

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОСТРОЙ ТРОМБОЭМБОЛОГЕННОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Сорока В.В., Нохрин С.П., Магамедов И.Д., Рязанов А.Н.

*Отделение сосудистой хирургии, ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе,
ул.Будапештская, д.3, г. Санкт- Петербург, Россия, 192242*

тел. 8 (981) 796-45-53 , e-mail: magamedov.islam@rambler.ru

Резюме. Профилактика и лечение острой тромбоэмбологенной ишемии является одной из наиболее актуальных проблем сосудистой хирургии. Попытки ее решения хирургическим путем берет свое начало от конца 19 века. На этапе современной хирургии восстановление артериального кровотока достаточно хорошо изучено. Разработана техника реконструктивных вмешательств на артериях различных бассейнов. Однако сохраняется достаточно большой процент осложнений и летальных исходов в послеоперационном периоде. В первую очередь это связано с тем, что повреждения, возникающие на местном уровне, неизбежно ведут к запуску системных реакций. «Локалистический» подход к лечению региональных нарушений кровообращения не решил проблемы ранних и поздних послеоперационных осложнений. Дальнейшее изучение процессов ишемии и реперфузионного синдрома позволит улучшить результаты лечения. Исследование составных частей этой проблемы, их роли в развитии осложнений имеют не только теоретическое, но и прикладное значение для развития прогностических и лечебных программ.

Ключевые слова: тромбоз, ишемия, реперфузия, воспаление, микроциркуляция.

THE BASIC MECHANISMS OF ACUTE THROMBOEMBOLISM OF LOWER LIMB ISCHEMIA

Soroka V.V., Nohrin S.P., Magamedov I.D., Ryazanov A.N.

Department of vascular surgery, Djanelidze Research Institute of Emergency
Medicine, Saint Petersburg, Budapestskaya Str. 3, St. Petersburg, Russia, 192242.

Abstract. Prevention and treatment of acute ischemia is one of the most actual problems of vascular surgery. Attempts of solving these problems with surgery have been taking place since the end of 19-th century. Restoration of arterial blood flow is well studied nowadays. The technique of reconstructive procedures on different region arteries is created, but there is relatively high quantity of complications and death during postoperative period. Primarily, this is so, because local lesions start systemic reactions. «Local» method of regional blood flow lesion treatment hadn't solved the problem of early and late complications in postoperative period. Further studying of ischemia processes and reperfusion syndrome will help improve treatment results. Studying the components of this problem, its' role in the complication development have not only theoretical but clinical meaning for developing prognostic and treatment programs.

Key words: thrombosis, ischemia, reperfusion, inflammation, microcirculation.

1.1 Исторические аспекты тромбоэмбологенной ишемии нижних конечностей.

Причины тромбообразования сформулированы еще в 1854г. 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. εμβολον - клин, от εμβάλλο-бросать, втыкать) [36]. В России первые работы теоритического плана посвященные данной проблеме опубликованы в трудах Клейна И.Ф. «О тромбозе, эмболии и ихоремии» (1863г.), М. Шах-Паронианца «О произвольном омертвении наружных частей» (1865г.) [30,36].

Начало хирургической эры лечения тромбоэмболий связана с именем отечественного хирурга, приват-доцента Новороссийского университета И.Ф. Сабанеева, который в 1895 первым произвел попытку восстановления кровообращения в конечности при эмболии, в комментариях к операции он писал: «Мне пришла мысль сохранить конечность и попытаться восстановить кровообращение хирургическим путем, удалив закрывавшую артерию пробку». К сожалению, данное вмешательство закончилось неудачей; наступила гангрена конечности, потребовавшая ее ампутации, а больная после операции умерла. Не смотря, на отрицательный результат, значение данной операции для дальнейшего развития хирургии сосудов трудно переоценить [29,36].

Первую успешную эмболэктомию из артерий нижних конечностей выполнил G. Labey в 1911г., 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[72]. Самым значительным достижением в выполнении эмболэктомий стало появление в 1963г. баллонного катетера Фогарти [53].

Особый вклад в изучении тромбоэмболий периферических артерий внес профессор И.И. Джанелидзе, который в 1926г. провел ретроспективный анализ 109 случаев эмболэктомий, накопленный к тому времени в мире, включая и собственный опыт [10].

1.2 Эпидемиология острой тромбоэмбологенной ишемии.

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 [4]. 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 [47], а среди сосудистых заболеваний занимает от 10,0% до 16,0% [50]. В общей структуре тромбоэмболий артерий органов и систем, артерии конечностей поражаются в 25,3 % случаев [31].

1.3 Основные причины острой тромбоэмбологической ишемии конечностей.

В клинической практике зачастую тяжело выделить превалирование того или иного фактора триады Р.Вирхова, по этой причине невозможно рассматривать острый артериальный тромбоз, как самостоятельную нозологическую форму [8]. Среди причин острой тромбоэмбологической 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) [64]. 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 [35]. Летальность у подобных больных составляет 33% [3]. Также основными факторами острого артериального тромбоза могут являться застойная сердечная недостаточность и шок [74], низкая фракция выброса левого желудочка – 30,0 % и менее приводила к тромбоэмболии периферических артерий, что являлось начальным проявлением кардиомиопатии у больных [43].

По данным одного из самых масштабных исследований проведенного В.С. Савельевым и соавт. (1987г.), 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 [31]. 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% [64]. 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 [38]. 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 [21]. Опубликованный в 2004г. анализ 2381 пациентов, которые принимали участие в опросе 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 [79]. Нормальный эндотелий действует как мощная антикоагулянтная поверхность, но после стимуляции или травмы эндотелий трансформируется в мощную прокоагулянтную поверхность [34]. 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. (1966г.) отмечал значительное ослабление секреции гепарина тучными клетками, расположенными переваскулярно и в субэндотелиальном слое, также отмечается повышенная толерантность плазмы к гепарину [33]. Грицюк А.И. 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 [8]. 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 [32]. Практически невозможно выявить пусковой механизм развития данной реакции [23]. Высокий риск развития существует даже при низком содержании ЛПНП и высоком – CRP [54]

2.1 Патофизиологические аспекты острой ишемии, реперфузионного синдрома, синдрома системной воспалительной реакции.

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 [4, 9].

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 [4, 15].

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 [4, 24, 26].

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 не восстановленного 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 [4, 70, 71].

2.2 Нарушение микроциркуляции, барьерной функции мембран.

Микроциркуляторное русло является чувствительной мишенью для ишемии [80, 81]. Основной мишенью ишемии является клетка. Ухудшение или прекращение снабжения ее кислородом и субстратами окисления, сопровождается:

- Нарушением структуры и функции мембран.
- Прогрессирующий отек 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 деградацию мембранных фосфолипидов и дальнейшую делипидизацию мембран, выход белков (ферментов). Повышается проницаемость мембран для ионов водорода, происходит их выход из клетки и закисления внеклеточной жидкости и крови, что приводит к возникновению генерализованного метаболического ацидоза [60]. 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) [4]. 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) [4, 58]. Во время реперфузии происходит увеличение количества кальция в Мх, обусловленное как ростом уровня кальция в цитозоле, так и более предпочтительной для энергетизированных Мх аккумуляцией кальция вместо продукции АТФ [18, 20].

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 [4].

Ионы кальция модулируют как активность лейкоцитов, так и сократительные свойства эндотелиальных клеток. Вход кальция в клетку приводит к микрососудистой дисфункции, изменению проницаемости для макромолекул [77]. Синтез, активированными эндотелиоцитами, фактора активации тромбоцитов связан с увеличением внутриклеточного кальция. Появляясь на поверхности эндотелиоцитов, связывается с рецепторами ПМЯЛ [65, 84]. 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 не электрогенное поступление в клетку кальция, что способствует экономии энергии. Повышение проницаемости клеточных мембран для водорода направленно на снижение внутриклеточного ацидоза [7, 14].

2.3 Нарушение тканевого дыхания.

Снижение или прекращение поступления в орган кислорода приводит к быстрому изменению путей синтеза, транспорта и потребление тканями макроэргических фосфатов, накопление продуктов неполного или извращенного метаболизма, продуктов деградации, что приводит к повреждению мембран. В первую очередь страдают процессы окисление глюкозы, активация процессов анаэробного фосфорилирования глюкозы, с накоплением лактата. Возникает избирательное повреждение при ишемии тех клеточных функций, энергообеспечение которых осуществляется АТФ (ионные насосы). 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 [4]. 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 ксантиноксидазу, 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 (полиморфноядерные лейкоциты) [55, 56, 62]. В присутствии железо-содержащих 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 [48, 57]. 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 – пероксинитрит [39]. 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 вовремя ишемии возрастает. Влияние СЖК на гликолитический путь метаболизма в условиях нормоксии и гипоксии различно, в первом случае проявляется ингибацией (экономия субстрата), во втором - усиление гликолиза и усугубление энергодефицита (токсический эффект) [46]. Процессы липолиза и фосфолиполиза активно протекают не только во время ишемии, но и в реперфузионном периоде. Роль метаболитов СЖК (особенно простагландины и тромбоксан) 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 [68]. Через цепь превращения по циклооксигеназному пути фосфолипаза А₂ активирует тромбоксан – синтазу и преимущественно несет ответственность за сосудосуживающее действие фактора активации тромбоцитов [49, 52]. 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 [5]. 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. Все изменения происходящие во время ишемии направлены на переориентацию всех клеточных процессов на без кислородный 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 нарушении кровотока.

Эксперименты с ингаляцией газовых смесей обогащённых кислородом, или гипоксических газовых смесей животным показали, что смеси обогащённые кислородом на 80-100% неблагоприятно влияет на структуру и функцию длительно ишемизированных органов, усугубляет в них реперфузионные повреждения мембранных структур, ухудшает показатели локальной гемодинамики, усиливает 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 [4, 25, 76]. 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, состояние возникающее 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 достаточна велика [4, 17].

Влияние на системном уровне, активных форм кислорода, образующихся во время ишемии, неоспоримо, процесс полного восстановления кислорода до воды более энергозависим, чем процессы неполного восстановления, и осуществляется конечным ферментом дыхательной цепи митохондрий – цитохромоксидазой (ЦХО). Резкое увеличение при ишемии содержания восстановленных переносчиков в дыхательной цепи Мх создает ситуацию, близкую к возникающей при медикаментозной блокаде дыхательной цепи, но еще более выраженную, облегчает «утечку» электронов и неполное (одноэлектронное) восстановление кислорода. Выявлено, что радикалообразующие системы Мх(митохондрий) и Мс(микросом) рН-зависимы и активируются при ацидозе, а активность одного из ферментов, продуцирующих кислород и перекись водорода – NADH оксидазы Мх, возрастает в обратимо поврежденных ишемией миокардиоцитах. В реперфузионном периоде из-за поломки и неполного включения дыхательной цепи и вследствие этого длительного сохранения увеличенного числа восстановленных переносчиков, а также благодаря возникновению состояния относительной гипероксии условия для образования активных форм кислорода еще более благоприятны [59, 61, 75].

2.4 Воспаление как основа реперфузионного синдрома.

Острая неполная и полная ишемия и особенно ранний реперфузионный период сопровождаются резким ростом содержания нейтрофилов, адгезией и агрегацией клеток, находящихся в микрососудистой системе органа, ростом их хемотаксических свойств, образованием клеточных агрегатов [73, 78]. Активированные тромбоциты являются триггерами воспалительного ответа (за счет экспрессии Р-селектина, CD 40, освобождения серотонина и гистамина, тромбосана А2). Подтверждено участие

рецепторов тромбоцитов P2Y₁ (активируются АДФ) в активации экспозиции Р-селектина (синонимы GMP-140, PADGE), формировании тромбоцитарно-моноцитарных агрегатов [2, 34, 40]. Перемещение адгезивного Р-селектина из телец Вейбеля-Палада на мембранную поверхность эндотелиоцита под воздействием тромбина, вызывает быструю (в течении 5 мин.) эндотелий-зависимую адгезию лейкоцитов [69]. Ишемия тканей приводит к мобилизации нейтрофилов в интерстиций, где они обладают как положительным, так и негативным влиянием на ткани во время реперфузии. Миграция нейтрофилов и макрофагов в места воспаления зависит от гипоксии-адаптивных путей. Активированные нейтрофилы высвобождают растворимые медиаторы глутамата и адениннуклеотидов (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'-эктонуклеотидаза (CD73) и рецепторов аденозина (ADORA 2B). Полиморфноядерные нейтрофилы имеют пагубное влияние на местные ткани, выпуская факторы, которые могут нарушить эндотелиальный барьер. Активация нейтрофилов через В2-интегрины стимулирует нейтрофилы, чтобы освободить растворимые факторы, которые вызывают перегруппировку цитоскелета эндотелия, образование разрывов и повышение проницаемости [79]. Эти изменения наиболее резко выражены после длительной ишемии в случаях, когда расстройства гемодинамики в органе имеют характер феномена no-reflow.

Помимо этого, активация 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 реоксигенация 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 увеличении 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 [51, 83]. Стимулированные эндотелиальные клетки под влиянием ФНО альфа, ИЛ-1, а также тучные клетки, нейтрофильные лейкоциты продуцируют, наряду с другими медиаторами, фактор активирующий тромбоциты и фактор III (тканевой тромбопластин), вызывающие агрегацию тромбоцитов [40, 63, 67]. Помимо этого ФНО альфа уменьшает образования 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» [1, 27].

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 [6, 16, 41, 42, 45]. При повреждении ткани, независимо от его причины, выделяется множество веществ, вызывающих существенные вторичные изменения в окружающих неповрежденных тканях т.е. вызывает 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 [6]. Роль лейкоцитов интересна в первую очередь с точки зрения причины возникновения трудности восстановления микроциркуляции после длительной ишемии – феномена no-reflow [11]. Воспалительной реакцией организм отвечает как на экзогенные, так и на эндогенные патологические раздражители [23]. Поступление молекулярного кислорода во время реперфузии ведет к хемотаксису лейкоцитов к месту повреждения [56]. Полинуклеары представленные нейтрофильными гранулоцитами являются эффекторами острого воспаления [19]. 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 [34]. 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 [80]. Развитие синдрома SIRS споследующей полиорганной дисфункцией, переходящей в полиорганную недостаточность, является основной причиной высокой летальности в хирургической практике [37].

Понятие синдрома системной воспалительной реакции организма (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS) введено в клиническую практику в 1992 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 [28]. Помимо гипопроотеинемии, развивается диспротеинемия. Снижение альбумина обусловлено повреждением эндотелия, и как следствие, увеличение его проницаемости. Снижение концентрации альбумина ведет к падению онкотического давления, что дополнительно увеличивает проницаемость эндотелия, создавая замкнутый круг [66]. 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 1996г. 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 снижение 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, неспособности противостоять бактериальной агрессии и формировании поздней полиорганной недостаточности [22]. Хаймовичи описывал острую ишемию конечности и реперфузию как мионефропатический–метаболический синдром. С этим утверждением невозможно не согласиться, в щелочной среде миоглобин фильтруется и выводится из организма, поэтому условиями для развития миоглобинурического нефроза являются миоглобинемия и ацидоз [36]. 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.[12,13]. 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.

3.1 Методы медикаментозного воздействия при ишемии и развитии реперфузионо-воспалительного синдрома.

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, в настоящее время операциям подвергается 78-85% больных, а остальным проводится только консервативная терапия. Это требует применение соединений улучшающих кровоток, микроциркуляцию и доставку кислорода в клетку (антикоагулянты, антиагреганты, на ранних сроках тромбоза это фибринолитики); усиливающие энергопродукцию; экономящие энерготраты. Антикоагулянты целесообразно назначать непосредственно при выявлении острой ишемии. Препаратом выбора является гепарин в дозировке 5 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 дисфункций эндотелиальных клеток, что прямопропорционально высвобождению оксида азота. В послеоперационном периоде назначаются прямые антикоагулянты в лечебных дозах, с дальнейшим переходом на

непрямые антикоагулянты или на ингибиторы Пф.(добигатран) или Хф.(ривороксабан). Применение фибринолитиков при острой ишемии зависит от многих факторов: давность тромбоза, наличие и распространенность атеросклероза (тромбоз на фоне окклюзии). 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, блокаторы кальциевых каналов. Стимуляция процессов репарации поврежденных тканей возможно лишь в комплексе с улучшением микроциркуляторного русла, целесообразно использовать биологические стимуляторы синтеза ДНК (гормоны, имуннотропные средства, факторы роста). Создание изоводемической гемодилюции является адекватной профилактикой микроциркуляторных расстройств. Возможно использование Декстранов с относительной молекулярной массой около 60000, вследствие высокого онкотического давления, превышающего онкотическое давление белков плазмы в 2,5 раза, они очень медленно проходят через сосудистую стенку и длительное время циркулируют в сосудистом русле, нормализуя гемодинамику за счет тока жидкости по градиенту концентрации — из тканей в сосуды, так же уменьшая гематокрит, обеспечивают усиление капиллярно перфузии скелетных мышц после длительной ишемии за счет уменьшения фиксации лейкоцитов к эндотелию и отека капиллярного пространства. Но, несмотря на все положительные эффекты, декстраны, увеличивая функциональную капиллярную плотность, не уменьшали макромолекулярную трансудацию, декстран противопоказан при острой почечной недостаточности. С целью увеличения онкотического давления возможно использования альбумина, экспериментально доказано что альбумин предотвращает эффект свободных жирных кислот и восстанавливает дыхательную активность митохондрий. Для улучшения микроциркуляции в послеоперационном периоде целесообразно использование простагландинов, в частности вазaproстан в дозировке 40-60 мкг 1 раз в сутки внутривенно. Борьба с электролитными нарушениями во время ишемии и особенно в реперфузионном периоде носит ключевое значение и помимо динамического наблюдения за биохимическими показателями крови (калий, кальций, натрий), необходимо использование методик экстракорпорального очищения крови, назначение петлевых диуретиков, которые блокируют реабсорбцию натрия и хлора, увеличивают выделения калия. Петлевые диуретики, помимо изменения электролитного состава крови, опосредованно уменьшают энергетические запросы клетки за счет уменьшения

потребления АТФ Na-KАТФазой на поверхности клеточной мембраны. 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 (лутатионпероксидазы, 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. Здесь можно выделить следующие препараты: Альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, производные оксипиридина, тиоктовая кислота, актовегин, оксипиридины.

- Актовегин способствует повышению внутриклеточной утилизации глюкозы, за счёт облегчения транспорта глюкозы и кислорода в клетку. Введение возможно как парентерально в начальной дозе 10-20 мл в/в 1 раз в сутки 5 – 7 дней, с дальнейшим переходом на таблетированную форму, по 1 таб. 3 раза в сут. до 1 мес.
- Мексикор (этилметилгидроксипиридинасукцинат) способствует активации аэробного гликолиза развивающегося при острой ишемии, также улучшает в условиях гипоксии восстановление митохондриальных окислительно-восстановительных процессов, увеличивает синтез АТФ и креатинфосфата. Препарат назначается впервые 2 недели внутривенно капельно по 200 мг. 2-3 раза в сут.
- К веществам, стабилизирующим мембраны, относятся токоферолы, стероиды и другие вещества, стабилизирующие мембрану, благодаря своей мембранотропности. Выстраиваясь в мембрану, они делают ее более прочной, жесткой и соответственно менее подверженной процессам ПОЛ.
- Витамин Е (Токоферола ацетат) возможно назначение как внутрь так и внутримышечно. Суточная дозировка от 15 мг. до 150 мг.

- Блокаторы ферментных систем образования активных форм кислорода включает в себя большую группу средств разнонаправленного действия. Бета-адреноблокаторы ингибируют образование активных форм кислорода из КХА.
- Возлагаются большие надежды на такие новые подходы к лечению, как назначение антител к молекулам клеточной адгезии, или угнетение активности протеаз с целью уменьшения нейтрофил-опосредованного постишемического повреждения. Управляемая 30 мин. контролируемая реперфузия, включающая анализы на антиоксиданты, парциальное давление кислорода, рН и осмолярность, используя канюляцию бедренной артерии и вены конечности, также является перспективным методом борьбы с реперфузионным синдромом.

Литература.

1. Амелин А.В. Нарушения системы гемостаза и их фармакологическая коррекция / А.В. Амелин, Ю.Д. Игнатов, Н.Н. Петрищев, М.В. Пчелинцев, М.Л. Степанян. – СПб.: Издательство СПбГМУ, 2000. – 80 с.
2. Баринов Э.Ф., О.Н. Сулаева. Молекулярные механизмы тромбогенеза. // Кардиология. -2012. - №12. – с.45-56.
3. Батаков С.С. Лечение острой артериальной непроходимости у больных инфарктом миокарда / С.С. Батаков // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. - №2. (Прилож.). – С. 30-31
4. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / М.В. Биленко. – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
5. Владимиров Ю.А. // Биологические мембраны и мембраноактивные соединения. – Ташкент: ФАН, 1985. – С. 14 – 28.
6. Гайтон А.К. Медицинская физиология / А.К. Гайтон, Дж. Э. Холл/ Пер. с англ.; Под ред. В.И. Кобрин. – М.: Логосфера, 2008. – 1296с.: ил.: 21,1 см. – ISBN 978-5-98657-013-6.
7. Гацура В.В., Сидоренко А.Ф. //Успехи физиологической науки. – 1986. – Т.17, № 4. – С. 38 – 56.
8. Горбенко М.Ю. Хирургическое лечение острых тромбозов артерий нижних конечностей / Москва 2009/ Автореферат С.141 .

9. Гугушвили Л.Л. Ретроградное кровообращение печени и портальная гипертензия. – М.: Медицина, 1972. – 196с.
10. Джанелидзе Ю.Ю. Эмболэктомия / Ю.Ю. Джанелидзе, З.В. Оглоблина // Вестник хирургии и пограничных областей. – 1926. – Т.8, № 24 (часть I). – С. 85-103.
11. 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.
12. Иващенко В.В. Синдром включения в хирургии острой эмбологенной непроходимости артерий конечностей / В.В. Иващенко // Вестник хирургии – 1983 - №9. – С. 13 – 19.
13. Иващенко В.В. Острые тромбозы и эмболии бифуркации аорты и магистральных артерий конечностей у больных ревматизмом / В.В. Иващенко. – Донецк : Здоровье, 1992. – 120 с.
14. Капелько В.И., Горина М.С., Новикова Н.А. // Метаболизм миокарда. – М., 1983. – С. 45 – 49.
15. Колчинская А.З. //Патологическая физиология – 1981. - №4. – С.3 – 10.
16. 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.
17. Куликов В.Ю., Семенюк А.В., Колесникова Л.И. Перекисное окисление липидов и холодовой фактор. – Новосибирск: Наука, 1988. – 191 с.
18. Ленинджер А. Основы биохимии. – М.: Мир, 1985. – Т.2. – С. 368.
19. Маянский А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге /А.Н.Маянский, Д.Н.Маянский. - Новосибирск: Наука, 1989.
20. Метаболизм миокарда: Материалы 1-го советско-американского симпозиума. – М.: Медицина, 1975 – С. 178, 204, 212.
21. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Москва 2013. С 67.
22. Нехаев И.В. Иммунокорригирующая терапия сепсиса /И.В.Нехаев, С.П.Свиридова, О.Г.Мазурина // Инфекции в хирургии. – 2004. – Т.2. - №3. – с.2-6.
23. Нохрин С.П. Оптимизация диагностики и лечения критической ишемии нижних конечностей у больных с высоким хирургическим риском. СПб. 2007 Автореферат. С. 242.

24. Оксман Т.М., Далин М.В., Кованов В.В. // Докл. АН СССР. – 1971. – Т.199, №4. – С.980 – 983.
25. Орлов С.Н. // Биомембраны. - Саранск, 1984. – С. 26 – 34.
26. Острая ишемия органов и ранние постишемические расстройства: Тезисы докладов 2-го Всесоюзного симпозиума по острой ишемии. – М., 1978. – 495с.
27. Петрищев Н.Н. Тромборезистентность сосудов / Н.Н. Петрищев. – СПб.: АНТ-М, 1994. – 130 с.
28. 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.
29. Сабанеев И.Ф. К вопросу о шве сосудов / И.Ф. Сабанеев // Русский хирургический архив. – 1895. – №4. – С. 625-639.
30. Савельев В.С. Эмболии бифуркации аорты и магистральных артерий конечностей (клиника, диагностика, лечение) / В.С. Савельев, И.И. Затевахин. – М.: Медицина, 1970. – 167 с.
31. 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.
32. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) // Биохимия. -2000. - №4. – с.3-10.
33. Чазов Е.И. Тромбозы и эмболии в клинике внутренних болезней / Е.И. Чазов // Большая медицинская энциклопедия / под ред. Б.В. Петровского. – М., 1985. – Т.25. – С. 299-301.
34. ШиффманФ.Дж. Патифизиология крови/Пер. с англ. – М.: «Издательство БИНОМ», 2009 – 448с.:ил.
35. Шляхто Е.В. Осложнения инфаркта миокарда / Е.В. Шляхто // Неотложная кардиология: достижения и перспективы: Материалы Всерос. науч. конф. – СПб., 1996. – С. 28 – 31.
36. Эмбологенная непроходимость аорты и артерий конечностей./ А.Е Барсуков, М.В. Мельников. – СПб.: Гиппократ, 2005. – 120 с.
37. 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.

38. Beard J, Gaines P, Earnshaw J. Management of acute lower limb ischaemia. *Vascular and Endovascular surgery*. 4th edition. 2009; 8: 129–146.
39. Beckman J.S., Beckman T.W., et al. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1620.
40. Bergmeier W., Piffath C.L., Goerge T. The role of platelet adhesion receptor GPIIb/IIIa far exceeds that of its main ligand, von Willebrand factor, in arterial thrombosis. *Proc Nat Acad Sci USA* 2006; 103:16 900 – 16 905.
41. Berliner J.A. Atherosclerosis - basic mechanisms: oxidation, inflammation, and genetics. J.A. Berliner, M. Navab, A.M. Fogelman, J.S. Frank, L.L. Demer, P.A. Edwards, A.D. Watson, A.J. Lusis // *Circulation*. – 1995. – Vol.91. – P. 2488-2496.
42. 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.
43. Carlson K.M. Peripartum cardiomyopathy presenting as lower extremity arterial thromboembolism. A case report. K.M. Carlson, J.E. Browning, M.K. Eggleston, R.B. Gherman // *J. Reprod. Med.* – 2000. – Vol.45, №4. – P. 351-353.
44. 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.
45. 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.
46. Cowan J.C., Vaughan Williams E.M. // *J. molec. Cell. Cardiol.* – 1980. – Vol. 12. – P. 347 – 369.
47. Davies B, Braithwaite B.D, Birch PA, et al. Acute leg ischaemia in Gloucestershire. *Br J Surg*. 1997; 846: 504–8.
48. Del Maestro R.F. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand* 1980; 492 (Suppl) : 153.
49. Dillon P.K., Ritter A.B., Duran W.N. Vasoconstrictor effects of platelet-activating factor in the hamster cheek pouch microcirculation: Dose-related relations and pathways of action. *Circ Res*. 1998; 62: 722.
50. Dormandy J. Acute limb ischemia. J. Dormandy, L. Heeck, S. Vig // *Semin. Vasc. Surg.* – 1999. – Vol.12, №2. – P. 148-153.
51. Duran WN, Milazzo VJ, et al. Platelet-activating factor modulates leukocyte adhesion to endothelium in ischemia-reperfusion injury. *Microvasc Res* 1996;51: 108-115

52. Duran W.N., Dillon P.K. Acute microcirculatory effects of platelet-activating factor. *J Lipid Mediat* 1990;2: S 215.
53. Fogarty TJ, Cranleey JJ, et al. A method for extraction of arterial emboli and thrombi. *SurgGynecolObstet* 1963; 116: 241.
54. 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*. 1(1).- 2003.- P. 27-34.
55. Grace P.A. Ischaemia-reperfusion injury. P.A. Grace // *Brit. J. Surg.* – 1993. – Vol.81. – P. 637-647.
56. Haimivici H. Muscular, renal and metabolic complications of acute arterial occlusions; mionephropathicmetabolic syndrome . H. Haimivici // *Surgery.* – 1979. – Vol.85. – P. 461-468.
57. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984; 219:1.
58. Hess M.L., Krause S.M., Greenfield L.J. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1980. – Vol. 80. – P. 293 – 301.
59. Hess M. L., Okabe E., Kontas H.//*J. molec.Cell.Cardiol.*-1981.- Vol. 13.-P. 767-772.
60. Hirche N., Bissig R., Freidrich R. et al.// *Progr. Enzyme and ion-selective electrodes.* – Berlin, 1981. – P. 164 – 170.
61. International Society for Heart Research (European section): Meeting, 9th, Abstracts.- *J.Molec. Cell.Cardiol.*-1988.- Vol.20.- Suppl. 5.- 89 p.
62. Jarasch E.D., Grund C., et al. Localization of xanthine oxidase in mammary gland epithelium and capillary endothelium. *Cell* 1981; 25: 67.
63. Kim P.K. Inflammatory responses and mediators. P.K. Kim, C.S. Deutschman // *Surg. Clin. North. Am.* – 2000. – Vol.80, №3. – P. 885-894.
64. *Klinische Angiologie I Hrsg.: Horst Rieger ; Werner Schoop. UnterMitarb. von A. L Strauss, A. Scheffler, G. Driessen - Paris ; Santa Clara ; Singapur ; Tokio : Berlin ; Heidelberg ; New York; Barcelona ; Budapest ; Hongkong ; London ; Mailand ; Springer,1998; 1420*
65. Lorant D.E., Patel K.P., et al. Coexpression of GMP – 140 and PAF by endothelium stimulated by histamine or thrombin: A juxtacrine system for adhesion and activation of neutrophils. *J Cell Biol* 1991; 115: 223.

66. 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
67. 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.
68. Mayhang W.G. Role of nitric oxide in leukotriene C4-induced increases in microvascular transport. Am J Physiol 1993; 265: H409-H414.
69. McEver R.P., Bechstead J.H., et al. GMP-140, a platelet granule membrane protein, is also synthesized by vascular endothelial cells and is localized in Weibel-Palade bodies. J Clin Invest 1989; 84: 92-99.
70. Menger M.D. Buflomedil hydrochloride attenuates tourniquet - induced microvascular reperfusion injury in striated muscle / M.D. Menger, D. Steiner, S. Pelikan, K. Messmer // International Journal of Microcirculation. – 1994. – Vol.14, №5. – P. 296-302
71. 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.
72. Mosny E, Dumont J. Emboliefemorale au cours d'un restrecissement mitral pur. Arteriotomie. Guérison. Bull Acad Med (Paris) 1911;66: 358.
73. Mullane K.M., Read N., Salmer J. A. et al.//J. Pharmacol. Exp. Ther.- 1984.- Vol.228.- P.510-522.
74. Murray DWG. Heparin in thrombosis and embolism. Br J Surg 1940; 27:567.
75. Nohl H.// FEBS' Lett.-1987.- Vol.214.-P.269-273.
76. Oxidative stress / Ed. H. Sies. – London: Academic Press. – 1985. – 507 P.
77. Paul J, Bekker AY, Duran WN. Calcium entry blockade prevents leakage of macromolecules induced by ischemia-reperfusion in skeletal muscle. Circ Res 1990; 66:1636.
78. Romson J. L., Hook B. G., Kunkel S. et al.// Circulation.- 1983.- Vol.67.- P. 1016-1023.
79. Rutherford's vascular surgery / [edited by] Jack L. Cronenwett, K. Wayne Johnston.— Eighth edition. Copyright © 2014, 2010, 2005, 2000, 1995, 1989, 1976 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
80. Smith JK, Grisham GB, et al. Free radical defense mechanisms and neutrophil infiltration in postischemic skeletal muscle. Am J Physiol 1989; 256: H789-H793

81. Suval W.D., Hobson R.W. II, et al. Assessment of ischemia reperfusion injury in skeletal muscle by macromolecular clearance. J Surg Res 1987; 42: 550-559.
82. Suval W.D., Duran W.N., et al. Microvascular transport and endothelial cell alternations precede skeletal muscle damage in ischemia-reperfusion injury. Am J Surg 1987; 154:211-218.
83. Yasuhara H, Hobson RW II, et al. A new model for studying ischemia-reperfusion injury in the hamster cheek pouch. Am J Physiol 1991;261: H1626-1629
84. Zimmerman G.A., McIntyre T.M., et al. Endothelial cell association platelet-activating factor: a novel mechanism for signaling intercellular adhesion. J Cell Biol 1990;110: 529.