



**РЕПЕРФУЗИОННО-РЕОКСИГЕНАЦИОННЫЙ СИНДРОМ
КАК ПРОБЛЕМА РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ АРТЕРИЙ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

УЗ «Брестская областная больница»¹,

УО «Гродненский государственный медицинский университет»²,

Республика Беларусь

Цель. Провести анализ литературных источников, посвященных проблеме реперфузионно-реоксигенационного синдрома после реваскуляризации нижних конечностей.

Материал и методы. Проанализированы источники отечественной и зарубежной литературы, касающиеся этапов изучения проблемы, патогенеза, клинических проявлений реперфузионно-реоксигенационного синдрома, методов его прогнозирования, профилактики и коррекции, за последние 20 лет.

Результаты. Неуклонный рост заболеваемости атеросклерозом, увеличение числа реваскуляризаций нижних конечностей определяют увеличение частоты реперфузионных повреждений, которые значительно снижают эффективность хирургических вмешательств, препятствуют восстановлению функции, а зачастую и сохранности конечности. Постреперфузионные поражения «отдаленных» от нижней конечности органов и систем приводят к заметному снижению качества жизни и росту летальности. Обобщение данных об исследованиях различных звеньев патогенеза ишемии-реперфузии и методах ее коррекции свидетельствует об их фрагментарности. Недостаточно исследована взаимосвязь между выраженностью реперфузионных повреждений и исходной степенью ишемии конечности.

Заключение. Необходимость улучшения результатов хирургического лечения хронической ишемии нижних конечностей требует системных исследований взаимной увязки нарушений прооксидантно-антиоксидантного равновесия, кислородтранспортной функции, электролитного и энергетического балансов от степени ишемии, что позволит выработать критерии степени тяжести реперфузионно-реоксигенационного синдрома, алгоритмы его прогнозирования, диагностики и коррекции. Существует насущная потребность в создании практически значимой классификации ишемии-реперфузии, определении лабораторных критериев степени ее выраженности и выработке схем ее медикаментозной профилактики и лечения.

Ключевые слова: реперфузионно-реоксигенационный синдром, реваскуляризация, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, атеросклероз, прооксидантно-антиоксидантное равновесие, кислородтранспортная функция крови

Objective. To perform the analysis of literature sources dedicated to the problem of reperfusion (reoxygenation) injury after revascularization of the lower limbs.

Methods. The native and foreign literature data have been analyzed concerning the investigation stages of the problem, pathogenesis, clinical manifestations of reperfusion (reoxygenation) injury and methods of its prediction, prevention and correction for recent 20 years.

Results. The steady increase in atherosclerosis incidence, quantitative rise of lower limbs revascularization determines an increase in the frequency of reperfusion injury, significantly reducing the effectiveness of surgical interventions, impeding the restoration of function and, often, and preservation of the limb. Post-reperfusion injuries of the organs and systems remote from the lower limbs result in an evident life quality decline and lethality increase. The generalization of data on the studies of various links in the pathogenesis of ischemia-reperfusion and the methods of its correction indicate their fragmentation. The relationship between the severity of reperfusion injuries and the initial degree of the limb ischemia has not been adequately investigated.

Conclusions. Necessity in improvement of the surgical treatment results of chronic lower limb ischemia requires systemic researches on the correlation of disturbances of prooxidant-antioxidant balance, oxygen transport function, electrolyte and energy balance, depending on the degree of ischemia. This will allow developing the criteria for the severity of reperfusion (reoxygenation) injury, algorithms of its prediction, diagnosis, and correction. There is an urgent need to create a practically meaningful classification of ischemia-reperfusion, to determine the laboratory criteria for the degree of its severity, and to develop schemes for its medicinal prevention and treatment.

Keywords: reperfusion injury, revascularization, peripheral artery disease, atherosclerosis, prooxidant-antioxidant balance, oxygen transport function

Novosti Khirurgii. 2017 Nov-Dec; Vol 25 (6): 632-642
Reperfusion (Reoxygenation) Injury as a Problem of the Artery Reconstructive
Surgery in Atherosclerotic Genesis Chronic Ischemia of the Lower Limbs
V.N. Zasimovich, N.N. Ioskevich

Введение

Окклюзионно-стенотические поражения артерий нижних конечностей составляют более 20% всех проявлений патологии системы кровообращения, поражая 2-3% населения [1]. Частота их распространенности увеличивается до 12% у лиц старших возрастных групп [2]. Несмотря на применение новейших лекарственных препаратов, внедрение новых методов и материалов для сосудистых реконструкций, через 10 лет после проявления первых симптомов облитерирующего атеросклероза 50% пациентов переносят ампутацию нижней конечности [3, 4, 5]. В связи с этим, решающим этапом комплексного лечения хронической артериальной недостаточности нижних конечностей (ХАННК) является осуществление реконструктивного вмешательства [6]. Однако даже технически удачно выполненная операция не гарантирует восстановления периферического кровотока и сохранения перенесшей ишемию конечности [7]. Проведенные в последние десятилетия исследования хирургов, патоморфологов, биохимиков, физиологов приводят к выводу, что восстановление кровообращения в длительно ишемизированной нижней конечности сопровождается развитием сложного комплекса взаимосвязанных биохимических, физиологических и морфологических реакций [8, 9, 10, 11]. Эти процессы приводят к парадоксальному, на первый взгляд, постишемическому ухудшению перфузии тканей, прежде всего мышц, с последующим их реперфузионным повреждением [12, 13, 14, 15].

В литературе нет единодушия в названии описываемого патологического состояния. В различных источниках эта патология трактуется как «синдром включения», «постишемический синдром», «синдром реваскуляризации», «постишемический эндотоксикоз», «синдром ишемии и реперфузии конечности» [6, 8, 11, 16, 17]. Желание определить синдром на основе одного, хотя и очень важного патогенетического звена («миоренальный синдром», «травматическая анурия» и пр.) не привело к успеху. Вне зависимости от этиологического фактора, патогенетическая основа данной патологии состоит в ишемическом и реперфузионном повреждении, поэтому и трактовка понятий должна быть единой [18].

В настоящее время большинство исследователей этой проблемы считают целесообразным

употреблять термин «реперфузионный синдром» [8, 9, 12, 16]. Для лучшего понимания механизмов развития, поисков способов лечения и профилактики в 2003 г. был предложен термин «реперфузионно-реоксигенационный синдром» (PPC), «синдром постишемической реперфузии-реоксигенации» [19].

Данные литературы свидетельствуют, что к пониманию самого факта существования PPC врачи пришли на основании результатов длительных клинических наблюдений и экспериментальных исследований, связанных с различной степенью нарушения кровоснабжения тех или иных органов [20, 21, 22, 23].

Материал и методы

Проанализированы источники отечественной и зарубежной литературы, касающиеся этапов изучения проблемы, этиопатогенеза, клинических проявлений PPC нижних конечностей, методов его прогнозирования, профилактики и коррекции, за последние 20 лет. Поиск необходимых источников проводился в информационных базах Scopus, Springer, Ebsco Discovery Service по ключевым словам: ишемия-реперфузия, реваскуляризация, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей.

Этапы изучения проблемы

В 1881 г. R.Von Volkmann описал ишемическую контрактуру после перелома. Это было первое упоминание об осложнении, связанном с ишемией мышц [18]. В 1885 г. Ф. Сабанев, основываясь на многочисленных данных о высокой летальности после включения в кровоток ишемизированных нижних конечностей при эмболии, предложил после эмболэктомии из бедренной артерии проводить промывание сосудистого русла нижней конечности физиологическим раствором через бедренную вену. По мнению автора, подобная манипуляция предупреждала поступление в организм токсичных продуктов из ишемизированных тканей [16]. В 1923 г. W.V. Cannon предпринял попытку систематизации реакции ишемизированной ткани на реперфузию в работе о связи шока и токсических факторов. В 1935 г. R. Tennant и С. Wiggers впервые применили термин «реперфузия», связав нарушение сердечного ритма с восстановлением кровотока в коронарных

артериях в эксперименте [19].

Е. G. L. Wywaters (1944), анализируя последствия включения в кровоток длительно сдавленных конечностей у пациентов, пострадавших во время бомбардировок Лондона в годы Второй мировой войны, отмечал, что коричневый пигмент, который появлялся в моче пациентов, впоследствии умерших от почечной недостаточности, был миоглобином [18].

О возникновении «вторичного токсического шока» вследствие попадания в общий артериальный кровоток токсических веществ из ишемизированных тканей после восстановления кровообращения писал в 1954 г. В.Л. Хенкин. Развитие декомпенсированного метаболического ацидоза и гиперкалиемии после эмболэктомии из подвздошной артерии, что вызвало нарушение сердечной деятельности и остановку сердца, в 1965 г. описали J. Stewart et al. Случай смерти пациента на 24-е сутки после восстановления кровотока по подколенной артерии при мышечной контрактуре в 1969 г. привел В.А. Корнилов. При аутопсии у умершего были выявлены дистрофические изменения почек и двусторонняя сливная пневмония [18].

В 1970 г. Н. Haimovich опубликовал 4 наблюдения пациентов с острой артериальной непроходимостью нижних конечностей, у которых была зафиксирована мышечная контрактура до восстановления кровообращения [20]. После ревазуляризации конечностей у них развились метаболический ацидоз, гиперкалиемия, миоглобинурия, острая почечная недостаточность (ОПН), гиперазотемия. В раннем послеоперационном периоде умерло 2 пациента. На аутопсии у них был выявлен тубулярный некроз почек.

Развитие подобных осложнений отмечали и трансплантологи у пациентов после реплантации крупных сегментов конечностей. Так, В.В. Кованов и В.А. Буков в 1975 г. на основании исследования реплантированных конечностей впервые отметили, что в ишемизированных тканях после восстановления кровообращения длительное время сохраняются условия для образования токсичных продуктов [8].

Дальнейшие исследования механизмов развития РРС позволили выделить его составные компоненты.

Так, при изучении мозгового кровообращения был описан феномен «no-reflow» как отсутствие капиллярной перфузии после глобальной мозговой ишемии [21]. В 1992 г. М. Menger et al. ввели в клиническую практику понятие о «reflow-paradox» [19]. Т. F. Lindsay назвал повреждение, возникающее при ишемии и

реперфузии, «двойным хитом» [18].

По обобщенным литературным данным можно заключить, что основой для современных исследователей РРС стали работы М. В. Биленко (1989) и F. W. Blaisdell (1999), которые подробно рассмотрели изменения, происходящие в ишемизированных мышцах при артериальной недостаточности, и их взаимосвязь с развитием осложнений, возникающих после восстановления кровообращения [10, 20].

Интерес к проблеме РРС повсеместно продолжает расти. Однако если первые научные исследования были связаны с изучением РРС при остром нарушении артериального кровоснабжения, то в настоящее время наметилась тенденция к его изучению при разрешении хронической ишемии [22].

РРС изучается после восстановления кровоснабжения миокарда, конечностей, внутренних органов, головного мозга [23, 24, 25, 26, 27, 28].

Терминология

Обобщая данные литературных источников, можно заключить, что РРС нижних конечностей — это сложная многокомпонентная реакция ишемически измененных тканей, прежде всего мышечной, на восстановление кровообращения, основными проявлениями которой являются нарушение проходимости микроциркуляторного русла на уровне посткапилляров и собирающих венул вследствие накопления в них нейтрофильных лейкоцитов, последующие лейкоцитарная адгезия к эндотелию, нарушение его морфофункционального состояния, повышение проницаемости сосудистой стенки, отек и нейтрофильная инфильтрация тканей.

Указанные процессы индуцируют тканевые повреждения путем снижения тканевого рН, потери макроэргических фосфатов, дефицита кислородного снабжения и активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) [25, 29, 30]. Таким образом, РРС представляет собой взаимосвязь двух патофизиологических механизмов — феномена «no-reflow» и reflow-ассоциированных повреждений, получивших название «reflow-paradox» [31].

Феномен no-reflow (невосстановленного кровотока, капиллярной окклюзии, капиллярного дефекта перфузии и т.д.) состоит в сохранении ишемии, невзирая на восстановление магистрального притока крови, вследствие потери способности капилляров скелетных мышц адекватно осуществлять микроциркуляцию в реперфузионном периоде из-за стенозов или окклюзий посткапилляров и собирающих венул

нейтрофильными лейкоцитами [32, 33].

Reflow-paradox характеризуется no-reflow-ассоциированными повреждениями, основными из которых являются лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие (адгезия), нарушение морфофункционального состояния эндотелия с увеличением микрососудистой проницаемости и внеклеточным отеком, нейтрофильной инфильтрацией тканей, уменьшением диаметра капилляров, вазоконстрикцией, снижением энергопродукции миоцитами, образованием свободных радикалов [8, 34]. Парадоксальность проявляется клинически в усугублении степени ишемии тканей после их реваскуляризации.

Классификация

Следует подчеркнуть, что до настоящего времени не существует единой и общепринятой классификации РРС. В.С. Савельев с соавт. [35] предложили выделять этапы развития РРС: окклюзионный и постреперфузионный (пострециркуляторный) при острой ишемии. По мнению авторов, окклюзионный этап представляет собой временной промежуток от момента возникновения окклюзии до восстановления кровотока. Он характеризуется развитием в тканях пораженной конечности дистрофически-некротических процессов, выраженность которых соответствует клинической стадии ишемии. Этап реперфузии (рециркуляции) наступает с момента восстановления кровотока и характеризуется перестройкой гемодинамики. Постреперфузионный (пострециркуляторный) этап делят на ранний и поздний. В раннем (около 2 недель) восстановлении микроциркуляции приводит к вымыванию из тканей продуктов нарушенного метаболизма, что ведет к эндотоксемии, ухудшению центральной гемодинамики, повышению общего периферического сопротивления, формированию зон некрозов мышечной ткани. В позднем этапе стойкие морфологические нарушения определяют полиорганную дисфункцию [18].

F.W. Blaisdell по распространенности различал локальный и системный компоненты РРС. Локальный компонент связывался автором с местными постишемическими повреждениями тканей. Системный компонент трактовался как вторичное повреждение удаленных от области ишемии органов и тканей [10].

Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), постишемическую патологию, связанную с реваскуляризацией, никак не учитывает. Код под номером T79.5 «травматическая анурия» больше характеризу-

ет компрессионную травму. К формированию полноценной, клинически и методологически значимой классификации РРС можно подойти только после четкого определения критериев его тяжести, степени компенсации, хирургической тактики и алгоритма интенсивной терапии.

Патогенез

Несмотря на шестидесятилетний период изучения, патогенез РРС окончательно не установлен. Считается, что пусковым фактором в развитии РРС нижних конечностей является поступление в ишемизированные ткани кислорода. Это влечет за собой возникновение несоответствия между количеством кислорода в артериальной крови и возможностями реоксигенированных тканей к его утилизации [10, 25]. Оба указанных процесса тесно связаны с кислородтранспортной функцией крови (КТФК), состоянием прооксидантно-антиоксидантного равновесия, кислотнo-основным состоянием (КОС), балансом электролитов крови (ЭБ), энергетическим обеспечением миоцитов нижних конечностей [12].

Развитие феномена no-reflow, прежде всего, связано с нарушением проходимости микроциркуляторного русла, точнее – посткапилляров и собирающих венул. В эксперименте после геморрагического шока и реанимации проходимыми оказываются только 30-40% капилляров диаметром менее 15 мкм [19]. Активация и адгезия лейкоцитов к капиллярному эндотелию представляют собой острую воспалительную реакцию, следствием которой является увеличение сосудистой проницаемости с последующим диапедезом нейтрофилов. Причины адгезии связаны с воздействием целого ряда факторов: 1) изменение функциональных свойств лейкоцитов в процессе ишемии-реперфузии; 2) изменение функциональных свойств эндотелиальных клеток; 3) уменьшение диаметра капилляров; 4) увеличение сродства нейтрофилов к эндотелию посткапиллярных венул [31].

При развитии ишемии из-за гипоксии тканей и ацидоза нейтрофилы теряют свою деформирующую способность, становятся более жесткими и менее подвижными, на их плазматических мембранах активируются рецепторы адгезии L-selektin и LAM-1 [33]. В свою очередь, активированные лейкоциты, фиксированные на эндотелии посткапиллярных венул, приводят к изменению функциональных свойств этих клеток [36, 37]. Активация эндотелиальных клеток при реперфузии-реоксигенации проявляется в приобретении ими провоспалительных свойств,

включающих индукцию факторов адгезии лейкоцитов, метаболитов с прокоагулянтными и вазоконстрикторными свойствами. Так, например, установлено достоверное изменение активности Р-селектина и межклеточной адгезивной молекулы, которые являются медиаторами свободного продвижения лейкоцитов вдоль эндотелиальных клеток [38]. На поверхности неизмененных клеток Р-селектин не фиксируется. Однако под действием выделяющихся биологически активных веществ, в частности продуктов ПОЛ, тромбина, гистамина, он быстро мобилизуется на поверхности клеток и способствует адгезии лейкоцитов [39].

Нарушение функциональных свойств эндотелиальных клеток приводит к их отеку, нарушению эндотелиального барьера, повышению микрососудистой проницаемости. Уменьшение диаметра капилляров происходит вследствие индуцированного ишемией-реперфузией отека эндотелиальных клеток, вторичного сдавления микрососудов из-за чрезмерного внетканевого отека и отека миоцитов, пролонгированной вазоконстрикции [40]. Сдавлению мышц способствует и их расположение в фасциальных влагалищах, ограничивающих расширение паренхимы тканей.

После реваскуляризации ранее голодавшие клетки ишемизированных тканей интенсивно поглощают кислород, образуя такое количество перекисных соединений, с которым не могут справиться антиоксидантные системы. В свою очередь, активация ПОЛ приводит к прямому повреждению клеточных мембран и свободно-радикальному некробиозу [14].

Ишемия-реперфузия сопровождается нарушением метаболизма и повышенной экскрецией нуклеотидов, нуклеозидов и пуриновых оснований, которые, в свою очередь, при восстановлении кровотока являются главными поставщиками свободно-радикальных молекул. За нейтрализацию свободных радикалов отвечают каталаза, глутатионредуктаза и супероксиддисмутаза, активность которых при ишемии угнетена [21]. Супероксидные радикалы, взаимодействуя с углеводами и белками, нарушают процессы окислительного дезаминирования, метилирования, что приводит к образованию токсичных веществ — кетонов, альдегидов, перекисей [24].

Установлено несколько источников свободных радикалов при ишемии-реперфузии скелетных мышц. Их могут образовывать полиморфонуклеарные лейкоциты через NADPH — оксидазную систему и миелопероксидазу (оксидантный взрыв), которые катализируют синтез цитотоксических оксидантов, таких как

гипохлорная кислота и N-хлорамин. Наиболее вероятный источник продуктов ПОЛ — тканевая ксантоксидаза, предположительно локализованная в эндотелиальных клетках капилляров. Ксантоксидазная активность возрастает с повышением адгезивной способности нейтрофилов, разрушением эндотелиальных клеток, увеличением продолжительности ишемического периода [21]. Важную роль в патогенезе РРС играет еще один эндогенный радикал — оксид азота (NO), который является сильным сосудорасширяющим веществом, предотвращающим вазоконстрикцию (фактор релаксации эндотелия, ФРЭ — EDRF) [41]. При взаимодействии с кислородом NO трансформируется в пероксинитрит (ONOOH) или гидроксильный радикал. При реперфузии супероксидные радикалы разрушают ФРЭ, вызывая вазоконстрикцию и образуя свободнорадикальные продукты. NO ослабляет реперфузионные повреждения эндотелия и улучшает оксигенацию тканей. В то же время, эндотелин, противодействуя микроциркулярному эффекту NO, опосредует развитие феномена no-reflow [30]. В целом реактивные формы кислорода рассматриваются при ишемии-реперфузии прежде всего как медиаторы reflow-ассоциированных повреждений.

РРС сопровождается повреждением скелетных мышц [13]. Это проявляется в повышении активности креатинфосфокиназы (КФК) в оттекающей от конечности венозной крови, что свидетельствует о развитии ферментемии. Ферментемия, в свою очередь, является очевидным следствием нарушения проницаемости плазматических мембран.

Нарушение транспорта кислорода к тканям нижних конечностей при атеросклерозе подтверждается в ходе чрескожной оксиметрии [12]. Расстройства КТФК находятся в прямой зависимости от характера трофических процессов в ишемизированных тканях [42]. КТФК находится в тесном взаимодействии с активной реакцией среды. Метаболический ацидоз, как в регионарном, так и в общем кровотоке при ХАННК является следствием гипоксии, которая ведет к образованию недоокисленных продуктов обмена и сдвигу реакции крови в кислую сторону [36]. Некоторые авторы полагают, что успешное выполнение реконструктивных операций на артериях сопровождается улучшением снабжения ишемизированных тканей кислородом уже на 1-е сутки [16]. Другие считают, что повышенное поступление кислорода к тканям происходит на фоне снижения способности к его утилизации, и восстановление кровообращения характеризуется отсутствием нормализации КТФК во включенных в кровоток нижних ко-

нечностях [29]. Можно констатировать, что состояние КТФК у пациентов с РРС при ХАННК к настоящему времени изучено фрагментарно, в отрыве от прооксидантно-антиоксидантного равновесия, баланса электролитов и нуждается в уточнении.

Системный компонент РРС нижних конечностей является следствием влияния активных метаболитов ПОЛ и определяется способностью последних выходить из мембран из-за более выраженной гидрофильности по сравнению с исходными липидами. Окисленные фосфолипиды обладают выраженным вазоактивным и кардиотропным действием, что проявляется в реперфузионном периоде системным гипотензивным эффектом за счет отрицательного инотропного и кардиодепрессивного влияния [43]. Наиболее чувствительными к реперфузионным повреждениям являются почки, головной мозг, сердце и легкие [8, 24]. Чаще всего реперфузионные повреждения вызывают нарушение сердечного ритма. Так, экстрасистолия после реваскуляризации нижних конечностей возникает в 48% случаев. Преходящая почечная недостаточность (превышение креатинином уровня 0,13 ммоль/л) фиксируется не менее чем у трети пациентов, оперированных в плановом порядке. У 1-2% из них развивается ОПН, требующая диализа [11].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что в основе РРС лежит развитие во включенной в кровоток ишемизированной нижней конечности сложного комплекса патофизиологических изменений. Они включают недостаточность капиллярной перфузии вследствие частичной лейкоцитарной окклюзии венозного сегмента микроциркуляторного русла (феномен *no-reflow*); адгезию лейкоцитов к эндотелию капилляров; образование реактивных метаболитов кислорода и выход мощных медиаторов с последующей потерей эндотелиальной целостности и увеличением капиллярной проницаемости; повреждение митохондрий и внутритканевой отек (*reflow-paradox*) [13]. Уже развившийся РРС пролонгирует ишемию тканей нижней конечности, что способствует прогрессированию в них процессов дистрофии и оказывает генерализованное депрессивное влияние на органы и системы.

Профилактика и коррекция

Результаты реконструктивных вмешательств на артериях при ХАННК могут быть улучшены, а выраженность РРС может быть снижена путем осуществления ряда мероприятий, патогенетически обоснованных, направ-

ленных на профилактику и лечение феноменов *no-reflow* и *reflow-paradox*. К таковым следует отнести: 1) снижение нейтрофильной активности; 2) нормализацию состояния эндотелиоцитов; 3) ликвидацию пролонгированной вазоконстрикции; 4) нормализацию микрососудистой проницаемости; 5) восстановление прооксидантно-антиоксидантного равновесия [29].

Для профилактики РРС предложено применять перемежающуюся пневмокомпрессию [8] и предоперационную инфузию вазопростана (простагландина E1) – вазодилатора, биосинтез которого резко угнетается при реперфузии [16].

Снижение активности нейтрофилов может быть достигнуто назначением поликлональной антинейтрофильной сыворотки. Лейкоцитарная аккумуляция и поступательное вращение лейкоцитов снижаются моноклональными антителами, нейтрализующими действие L-селектина [32]. Более свежих исследований на эту тему не найдено.

В настоящее время в арсенале ангиохирургов нет препаратов для специфической коррекции эпителиальной дисфункции (ЭД). Но в литературе все чаще появляются сведения об исследовании плейотропных эффектов уже известных лекарственных средств, которые можно использовать с этой целью [25, 28, 29, 44].

С целью коррекции ЭД возможно использование препарата бозентан, который является блокатором эндотелиальных рецепторов, оказывает влияние на воспалительный процесс, снижает повышенную проницаемость сосудов легких и уменьшает развитие фиброза. Однако опыт его применения мал, а стоимость велика [25]. Одним из наиболее ярких плейотропных эффектов статинов является их способность улучшать функциональное состояние эндотелия. Доказано, что на его поверхности расположены специализированные рецепторы к липопротеидам низкой плотности, которые обладают прямым повреждающим действием на эндотелий [36].

Эндотелийзависимый ответ сосудов при приеме бета-блокаторов, например невибола, обусловлен высокоселективной блокадой бета-адренорецепторов и стимулирующим действием в отношении секреции NO эндотелиоцитами [37]. Сосудорасширяющий эффект невибола реализуется через взаимодействие с эндотелиальными клетками метаболическим путем L-аргинин/NO. Кроме того, этот препарат обладает дезагрегационным действием и повышает активность эндотелиальной NO-синтазы.

Широко известен механизм влияния на функциональное состояние эндотелия инги-

биторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Основная часть АПФ расположена на мембране эндотелиоцитов. Влияние АПФ в регуляции сосудистого тонуса осуществляется через синтез ангиотензина II и ускорение разрушения брадикинина. С вазопротекторной целью при РРС применяется препарат этой группы периндоприл (престариум) [8].

Антагонисты рецепторов ангиотензина II действуют на ту же систему, что и ИАПФ, но через другую точку приложения: они препятствуют воздействию ангиотензина II на рецепторы. Применение лозартана обосновано модуляцией им эндотелия и влиянием на продукцию оксида азота [25].

В снижении пролонгированной вазоконстрикции ведущая роль отводится блокаторам кальциевых каналов [19]. При РРС важны эффекты антагонистов кальция, связанные с повышением активности супероксиддисмутазы, блокированием разрушения NO и агрегации тромбоцитов. Их эффективность заметно повышается при назначении вместе с нитропруссидом — донором свободнорадикального NO.

Нормализация микрососудистой проницаемости при РРС предполагает профилактику и лечение постишемического отека скелетных мышц, выраженность которого может быть значительно уменьшена назначением препаратов группы декстрана — фалоидина или солевого гипертонического гипертонического декстрана. Сосудистую проницаемость значительно снижают и производные индолуксусной кислоты, в частности индометацин, который ингибирует синтез простагландинов-вазоконстрикторов [16].

Восстановление прооксидантно-антиоксидантного равновесия, снижение проявлений окислительного стресса являются перспективным направлением в профилактике и лечении РРС [39]. В эксперименте наиболее полно изучены такие препараты, как пантенол, супероксиддисмутаза, каталаза, маннитол, аллопуринол [19, 21, 29].

Применение кардиоцитопротекторов, например мексикора, потенцирует антиишемический эффект стандартной терапии пациентов с ХАННК [44]. В основе антиоксидантного действия мексикора лежит способность активировать сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы, что уменьшает кислородоемкий процесс окисления жирных кислот при неизменном количестве продуцируемой АТФ [25].

Переокисление окисление липидов инактивирует NO-синтазу, поэтому применение антиоксидантов при РРС обосновано. Наиболее популярным и изученным антиоксидантом

является альфа-токоферол, который снижает чувствительность ЛПНП к окислению. В ряде работ отмечается антиоксидантный эффект больших доз аскорбиновой кислоты и других витаминов [25]. L-аргинин, который является предшественником NO, улучшает вазодилатацию у пациентов с гиперхолестеринемией и атеросклерозом. Новым средством, содержащим L-аргинин, является вазатон, который обладает специфическим воздействием на улучшение синтеза NO. Его применение перспективно при ХАННК [8, 37].

Заключение

Резюмируя данные литературы, можно констатировать, что современная сосудистая хирургия все чаще сталкивается с парадоксальным на первый взгляд явлением: чем выше степень хронической ишемии конечности, чем продолжительнее время окклюзии артерии, чем больше ее диаметр и выраженной недостаточности коллатералей, тем вероятнее, что после восстановления кровообращения и кратковременного улучшения функции происходит не только возобновление ишемии, но и ее усугубление, зачастую с потерей конечности. Увеличение числа наблюдений РРС обусловлено общим ростом заболеваемости атеросклерозом и увеличением количества хирургических реваскуляризований. В настоящее время продолжается период накопления знаний о звеньях патогенеза ишемии-реперфузии, путях ее профилактики и коррекции. Сведений о взаимной увязке нарушений прооксидантно-антиоксидантного равновесия, кислородтранспортной функции, электролитного и энергетического балансов, особенно в зависимости от степени хронической ишемии конечности, совершенно недостаточно для определения критериев степени тяжести РРС, дооперационного прогнозирования и выработки алгоритмов его диагностики и лечения. В настоящее время определены направления медикаментозной коррекции РРС, однако системных исследований проводилось недостаточно. Продолжение научных исследований в этом направлении позволит РРС занять свое достойное место в МКБ и национальных «Протоколах обследования и лечения пациентов с патологией сосудов».

ЛИТЕРАТУРА

1. Калмыков ЕЛ, Скрыпник ДА, Виноградов РА, Гаибов АД. 30-й конгресс европейского общества сосудистых хирургов (Копенгаген, Дания, 28-30 сентября 2016 г.). *Ангиология и Сосуд Хирургия*. 2017;(1):143-47.

2. Молер III ЭР, Джафф МР, ред. Заболевания периферических артерий. Пер. с англ. Писарев МВ, ред. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 224 с.
3. Янушко ВА, Иоскевич НН, Ложко ПМ, Турлюк ДВ, Янушко АВ. Хирургия аорты и ее ветвей: атлас и рук. Москва, РФ: Мед лит; 2013. 224 с.
4. Enge I, Edenberg J, Stuland T. Treatment with percutaneous transluminal angioplasty of the popliteal and crural arteries. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2004 Jan 22;124(2):173-75. [Norwegian]
5. Wright LB, Matchett WJ, Cruz CP, James CA, Culp WC, Edidt JF. Popliteal artery disease: diagnosis and treatment. *Radiographic.* 2004 Mar-Apr;24(2):467-79.
6. Белов ЮВ, Степаненко АБ. Повторные реконструктивные операции на аорте и магистральных артериях. Москва, РФ: МИА; 2009.176 с.
7. Корейба КА, Ключкин ИВ, Максимов АВ, Фатыхов РИ, Насруллаев МН. Реперфузионный синдром при сосудистой реконструкции у больных с синдромом диабетической стопы. *Вестн Современ Клин Медицины.* 2013;6(5):67-70.
8. Калинин РЕ, Пшенников АС, Сучков ИА. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей. *Новости Хирургии.* 2015;23(3):348-52. doi: 10.18484/2305-0047.2015.3.348.
9. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Москва, РФ: Медицина; 2013. 74 с.
10. Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg.* 2002 Dec;10(6):620-30.
11. Dick F, Li J, Giraud MN, Kalka C, Schmidli J, Tevaearai H. Basic control of reperfusion effectively protects against reperfusion injury in a realistic rodent model of acute limb ischemia. *Circulation.* 2008 Nov 4;118(19):1920-28.
12. Кузнецов МР, Кошкин ВМ, Комов КВ. Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения реперфузионного синдрома. *Ангиология и Сосуд Хирургия.* 2006;12(1):133-43.
13. Baines CP. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011 Sep-Dec;16(3-4):239-43.
14. Coats P, Hillier C. Differential responses in human subcutaneous and skeletal muscle vascular beds to critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000 Apr;19(4):387-95.
15. Edrees WK, Lau LL, Young IS, Smye MG, Gardiner KR, Lee B, et al. The effect of lower limbs ischemia-reperfusion on intestinal permeability and the systemic inflammatory response. *Eur J Vasc Surg.* 2003 Apr;25(1s 4):330-35.
16. Гавриленко АВ, Шабалтас ЕД. Состояние микроциркуляции при реперфузионном синдроме после реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей. *Хирургия Журн им НИ Пирогова.* 2003;(2):62-65.
17. Швальб ПГ, Калинин РЕ. Антиоксидантная защита и функциональное состояние эндотелия у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей до и после оперативного лечения. *Хирургия Журн им НИ Пирогова.* 2009;(1):53-55.
18. Маршалов ДВ, Петренко АП, Глушач ИА. Реперфузионный синдром: понятие, определение, классификация. *Патология Кровообращения и Кардиохирургия.* 2008;(3):67-72.
19. Иоскевич НН. Хирургия хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза. Гродно, РБ: ГрГМУ; 2007. 315 с.
20. Биленко МВ. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). Москва, РФ: Медицина; 1989. 368 с.
21. Макеева АВ, Попова ТН, Суховеева ОВ, Панченко ЛФ. Влияние гуанидиновых производных на активность супероксиддисмутазы и каталазы при постишемической реперфузии головного мозга у крыс. *Нейрохимия.* 2010;(3):245-50.
22. Барсуков АЕ, Махнов НА. Дисфункция эндотелия: принципы диагностики и клиническая значимость при облитерирующем атеросклерозе периферических артерий. *Вестн Хирургии им ИИ Грекова.* 2005;164(1):102-104.
23. Кашибадзе КН, Нападидзе ИМ. Оксидантно-антиоксидантные процессы в тканях при ишемическом и реперфузионном повреждениях тонкого кишечника. *Патол Физиология и Эксперим Терапия.* 2009;(2):19-21.
24. Манухина ЕБ, Терехина ОЛ, Белкина ЛМ, Абрамочкин ДВ, Буданова ОП, Машина СЮ, и др. Вазопротекторный эффект адаптации при ишемическом и реперфузионном повреждении сердца. *Патол Физиология и Эксперим Терапия.* 2013;(4):26-31.
25. Калинин РЕ, Сучков ИА, Пшенников АС. Эндотелиальная дисфункция и способы ее коррекции при облитерирующем атеросклерозе. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 152 с.
26. Сергиенко ВИ, Петросян ЭА, Оноприев ВИ, Лайпанов ХИХМ. Морфологические изменения легких при моделировании и лечении ишемических и реперфузионных повреждений конечности. *Общ Реаниматология.* 2006;2(5-6):129-32.
27. Щербак НС, Галагудза ММ, Юткина ГЮ, Баранцевич ЕР, Томсон ВВ, Шляхто ЕВ. Морфофункциональные изменения пирамидных нейронов различных полей гиппокампа при ишемическом посткондиционировании. *Морфология.* 2013;(3):7-13.
28. Ioannou A, Dalle Lucca J, Tsokos GC. Immunopathogenesis of ischemia/reperfusion-associated tissue damage. *Clin Immunol.* 2011 Oct;141(1):3-14.
29. Ioskevich NN, Zinchuk VV. Prooxidant-antioxidant balance in blood during the surgical treatment of obliterating arterial atherosclerosis in the lower extremities. *Rocz Acad Med Bialst.* 2004;49:222-26.
30. Gladwin MT, Kato GJ, Weiner D, Onyekwere OC, Dampier C, Hsu L, et al. Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(9):893-902.
31. Rodrigues SF, Granger DN. Role of blood cells in ischemia-reperfusion-induced endothelial barrier failure. *Cardiovasc Res.* 2010 Jul 15;87(2):291-99.
32. Gourdin MJ, Bree B, De Kock M. The impact of ischemia-reperfusion on the blood vessel. *Eur J Anaesthesiol.* 2009 Jul;26(7):537-47.
33. Proebstl D, Voisin MB, Woodfin A, Whiteford J, D Acquisto F, Jones GE, et al. Pericytes support neutrophil subendothelial cell crawling and breaching of venular walls in vivo. *J Exp Med.* 2012 Jun 4;209(6):1219-34.
34. Depre C, Park JY, Shen YT, Zhao X, Qiu H, Yan L, et al. Molecular mechanisms mediating preconditioning following chronic ischemia differ from those in classical second window. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010 Sep;299(3):H752-62.
35. Савельев ВС, Кириенко АИ, ред. Клиническая

хирургия: нац рук: в 3 т. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2010;III. 1008 с.

36. Сучков ИА, Пшенников АС, Герасимов АА, Агапов АБ, Камаев АА. Профилактика рестенозов в реконструктивной хирургии магистральных артерий. *Наука молодых - Eruditio Juvenium*. 2013;(2):12-19.

37. Сучков ИА, Калинин РЕ. Эндотелиотропная терапия как способ профилактики рестеноза зоны реконструкции и коррекции дисфункции эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Кардиология и Сердеч-Сосуд Хирургия*. 2013;6(5):54-57.

38. Rautou PE, Vion AC, Amabile N, Chironi G, Simon A, Tedgui A, et al. Microparticles, vascular function and atherothrombosis. *Circ Res*. 2011 Aug 19;109(5):593-606.

39. Якушева ЕН, Черных ИВ, Шулькин АВ, Гацаного МВ. Ишемия и ишемия-реперфузия как модулятор функционирования белка-транспортера гликопротеина-Р. *Фармация и Фармакология*. 2015;(5s):124-25.

40. Khiabani HZ, Anvar MD, Kroese AJ, Stranden E. Transcapillary forces and the development of oedema in the lower limb of patients with chronic critical ischemia (CLI). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;19(6):598-604.

41. Козлов ИА, Романов АА, Дзыбинская ЕВ, Баландюк АЕ. Ингаляционный оксид азота для профилактики нарушения артериальной оксигенации при ревааскуляризации миокарда с искусственным кровообращением. *Общ Реаниматология*. 2011;7(1):31-35.

42. Савельев ВС, Кошкин ВМ, Кунижев АС. Критическая ишемия, как следствие неадекватного лечения больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей на амбулаторном этапе. *Ангиология и Сосуд Хирургия*. 2004;10(1):7-11.

43. Harkin DW, Barros DSaAA, McCallion K, Hoper M, Halliday MI, Campbell FC. Bactericidal/permeability-increasing protein attenuates systemic inflammation and acute lung injury in porcine lower limb ischemia-reperfusion injury. *Ann Surg*. 2001 Aug; 234(2):233-44.

44. Инчина ВИ, Смирнов ЛД, Романов МД, Корева ЕВ, Морозов МЮ. Ангиопротективная активность мексикора при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей. *Ангиология и Сосудистая Хирургия*. 2007;13(3):17-20.

REFERENCES

1. Kalmykov EL, Skrypnik DA, Vinogradov RA, Gaibov AD. 30-i kongress evropeiskogo obshchestva sosudistykh khirurgov (Kopengagen, Daniia, 28-30 sentiabria 2016g.) [The 30th Congress of the European Society of Vascular Surgeons (Copenhagen, Denmark, September 28-30, 2016)]. *Angiologiya i Sosud khirurgiya*. 2017;(1):143-47.
2. Moler III ER, Dzhaif MR, red. Zabolevaniia perifericheskikh arterii [Diseases of peripheral arteries]. Per. s angl. Pisarev MV, red. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 224 p.
3. Ianushko VA, Ioskevich NN, Lozhko PM, Turliuk DV, Ianushko AV. *Khirurgiya aorty i ee vetvei* [Surgery of the aorta and its branches]: atlas i ruk. Moscow, RF: Med lit; 2013. 224 p.
4. Enge I, Edenberg J, Stuland T. Treatment with

percutaneous transluminal angioplasty of the popliteal and crural arteries. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2004 Jan 22;124(2):173-75. [Norwegian]

5. Wright LB, Matchett WJ, Cruz CP, James CA, Culp WC, Edidt JF. Popliteal artery disease: diagnosis and treatment. *Radiographic*. 2004 Mar-Apr;24(2):467-79.

6. Belov IuV, Stepanenko AB. Povtornye rekonstruktivnye operatsii na aorte i magistral'nykh arteriiakh [Repeated reconstructive surgery on the aorta and main arteries]. Moscow, RF: MIA; 2009. 176 p.

7. Koreiba KA, Kliushkin IV, Maksimov AV, Fatykhov RI, Nasrullaev MN. Reperfuzionnyi sindrom pri sosudistoi rekonstruktsii u bol'nykh s sindromom diabetichekoi stopy [Reperfusion syndrome in vascular reconstruction in patients with diabetic foot syndrome]. *Vestn Sovrem Klin Meditsiny*. 2013;6(5):67-70.

8. Kalinin RE, Pshennikov AS, Suchkov IA. Reperfuzionnoe povrezhdenie tkanei v khirurgii arterii nizhnikh konechnostei [Reperfusion injury of tissues in surgery of arteries of lower extremities]. *Novosti Khirurgii*. 2015;23(3):348-52.doi: 10.18484/2305-0047.2015.3.348.

9. Natsional'nye rekomendatsii po vedeniiu patsientov s zabolevaniiami arterii nizhnikh konechnostei [National guidelines for management of patients with lower limb arteries]. Moscow, RF: Meditsina; 2013. 74 p.

10. Blaisdell FW. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovasc Surg*. 2002 Des;10(6):620-30.

11. Dick F, Li J, Giraud MN, Kalka C, Schmidli J, Tevaearai H. Basic control of reperfusion effectively protects against reperfusion injury in a realistic rodent model of acute limb ischemia. *Circulation*. 2008 Nov 4;118(19):1920-28.

12. Kuznetsov MR, Koshkin VM, Komov KV. Sovremennye aspekty diagnostiki, profilaktiki i lecheniia reperfuzionnogo sindroma [Modern aspects of diagnosis, prevention and treatment of reperfusion syndrome]. *Angiologiya i Sosud Khirurgiya*. 2006;12(1):133-43.

13. Baines CP. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011 Sep-Dec;16(3-4):239-43.

14. Coats P, Hillier C. Differential responses in human subcutaneous and skeletal muscle vascular beds to critical limb ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000 Apr;19(4):387-95.

15. Edrees WK, Lau LL, Young IS, Smye MG, Gardiner KR, Lee B, et al. The effect of lower limb ischemia-reperfusion on intestinal permeability and the systemic inflammatory response. *Eur J Vasc Surg*. 2003 Apr;25(Is 4):330-35.

16. Gavrilenko AV, Shabaltas ED. Sostoianie mikrotsirkuliatsii pri reperfuzionnom sindrome posle rekonstruktivnykh operatsii na sosudakh nizhnikh konechnostei [The state of microcirculation in reperfusion syndrome after reconstructive operations on the vessels of the lower limbs]. *Khirurgiya Zhurn im NI Pirogova*. 2003;(2):62-65.

17. Shval'b PG, Kalinin RE. Antioksidantnaia zashchita i funktsional'noe sostoianie endoteliia u bol'nykh obliteriruiushchim aterosklerozom nizhnikh konechnostei do i posle operativnogo lecheniia [Antioxidant protection and functional state of the endothelium in patients with obliterating atherosclerosis of the lower limbs before and after surgical treatment]. *Khirurgiya Zhurn im NI Pirogova*. 2009;(1):53-55.

18. Marshalov DV, Petrenko AP, Glushach IA. Reperfuzionnyi sindrom: poniatie, opredelenie, klassifikatsiia [Reperfusion syndrome: concept, definition,

- classification]. *Patologiya Krovoobrashcheniia i Kardiokhirurgiya*. 2008;(3):67-72.
19. Ioskevich NN. Khirurgiia khronicheskoi ishemii nizhnikh konechnostei ateroskleroticheskogo geneza [Surgery of chronic ischemia of lower extremities of atherosclerotic origin]. Grodno, RB: GrGMU; 2007. 315 p.
20. Bilenko MV. Ishemicheskie i reperfuzionnye povrezhdeniia organov (molekuliarnye mekhanizmy, puti preduprezhdeniia i lecheniia) [Ischemic and reperfusion injury of organs (molecular mechanisms, ways of prevention and treatment)]. Moscow, RF: Meditsina; 1989. 368 p.
21. Makeeva AV, Popova TN, Sukhoveeva OV, Panchenko LF. Vliianie guanidinovykh proizvodnykh na aktivnost' superoksid-dismutazy i katalazy pri postishemicheskoi reperfuzii golovnogo mozga u krysa [The effect of guanidine derivatives on the activity of superoxide dismutase and catalase in postischemic brain reperfusion in rats]. *Neirokimiia*. 2010;(3):245-50.
22. Barsukov AE, Makhnov NA. Disfunktsiia endoteliia: printsipy diagnostiki i klinicheskaiia znachimost' pri obliteriruiushchem ateroskleroze perifericheskikh arterii [Endothelial dysfunction: the principles of diagnosis and clinical significance for obliterating atherosclerosis of peripheral arteries]. *Vestn Khirurgii im II Grekova*. 2005;164(1):102-104.
23. Kashibadze KN, Napashidze IM. Oksidantno-antioksidantnye protsessy v tkaniakh pri ishemicheskoi i reperfuzionnom povrezhdeniakh tonkogo kishechnika [Oxidant-antioxidant processes in tissues in ischemic and reperfusion injuries of the small intestine]. *Patol Fiziologiya i Eksperim Terapiia*. 2009;(2):19-21.
24. Manukhina EB, Terekhina OL, Belkina LM, Abramochkin DV, Budanova OP, Mashina SI, i dr. Vazoprotekturnyi effekt adaptatsii pri ishemicheskoi i reperfuzionnom povrezhdenii serdtsa [Vasoprotective adaptive effect in ischemic and reperfusion injury of the heart]. *Patol Fiziologiya i Eksperim Terapiia*. 2013;(4):26-31.
25. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS. Endotelial'naia disfunktsiia i sposoby ee korektsii pri obliteriruiushchem ateroskleroze [Endothelial dysfunction and ways of its correction with obliterating atherosclerosis]. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2014. 152 p.
26. Sergienko VI, Petrosian EA, Onopriev VI, Laiapanov KhIKhM. Morfolozhicheskie izmeneniia legkikh pri modelirovani i lechenii ishemicheskikh i reperfuzionnykh povrezhdenii konechnosti [Morphological changes in the lungs in the modeling and treatment of ischemic and reperfusion injury of the limb]. *Obshch Reanimatologiya*. 2006;2(5-6):129-32.
27. Shcherbak NS, Galagudza MM, Iutkina GI, Barantsevich ER, Tomson VV, Shliakhto EV. Morfofunktsional'nye izmeneniia piramidnykh neuronov razlichnykh polei gippokampa pri ishemicheskoi postkonditsionirovani [Morphofunctional changes of pyramidal neurons of various fields of the hippocampus in ischemic post-conditioning]. *Morfologiya*. 2013;(3):7-13.
28. Ioannou A, Dalle Lucca J, Tsokos GC. Immunopatogenesis of ischemia/reperfusion-associated tissue damage. *Clin Immunol*. 2011 Okt;141(1):3-14.
29. Ioskevich NN, Zinchuk VV. Prooxidant-antioxidant balance in blood during the surgical treatment of obliterating arterial atherosclerosis in the lower extremities. *Rocz Acad Med Bialst*. 2004;49:222-26.
30. Gladwin MT, Kato GJ, Weiner D, Onyekwere OC, Dampier C, Hsu L, et al. Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(9):893-902.
31. Rodrigues SF, Granger DN. Role of blood cells in ischemia-reperfusion-induced endothelial barrier failure. *Cardiovasc Res*. 2010 Jul 15;87(2):291-99.
32. Gourdin MJ, Bree B, De Kock M. The impact of ischemia-reperfusion on the blood vessel. *Eur J Anaesthesiol*. 2009 Jul;26(7):537-547.
33. Proebstl D, Voisin MB, Woodfin A, Whiteford J, D Acquisto F, Jones GE, et al. Pericytes support neutrophil subendothelial cell crawling and breaching of venular walls in vivo. *J Exp Med*. 2012 Jun 4;209(6):1219-34.
34. Depre C, Park JY, Shen YT, Zhao X, Qiu H, Yan L, et al. Molecular mechanisms mediating preconditioning following chronic ischemia differ from those in classical second window. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Sep;299(3):H752-62.
35. Savel'ev VS, Kirienko AI, red. Klinicheskaiia khirurgiia [Clinical Surgery]: nats ruk: v 3 t. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010;III. 1008 p.
36. Suchkov IA, Pshennikov AS, Gerasimov AA, Agapov AB, Kamaev AA. Profilaktika restenozov v rekonstruktivnoi khirurgii magistral'nykh arterii [Prevention of restenosis in reconstructive surgery of the main arteries]. *Nauka Molodykh - Eruditio Juvenium*. 2013;(2):12-19.
37. Suchkov IA, Kalini RE. Endoteliotropnaia terapiia kak sposob profilaktiki restenozov zony rekonstruktsii i korektsii disfunktsii endoteliia u patsientov s obliteriruiushchim aterosklerozom arterii nizhnikh konechnostei [Endotheliotropic therapy as a way to prevent restenosis of the zone of reconstruction and correction of endothelial dysfunction in patients with obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities]. *Kardiologiya i Serdech-Sosud Khirurgiya*. 2013;6(5):54-57.
38. Rautou PE, Vion AC, Amabile N, Chironi G, Simon A, Tedgui A, et al. Microparticles, vascular function and atherothrombosis. *Circ Res*. 2011 Aug 19;109(5):593-606.
39. Iakusheva EN, Chernykh IV, Shul'kin AV, Gatsanoga MV. Ishemiia i ishemii-reperfuziia kak moduliator funktsionirovaniia belka-transportera glikoproteina-R [Ischemia and ischemia-reperfusion as a modulator of the glycoprotein-P protein transporter]. *Farmatsiia i Farmakologiya*. 2015;(5s):124-25.
40. Khiabani HZ, Anvar MD, Kroese AJ, Stranden E. Transcapillary forces and the development of oedema in the lower limb of patients with chronic critical ischemia (CLI). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2000;19(6):598-604.
41. Kozlov IA, Romanov AA, Dzybinskaia EV, Balandiuk AE. Ingaliatsionnyi oksid azota dlia profilaktiki narusheniia arterial'noi oksigenatsii pri revaskularizatsii miokarda s iskusstvennym krovoobrashcheniem [Inhalation nitric oxide for the prevention of arterial oxygenation disorders in myocardial revascularization with artificial circulation]. *Obshch Reanimatologiya*. 2011;7(1):31-35.
42. Savel'ev VS, Koshkin VM, Kunizhev AS. Kriticheskaiia ishemii, kak sledstvie neadekvatnogo lecheniia bol'nykh khronicheskimi obliteriruiushchimi zabolevaniiami arterii nizhnikh konechnostei na ambulatornom etape [Critical ischemia, as a result of inadequate treatment of patients with chronic obliterating

diseases of the arteries of the lower extremities at the outpatient stage]. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya*. 2004;10(1):7-11.

43. Harkin DW, Barros DSaAA, McCallion K, Hoper M, Halliday MI, Campbell FC. Bactericidal/permeability-increasing protein attenuates systemic inflammation and acute lung injury in porcine lower limb ischemia-reperfusion injury. *Ann Surg*. 2001 Aug;

Адрес для корреспонденции

224027, Республика Беларусь,
г. Брест, ул. Медицинская, д. 7,
УЗ «Брестская областная больница»,
отделение сосудистой хирургии,
тел. раб.: +375 162 27-23-64,
e-mail: zasimovich.v@gmail.com,
Засимович Владимир Николаевич

Сведения об авторах

Засимович В.Н., заведующий отделением сосудистой хирургии УЗ «Брестская областная больница». Иоскевич Н.Н., д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней №1 УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Информация о статье

*Поступила 28 марта 2017 г.
Принята в печать 26 июня 2017 г.
Доступна на сайте 6 ноября 2017 г.*

234(2):233-44.

44. Inchina VI, Smirnov LD, Romanov MD, Korkoreva EV, Morozov MIu. Angioprotektivnaia aktivnost' meksikora pri obliteriruiushchem ateroskleroze arterii nizhnikh konechnostei [Angioprotective activity of mexicore with obliterating atherosclerosis of arteries of lower extremities]. *Angiologiya i Sosud. Khirurgiya*. 2007;13(3):17-20.

Address for correspondence

224027, Republic of Belarus,
Brest, Meditsinskaya str., 7,
ME "Brest Regional Hospital",
Vascular Surgery Unit,
Tel.office: +375 162 27-23-64,
E-mail: zasimovich.v@gmail.com,
Vladimir N. Zasimovich

Information about the authors

Zasimovich V.N., Head of the Vascular Surgery Unit of ME "Brest Regional Hospital". Ioskevich N.N., MD, Professor of the Department of Surgical Diseases №1 of EE "Grodno State Medical University".

Article history

*Arrived 28 March 2017
Accepted for publication 26 June 2017
Available online 6 November 2017*
