 70. – P. 68-78.

188. Kawai, T. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors / T. Kawai, S. Akira // *Nat. Immunol*. – 2010. – Vol. 11 (5). – P. 373-384.

189. Keaney, J.F. Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor action / J.F. Keaney, J.A. Vita // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 1995. – Vol. 38. – P. 129-154.
190. Khatami, M. Inflammation, aging and cancer: friend or foe? / M. Khatami // *Inflammation, chronic diseases and cancer – cell and molecular biology, immunology and clinical bases* / Ed. M. Khatami. – InTech, 2012.
191. Kim, P.K. Inflammatory responses and mediators / P.K. Kim, C.S. Deutschman // *Surg. Clin. North. Am.* – 2000. – Vol. 80, № 3. – P. 885-894.
192. Kroemer, G. The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis / G. Kroemer, B. Dallaporta, M. Resche-Rigon // *Annu. Rev. Physiol.* – 1998. – Vol. 60. – P. 619-642.
193. Krysko, D.V. Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation / D.V. Krysko, P. Agostinis, O. Krysko // *Trends in Immunology.* – 2011. – Vol. 32 (4). – P. 157-163. – doi: 10.1016/j.it.2011.01.005.
194. Kumar, H. Pathogen recognition by the innate immune system / H. Kumar, T. Kawai, S. Akira // *Int. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 30 (1). – P. 16-34.
195. Kumar, H. Toll-like receptors and innate immunity / H. Kumar, S. Kawai, S. Akira // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2009. – Vol. 388 (4). – P. 621-625.
196. Lee, H.C. Mitochondrial role in life and death of the cell / H.C. Lee, Y.H. Wei // *J. Biomed. Sci.* – 2000. – Vol. 7 (1). – P. 2-15.
197. Lefer, D.J. Do neutrophils contribute to myocardial reperfusion injury? / D.J. Lefer // *Basic Res Cardiol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 263-267.
198. Leung, A.W. Recent progress in elucidating the molecular mechanism of the mitochondrial permeability transition pore / A.W. Leung, A.P. Halestrap // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008. – Vol. 1777 (7-8). – P. 946-952.
199. Li, J.Y. GdCl₃ abates hepatic ischemia-reperfusion injury by inhibiting apoptosis in rats / J.Y. Li, X. Gu, W.H. Zhang [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2009. – Vol. 8. – P. 518-523.

200. Liang, X. Hypoxia Enhances Endothelial Intercellular Adhesion Molecule 1 Protein Level Through Upregulation of Arginase Type II and Mitochondrial Oxidative Stress / X. Liang, P. Arullampalam, Z. Yang [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1003.

201. Linkermann, A. Necroptosis / A. Linkermann, D.R. Green // *The New England journal of medicine*. – 2014. – Vol. 370 (5). – P. 455-465. – doi: 10.1056/NEJMra1310050.

202. Lorant, D.E. Coexpression of GMP – 140 and PAF by endothelium stimulated by histamine or thrombin: A juxtacrine system for adhesion and activation of neutrophils / D.E. Lorant, K.P. Patel [et al.] // *J Cell Biol*. – 1991. – Vol. 115. – P. 223.

203. Mangge, H. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease / H. Mangge, K. Becker, D. Fuchs [et al.] // *World J Cardiol*. – 2014. – Vol. 6 (6). – P. 462-477.

204. Margaron, M.P. Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients / M.P. Margaron, N.C. Soni // *J. Appl. Physiol*. – 2002. – Vol. 92, № 5. – P. 2139-2145

205. Markewitz, A. Alterations of cell – mediated immunity following cardiac operations: clinical implications and open questions / A. Markewitz, W. Lante, A. Franke [et al.] // *Shock*. – 2001. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. 10-15.

206. Martin, L.J. The mitochondrial permeability transition pore regulates nitric oxide-mediated apoptosis of neurons induced by target deprivation / L.J. Martin, N.A. Adams, Y. Pan [et al.] // *J. Neurosci*. – 2011. – Vol. 31 (1). – P. 359-370.

207. Matsuzawa, A. Stress-responsive protein kinases in redox-regulated apoptosis signaling / A. Matsuzawa, H. Ichijo // *Antioxid. Redox Sinal*. – 2005. – Vol. 7 (3–4). – P. 472-481.

208. Matzinger, P. Tolerance, Danger, and the Extended Family / P. Matzinger // *Annual Review of Immunology*. – 1994. – Vol. 12. – P. 991-1045. – doi: 10.1146/annurev.iy.12.040194.005015.

209. Mayhang, W.G. Role of nitric oxide in leukotriene C4-induced increases in microvascular transport / W.G. Mayhang // *Am J Physiol.* – 1993. – Vol. 265. – P. H409-H414.

210. McEver, R.P. GMP-140, a platelet granule membrane protein, is also synthesized by vascular endothelial cells and is localized in Weibel-Palade bodies / R.P. McEver, J.H. Bechstead [et al.] // *J Clin Invest.* – 1989. – Vol. 84. – P. 92-99.

211. Menger, M.D. Buflomedil hydrochloride attenuates tourniquet – induced microvascular reperfusion injury in striated muscle / M.D. Menger, D. Steiner, S. Pelikan [et al.] // *International Journal of Microcirculation.* – 1994. – Vol. 14, № 5. – P. 296-302.

212. Menger, M.D. Role of oxygen radicals in the microcirculatory manifestations of postischemic injury / M.D. Menger, H.A. Lehr, K. Messmer // *Klin. Wochenschr.* – 1991. – Vol. 69, № 15. – P. 1050-1055.

213. Milazzo, V.J. Time course of leukocyte adhesion to endothelium in ischemia-reperfusion / V.J. Milazzo, R.J. Ferrante, F. Sabido [et al.] // *J. Surg. Res.* – 1996. – Vol 61 (1). – P. 139-142. – doi: 10.1006/jsre.1996.0094.

214. un restrecissement mitral pur. Arteriotomie / E. Mosny, J. Dumont // *Guerison. Bull Acad Med (Paris).* – 1911. – Vol. 66. – P. 358.

215. Mullane, K.M. Role of leukocytes in acute myocardial infarction in anesthetized dogs: relationship to myocardial salvage by anti-inflammatory drugs / K.M. Mullane, N. Read, J.A. Salmer [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* – 1984. – Vol. 228, № 2. – P. 510-522.

216. Murphy, E. Ion transport and energetics during cell death and protection / E. Murphy, C. Steenbergen // *Physiology (Bethesda).* – 2008. – Vol. 23. – P. 115-123.

217. Murray, D.W.G. Heparin in thrombosis and embolism / D.W.G. Murray // *Br J Surg.* – 1940. – Vol. 27. – P. 567.

218. Nohl, H. A novel superoxide radical generator in heart mitochondria / H. Nohl // *FEBS letters.* – 1987. – Vol. 214, № 2. – P. 269-273.

219. Nourshargh, S. Breaching multiple barriers: Leukocyte motility through venular walls and the interstitium / S. Nourshargh, P.L. Hordijk, M. Sixt // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 366-378.

220. Nourshargh, S. Leukocyte migration into inflamed tissues / S. Nourshargh, R. Alon // *Immunity.* – 2014. – Vol. 41. – P. 694-707.

221. Nourshargh, S. Reverse migration of neutrophils: Where, when how, and why? / S. Nourshargh, S.A. Renshaw, B.A. Imhof // *Trends Immunol.* – 2016. – Vol. 37. – P. 273-286.

222. Paul, J. Calcium entry blockade prevents leakage of macromolecules induced by ischemia-reperfusion in skeletal muscle / J. Paul, A.Y. Bekker, W.N. Duran // *Circ Res.* – 1990. – Vol. 66. – P. 1636.

223. Pepys, M.B. C-reactive protein: a critical update / M.B. Pepys, G.M. Hirschfield // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111. – P. 1805-1812.

224. Rieger, H. *Klinische Angiologie Ausgewählte Kapitel* / H. Rieger, W. Schoop. – Springer, 1999. – 391 p.

225. Romson, J.L. Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog / J.L. Romson, B.G. Hook, S. Kunkel [et al.] // *Circulation.* – 1983. – Vol. 67, № 5. – P. 1016-1023.

226. Ross, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease / R. Ross // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 115-126.

227. Rubartelli, A. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox / A. Rubartelli, M.T. Lotze // *Trends Immunol.* – 2007. – Vol. 28 (10). – P. 429-436. – doi: 10.1016/j.it.2007.08.004.

228. Rutherford, R.B. Recommended standarts for reports dealing with lower extremity ischemia Revised version / R.B. Rutherford, J.D. Baker, C. Ernst [et al.] // *J VascSurg.* – 1997. – Vol. 26. – P. 516-538.

229. Rutherford`s *Vascular Surgery and Endovascular Therapy.* – 9th Edition, 2018. – 2832 p.

230. Scheibner, K.A. Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2 / K.A. Scheibner, M.A. Lutz, S. Boodoo // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177 (2). – P. 1272-1281. – doi: 10.4049/jimmunol.177.2.1272.

231. Shi, Y. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells / Y. Shi, J.E. Evans, K.L. Rock // *Nature.* – 2003. – Vol. 425 (6957). – P. 516-521. – doi: 10.1038/nature01991.

232. Smith, J.K. Free radical defense mechanisms and neutrophil infiltration in postischemic skeletal muscle / J.K. Smith, G.B. Grisham, D.N. Granger [et al.] // *Am J Physiol.* -1989. – Vol. 256. – P. 789-793.

233. Sohal, R.S. Oxidative stress, caloric restriction, and aging / R.S. Sohal, R. Weindruch // *Science.* – 1996. – Vol. 273. – P. 59-63.

234. Song, Y.S. Oxidative stress transiently decreases the IKK complex (IKK α , β and γ), an upstream component of NF- κ B signaling, after transient focal cerebral ischemia in mice / Y.S. Song, Y.-S. Lee, P.H. Chan // *J. Cerebr. Blood Metab.* – 2005. – Vol. 25 (10). – P. 1301-1311.

235. Sun, Y. Redox regulation of transcriptional activators / Y. Sun, L.W. Oberley // *Free Radic. Biol. Med.* – 1996. – Vol. 21 (3). – P. 335-338.

236. Suval, W.D. Assessment of ischemia reperfusion injury in skeletal muscle by macromolecular clearance / W.D. Suval, R.W. Hobson II, M.P. Borić [et al.] // *J Surg Res.* – Vol. 1987. – Vol. 42. – P. 550-559.

237. Suval, W.D. Microvascular transport and endothelial cell alternations precede skeletal muscle damage in ischemia-reperfusion injury / W.D. Suval, W.N. Duran, M.P. Borić [et al.] // *Am J Surg.* – 1987. – Vol. 154. – P. 211-218.

238. Taddei, S. Mechanisms of endothelial dysfunction: clinical significance and preventive non-pharmacological therapeutic strategies / S. Taddei, L. Ghiadoni, A. Virdis [et al.] // *Curr. Pharm. Des.* – 2003. – Vol. 9. – P. 2385-2402.

239. Tasoglu, I. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of amputation after embolectomy for acute limb ischemia / I. Tasoglu, O.F. CiCek, G. Lafci [et al.] // *Ann. Vasc. Surg.* – 2014. – Vol. 28 (3). – P. 606-613. – doi: 10.1016/j.avsg.2012.009.

240. Vieira, H.L. The adenine nucleotide translocator: a target of nitric oxide, peroxynitrite and 4-hydroxynonenal / H.L. Vieira, A.S. Belzacq, D. Haouzi [et al.] // *Oncogene*. – 2001. – Vol. 20 (32). – P. 4305-4316.
241. Voisin, M.B. Neutrophil transmigration: Emergence of an adhesive cascade within venular walls / M.B. Voisin, S. Nourshargh // *J Innate Immun*. – 2013. – Vol. 5. – P. 336-347.
242. Weismann, A. Über die Dauer des Lebens / A. Weismann. – Jena: G. Fischer, 1882.
243. Weismann, A. Über Leben und Tod / A. Weismann. – Jena: G. Fischer, 1884.
244. Wochna, A. A possible role of oxidative stress in the switch mechanism of the cell death mode from apoptosis to necrosis: studies on CHO cells / A. Wochna, E. Niemczyk, C. Kurono [et al.] // *Mitochondrion*. – 2007. – Vol. 7 (1–2). – P. 119-124.
245. Yasuhara, H. A new model for studying ischemia-reperfusion injury in the hamster cheek pouch / H. Yasuhara, R.W. Hobson II, P.K. Dillon [et al.] // *Am J Physiol*. – 1991. – Vol. 261. – P. H1626-1629.
246. Zimmerman, G.A. Endothelial cell-association platelet-activating factor: a novel mechanism for signaling intercellular adhesion / G.A. Zimmerman, T.M. McIntyre, M. Mehra [et al.] // *J Cell Biol*. – 1990. – Vol. 110. – P. 529.
247. Zuidema, M.Y. Intravital microscopic methods to evaluate anti-inflammatory effects and signaling mechanisms evoked by hydrogen sulfide / M.Y. Zuidema, R.J. Korthuis // *Methods Enzymol*. – 2015. – Vol. 555. – P. 93-125.