

©І. К. Венгер, Н. І. Герасимюк, С. Я. Костів, І. І. Лойко, М. О. Гусак
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА КОРЕКЦІЇ РЕПЕРFUЗІЙНО-РЕОКСИГЕНАЦІЙНОГО СИНДРОМУ ПРИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО РУСЛА В УМОВАХ ХРОНІЧНОЇ КРИТИЧНОЇ ІШЕМІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК

Резюме. У статті вказано на поширеність оклюзійно-стенотичних уражень артеріального русла нижніх кінцівок та частоту післяопераційних ускладнень після реvascularизації у вигляді реперфузійно-реоксигенаційного синдрому (PPC). Наведено патогенетичні механізми та процеси розвитку PPC, які можуть бути призупинені або ж їх прояв може бути значно знижений при застосуванні комплексу заходів, який повинен бути спрямований на: а) зниження активності нейтрофілів; б) нормалізацію стану ендотеліоцитів; в) ліквідацію вазоконстрикції; г) нормалізацію мікросудинної проникності; ґ) відновлення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. Для профілактики та корекції PPC запропоновано застосовувати інфузію простогландину E₁, пролонговану епідуральну анестезію, поліклональну антинейтрофілну сироватку, моноклональні антитіла, L-селектин, лейкокаферез, статини, бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, похідні індолоцтової кислоти, каталазу, манітол, алопуринол, альфа-токоферол, корвітин, L-аргінін.

Мета дослідження – патогенетично обґрунтувати профілактику реперфузійно-реоксигенаційного синдрому при реvascularизації артеріального русла в умовах хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок.

Матеріали і методи. Матеріалом для роботи були дані літератури за останні 5–10 років із проблеми критичної ішемії нижніх кінцівок та реvascularизації артеріального русла для з'ясування сучасних тенденцій і поглядів на причинні фактори розвитку реперфузійно-реоксигенаційного синдрому.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати досліджень засвідчують, що в основі PPC лежить надходження оксигенованої крові в артеріальне русло ішемізованої нижньої кінцівки. Сформований PPC пролонгує ішемію тканин нижньої кінцівки і сприяє прогресуванню у них процесів дистрофії, які проявляють генералізований депресивний вплив на органи та системи. Для профілактики та корекції PPC запропоновано застосовувати інфузію простогландину E₁, пролонговану епідуральну анестезію, поліклональну антинейтрофілну сироватку, моноклональні антитіла, L-селектин, лейкокаферез, статини, бета-блокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, похідні індолоцтової кислоти, каталазу, манітол, алопуринол, альфа-токоферол, корвітин, L-аргінін.

Висновки. Пусковим фактором складного комплексу патогенетичних механізмів та процесів розвитку PPC є невідповідність між кількістю кисню в крові, що надходить в артеріальну систему нижньої кінцівки при реvascularизуючій операції, і можливістю його спожити реоксигенованими ішемізованими тканинами. Наведені патогенетичні механізми та процеси розвитку PPC можуть бути призупинені або ж їх прояв може бути значно знижений при застосуванні комплексу заходів, який повинен бути спрямований на: а) зниження активності нейтрофілів; б) нормалізацію стану ендотеліоцитів; в) ліквідацію вазоконстрикції; г) нормалізацію мікросудинної проникності; ґ) відновлення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

Ключові слова: оклюзія; артерії; ускладнення; патогенез; профілактика.

ВСТУП Атеросклеротичні оклюзійно-стенотичні ураження артеріального русла нижніх кінцівок складають близько 20 % серед патології серцево-судинної системи [1]. Головною особливістю захворювання є неухильно прогресуючий перебіг, що характеризується розвитком хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок [2]. Недивлячись на очевидні досягнення в судинній хірургії, післяопераційні ускладнення реконструктивних операційних втручань на аорті та магістральних артеріях нижніх кінцівок залишаються на рівні 2,7–3,2 % [3]. Однак значна їх частка належить пацієнтам, у яких після реvascularизації артеріального русла нижніх кінцівок розвивається реперфузійно-реоксигенаційний синдром [4]. Відновлення кровообігу в тривалоішемізованих тканинах нижніх кінцівок супроводжується розвитком складного комплексу взаємозалежних біохімічних, фізіологічних і морфологічних реакцій, що призводять до реперфузійного ушкодження тканин [5, 6].

Метою дослідження було патогенетично обґрунтувати профілактику реперфузійно-реоксигенаційного синдрому при реvascularизації артеріального русла в умовах хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ На сьогодні відсутня єдина і загальноприйнята класифікація реперфузійно-реоксигенаційного синдрому (PPC). В. С. Савельєв [7] виділив етапи розвитку PPC: оклюзійний і постреперфузійний (пострециркуляторний). Потрібно вказати, що дослідник PPC розглядав його в умовах гострої ішемії, але за клініч-

ним перебігом, характеристиками порушення метаболізму, перебудовою гемодинаміки та іншими параметрами PPC при хронічній критичній ішемії нижніх кінцівок має схожі прояви [8]. Оклюзійний етап характеризується розвитком у тканинах дистрофічно-некротичних процесів, маніфестація яких відповідає клінічній стадії ішемії. Реперфузійний (рециркуляторний) етап розпочинається з моменту відновлення кровотоку і йому притаманна перебудова гемодинаміки. Постреперфузійний (пострециркуляторний) період поділено на ранній та пізній. У ранньому відновлення та перебудова мікроциркуляції призводять до вимивання із тканин продуктів порушеного метаболізму, що сприяє розвитку ендотоксемії, підвищенню загального периферичного опору, формуванню гіперкінетичного типу центральної гемодинаміки, появі зон некрозу в м'язовій тканині [9]. У пізньому періоді стійкі морфологічні зміни визначають розвиток поліорганної дисфункції.

Пусковим фактором у розвитку PPC нижніх кінцівок необхідно вважати надходження до ішемізованих тканин кисню. При цьому розвивається невідповідність між кількістю кисню в артеріальній крові й можливістю утилізувати його реоксигенованими тканинами [10, 11]. Обидва наведені процеси тісно пов'язані із кисневотранспортною функцією крові, станом прооксидантно-антиоксидантної системи, балансом електролітів крові, енергетичним забезпеченням міоцитів [12].

Розвиток феномену no-reflow знаходиться в прямій залежності від стану мікроциркуляторного русла: постка-

пілярів і збираючих венул [13]. Активація й адгезія лейкоцитів до капілярного ендотелію проявляється як гостра запальна реакція, наслідком якої є підвищення судинної проникності з наступним діapedезом нейтрофілів. Адгезія лейкоцитів сприяє ряд факторів: зміна функціональних властивостей лейкоцитів у процесі ішемії-реперфузії; зміна функціональних властивостей ендотеліальних клітин; зменшення діаметра капілярів; підвищення спорідненості нейтрофілів до ендотелію посткапілярних венул [14].

При ішемії в умовах гіпоксії тканин нейтрофіли втрачають свою деформуючу здатність, стають малорухомими, на їх плазматичних мембранах активуються рецептори адгезії L-селектин і AM-1 [15]. У свою чергу, активовані лейкоцити, що фіксовані на ендотелії посткапілярних венул, стимулюють зміну функціональних властивостей вказаних клітин [15, 16]. Активація ендотеліальних клітин при реперфузії-реоксигенації проявляється у набутті ними прозапальної здатності, яка включає індукцію факторів адгезії лейкоцитів, метаболітів із прокоагулянтними і вазоконстрикторними властивостями [17].

Порушення функціональної здатності ендотеліальних клітин сприяє їх набряку, зниженню ендотеліального бар'єра, посиленню мікросудинної проникності [18]. Зменшення діаметра капілярів відбувається як результат індукції ішемією-реперфузією набряку ендотеліальних клітин, вторинного стиснення мікросудин із-за надмірного позаклітинного набряку і набряку міоцитів, пролонговано вазоконстрикцією [19].

Реперфузія-реоксигенація призводить до активації ПОЛ, яка генерує ушкодження клітинних мембран і розвиток вільнорадикального некробіозу [20]. Процес супроводжується порушенням метаболізму і підвищеною екскрецією нуклеотидів, нуклеозидів і пуринових основ, які, у свою чергу, є основними постачальниками вільнорадикальних молекул. Активність каталази, глутатіонредуктази і супероксиддисмутази, які нейтралізують вільні радикали в умовах ішемії, різко пригнічена [21]. Супероксидні радикали, взаємодіючи із вуглеводами і білками, порушують процеси окиснювального дезамінування, метилування, що, у свою чергу, призводить до утворення кетонів, альдегідів, перикису [22].

Вільні радикали при ішемії-реперфузії можуть утворювати поліморфнонуклеарні лейкоцити через NADPH-оксидазу систему у мієлопероксидазу, які каталізують синтез цитотоксичних оксидантів. Найбільш вірогідним джерелом продуктів ПОЛ може бути тканинна ксантооксидаза, що локалізована в ендотеліальних клітинах капілярів. Ксантооксидазна активність зростає з підвищенням адгезивної здатності нейтрофілів, при руйнуванні ендотеліальних клітин, при подовженому ішемічному періоді [21].

Важливу роль у патогенезі PPC відіграє ендогенний радикал – оксид азоту (NO) – фактор релаксації ендотелію, ФРЕ [23]. При взаємодії із киснем NO трансформується в пероксинітрат (ONOOH) або гідроксильний радикал. При реперфузії супероксидні радикали руйнують ФРЕ, сприяючи появі вазоконстрикції і утворенню вільнорадикальних продуктів. NO знижує реперфузійне ушкодження ендотелію і покращує оксигенацію тканин. Поряд з цим, ендотелій, протидіючи мікроциркуляторному ефекту NO, опосередковує розвиток феномену no-reflow [24].

PPC супроводжується ушкодженням скелетних м'язів нижніх кінцівок. Останнє проявляється у підвищенні активності креатинфосфокінази у венозній крові, що, у свою

чергу, засвідчує про розвиток ферментемії, як наслідок порушення проникності плазматичних мембран [25]. Гіпоксія при хронічній артеріальній недостатності нижніх кінцівок призводить до метаболічного ацидозу як в регіонарному, так і в загальному кровотоку. Остання сприяє утворенню недоокиснених продуктів обміну і зсуву реакції крові в кислий бік [15]. Ряд дослідників вважає, що раптове надходження крові, збагаченої киснем, до тканин при ревазуляризації нижніх кінцівок на фоні зменшеної здатності його спожити, проявляється у зниженій можливості креатинфосфокінази до її нормалізації у ревазуляризованих нижніх кінцівках [22].

Системний компонент PPC є наслідком впливу активних метаболітів ПОЛ і визначає здатність останніх виходити із мембран із-за більш вираженою гідрофільністю порівняно з початковими ліпідами. Окиснені фосфоліпіди мають виражений вазоактивний і кардіотропний впливи, які проявляється у реперфузійному періоді системним гіпотензивним ефектом за рахунок від'ємного інотропного і кардіодепресивного ефекту [26]. Найчутливіші до реперфузійних ушкоджень є нирки, головний мозок, серце і легені [22]. Найчастіше реперфузійні ушкодження викликають порушення серцевого ритму. Минущу ниркову недостатність діагностують у кожного третього пацієнта, що піддається реконструктивному втручання у плановому порядку. І тільки в 1–2 % із них розвивається гостра ниркова недостатність [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вищенаведені результати досліджень свідчать, що в основі PPC лежить надходження оксигенованої крові в артеріальне русло ішемізованої нижньої кінцівки. Остання є пусковим фактором складного комплексу патогенетичних механізмів та процесів, що формують PPC [10, 11]. Вони включають недостатність капілярної перфузії як наслідок часткової лейкоцитарної оклюзії венозного сегмента мікроциркуляторного русла (феномен no-reflow); адгезію лейкоцитів до ендотелію капілярів і звільнення медіаторів із наступною втратою ендотеліальної цілості, підвищення капілярної проникності; ушкодження міоцитів і внутрітрішньотканинний набряк (reflow-paradox). А сформований PPC пролонгує ішемію тканин нижньої кінцівки і сприяє прогресуванню у них процесів дистрофії, які проявляють генералізований депресивний вплив на органи і системи.

Процеси, що розвиваються при проведенні реконструктивних втручаннях на магістральних артеріях при хронічній артеріальній недостатності нижніх кінцівок, можуть бути призупинені або ж їх прояв може бути значно знижений при застосуванні комплексу заходів, патогенетично обґрунтованих і спрямованих на профілактику, корекцію феноменів no-reflow і reflow-paradox. З огляду на патогенетичні механізми розвитку PPC, комплекс заходів профілактики та корекції повинен бути спрямований на: а) зниження активності нейтрофілів; б) нормалізацію стану ендотеліоцитів; в) ліквідацію вазоконстрикції; г) нормалізацію мікросудинної проникності; ґ) відновлення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги [27, 28].

Для профілактики та корекції PPC запропоновано застосовувати у передопераційному періоді інфузію простагландину E₁ – периферичний вазодилататор, біосинтез якого пригнічується в умовах реперфузії [29]. Його (вазопростан, алпростан, вазопрост) ефективність доведено в клінічній практиці в умовах підготовки та ревазуляризації артеріального русла нижніх кінцівок при ХІНК.

Ефекту периферичної вазодилатації можна досягти при застосуванні пролонгованої епідуральної анестезії у пацієнтів із ХІНК в період підготовки і проведення ревазкуляризуючої операції [30].

Зниження активності нейтрофілів досягається призначенням поліклональної антинейтрофільної сироватки. Лейкоцитарна акумуляція і поступальне обертання лейкоцитів знижується моноклональними антитілами, нейтралізуючим впливом L-селектину [31]. Разом з тим, зниження функціональних можливостей лейкоцитів нейтралізуючим впливом L-селектину може призвести до розвитку ятрогенного імунodefіциту, що є не бажаним в умовах хірургічного втручання на артеріальній системі.

Достатній рівень зниження активності нейтрофілів досягається шляхом проведенням сеансу лейкаферезу. Видаляючи в процесі процедури близько п'ятої частини лейкоцитарного пулу, не тільки знижується активність нейтрофілів, але й рівень системної запальної відповіді [32].

З метою корекції ендотеліальної дисфункції можливим є застосування статинів, які покращують функціональну здатність ендотелію. Саме розміщені на їх поверхні спеціалізовані рецептори до ліпопротеїдів низької щільності, які проявляють ушкоджувальний ефект на ендотелій [15].

Ендотелійзалежна відповідь судин при застосуванні бета-блокаторів зумовлена високоселективною блокадою бета-адренорецепторів і стимулюючим впливом на секрецію NO ендотеліоцитами [16]. Судинорозширювальний ефект бета-блокаторів реалізується через взаємодію із ендотеліальними клітинами метаболічним шляхом L-аргінін/NO. Крім вказаного, препарати володіють дезагрегаційними властивостями і підвищують активність ендотеліальної NO-синтази.

Відомий механізм впливу на функціональний стан ендотелію інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Основна його частина знаходиться на мембрані ендотеліоцитів. Вплив АПФ на регуляцію судинного тону су здійснюється через синтез ангіотензину II і пришвидшеної інактивації брадикініну. Із вказаною вазопроторною дією при РРС призначають престаріум [33].

Антагоністи рецепторів ангіотензину II володіють подібним до АПФ впливом на вказану систему. Але вони вже запобігають дії ангіотензину II на рецептори. Застосування лазортану обґрунтовано модуляцією ним ендотелію і впливом на продукцію оксиду азоту [5].

Для отримання пролонгованої вазоконстрикції необхідно звернути увагу на блокатори кальцієвих каналів.

Ефект антагоністів кальцію пов'язаний із підвищенням активності супероксиддисмутази, блокуванням руйнації NO й агрегацією тромбоцитів. Їх прояв помітно підвищується при одночасному призначенні з нітропрусидом – донатором вільнорадикального NO [13].

Нормалізація мікросудинної проникності при РРС і тим самим зниження постішемичного набряку скелетних м'язів досягається призначенням препаратів групи декстрану–флавоїдину або сольового гіперосмотичного гіпертонічного декстрину. Подібним впливом на мікросудинну проникність володіють похідні індолоцтової кислоти – індометацин, який пригнічує синтез простагландинів – вазоконстрикторів [29].

Важливе значення при профілактиці й корекції РРС необхідно надати відновленню прооксидантно-антиоксидантній рівновазі, зниженню проявів окиснювального стресу [17]. Вказаними властивостями володіють препарати – каталаза, манітол, алопуринол [21, 27]. В основі антиоксидантного ефекту мексикору лежить його здатність активувати сукцинатдегідрогеназний шлях окиснення глюкози, що знижує кисневий процес окиснення жирних кислот при незміненому продукуванні АТФ [11].

Пероксидне окиснення ліпідів інактивує NO-синтазу. Запобігти вказаному ефекту ПОЛ або ж знизити його активність досягають призначенням альфа-токоферолу, корвітину, L-аргінину [16].

ВИСНОВКИ Пусковим фактором складного комплексу патогенетичних механізмів та процесів розвитку РРС є невідповідність між кількістю кисню в крові, що надходить в артеріальну систему нижньої кінцівки при ревазкуляризуючій операції, і можливістю його спожити реоксигенованими ішемізованими тканинами. Вона запускає патогенетичні механізми та процеси розвитку РРС, що включають недостатність капілярної перфузії (феномен no-reflow); адгезію лейкоцитів до ендотелію капілярів і звільнення медіаторів із наступною втратою ендотеліальної цілості, підвищення капілярної проникності; ушкодження міоцитів і внутрішньотканинний набряк (reflow-paradox). Наведені патогенетичні механізми та процеси розвитку РРС можуть бути призупинені або ж їх прояв може бути значно знижений при застосуванні комплексу заходів, який повинен бути спрямований на: а) зниження активності нейтрофілів; б) нормалізацію стану ендотеліоцитів; в) ліквідацію вазоконстрикції; г) нормалізацію мікросудинної проникності; д) відновлення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Диб'як Ю. М. Стан гемодинаміки при різних морфологічних варіантах ураження артеріального русла пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок / Ю. М. Диб'як // Кровообіг та гемостаз. – 2014. – № 1–2. – С. 73–77.
2. Прогнозирование результатов ревазкуляризирующих операций на артериях нижних конечностей на основе методов оценки регионарного кровотоку / Ю. В. Белов, О. А. Виноградов, Н. Д. Ульянов, А. Н. Дзюндзя // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, № 5. – С. 62–67.
3. Бойко В. В. Результаты хирургического лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей / В. В. Бойко, С. А. Фетисов, Д. В. Оклей // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 5. – С. 87–89.
4. Маршалов Д. В. Реперфузионный синдром: понятие, определение, классификация / Д. В. Маршалов, А. П. Петренко,

- И. А. Глуша // Патология кровообращения и кардиология. – 2008. – № 3. – С. 67–72.
5. Basic control of reperfusion effectively protects against reperfusion injury in a realistic rodent model of acute limb ischemia / F. Dick, J. Li, V.N. Girarud [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 118 (19). – P. 1920–1928.
6. Moler III E. R. Заболевание периферических артерий / III E. R. Moler, M. R. Dzhaif. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 224 с.
7. Савельев В. С. Клиническая хирургия : нац. рук. : в 3 т. / В. С. Савельев, А. И. Кириенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1008 с.
8. Калинин П. Е. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей / П. Е. Калинин, А. С. Пшеничников, В. А. Сучков // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23. – 3. – С. 348–352.

9. Вибір об'єму реконструкції при атеросклеротичній оклюзії термінального відділу аорти та магістральних артерій нижніх кінцівок / Л. Я. Ковальчук, І. К. Венгер, С. Я. Костів, Л. В. Шкробот // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 1. – С. 6–10.
10. Blaisdell F. W. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review / F. W. Blaisdell // *Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 10 (6). – P. 620–630.
11. Калинин Р. Е. Эндотелиальная дисфункция и способы ее коррекции при облитерирующем атеросклерозе / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. С. Пшенников. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 152 с.
12. Кузнецов М. Р. Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения реперфузионного синдрома / М. Р. Кузнецов, В. М. Кошкин, К. В. Комов // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2006. – № 12(1). – С. 133–143.
13. Иоскевич Н. Н. Хирургия хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза / Н. Н. Иоскевич. – Гродно : ГрГМУ, 2007. – 315 с.
14. Pericytes support neutrophil subendothelial cell crawling and breaching of venular walls in vivo / D. Proebstl, M. B. Voisin, A. Woodfin [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2012. – Vol. 209 (6). – P. 1219–1234.
15. Сучков И. А. Профилактика рестенозов в реконструктивной хирургии магистральных артерий / И. А. Сучков, А. С. Пшенников, А. А. Герасимов [и др.] // *Наука молодых – Eruditio Juvenium.* – 2013. – № 2. – С. 12–19.
16. Сучков И. А. Эндотелиотропная терапия как способ профилактики рестеноза зоны реконструкции и коррекции дисфункции эндотелия у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / И. А. Сучков, Р. Е. Калинин // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2013. – № 6(5). – С. 54–57.
17. Ишемия и ишемия-реперфузия как модулятор функционирования белка-транспортера гликопротеина-P / Е. Н. Якушева, И. В. Черных, А. В. Шулькин, М. В. Гацаного / *Фармация и фармакология.* – 2015. – № (5s). – С. 124–125.
18. Дисфункция эндотелия и особенности микроциркуляции у пациентов с высоким риском развития реперфузионного синдрома в условиях реваскуляризации операции / А. Б. Колотыло, И. К. Венгер, С. Я. Костив, А. Г. Ифтодий // *Georgian medical news.* – 2018. – № 2. – С. 2–11.
19. Transcapillary forces and the development of oedema in the lower limb of patients with chronic critical ischemia (CLI) / H. Z. Khiabani, M. D. Anvar, A. J. Kroese, E. Stranden // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2000. – Vol. 19 (6). – P. 598–604.
20. Coats P. Differential responses in human subcutaneous and skeletal muscle vascular beds to critical limb ischemia / P. Coats, C. Hillier // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2000. – Vol. 19 (4). – P. 387–395.
21. Влияние гуанидиновых производных на активность супероксиддисмутазы и каталазы при постишемической реперфузии головного мозга у крыс / А. В. Макеева, Т. Н. Попова, О. В. Суховеева, Л. Ф. Панченко / *Нейрохимия.* – 2010. – № 3. – С. 245–250.
22. Вазопротекторный эффект адаптации при ишемическом и реперфузионном повреждении сердца / Е. Б. Манухина, О. Л. Терехина, Л. М. Белкина [и др.] // *Патол. физиология и эксперим. терапия.* – 2013. – № 4. – С. 26–31.
23. Ингаляционный оксид азота для профилактики нарушения артериальной оксигенации при реваскуляризации миокарда с искусственным кровообращением / И. А. Козлов, А. А. Романов, Е. В. Дзыбинская, А. Е. Баландюк // *Общ. реаниматология.* – 2011. – № 7(1). – С. 31–35.
24. Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis: a randomized controlled trial / M. T. Gladwin, G. J. Kato, D. Weiner [et al.] // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305(9). – P. 893–902.
25. Baines C. P. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase / C. P. Baines // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 16 (3–4). – P. 239–243.
26. Bactericidal permeability-increasing protein attenuates systemic inflammation and acute lung injury in porcine lower limb ischemia-reperfusion injury / D. W. Harkin, A. A. Barros, D. Sa, [et al.] // *Ann. Surg.* – 2001. – Vol. 234 (2). – P. 233–244.
27. Ioskevich N. N. Prooxidant-antioxidant balance in blood during the surgical treatment of obliterating arterial atherosclerosis in the lower extremities / N. N. Ioskevich, V. V. Zinchuk // *Rocz. Acad. Med. Bialst.* – 2004. – Vol. 49. – P. 222–226.
28. Патофізіологічно обґрунтована профілактика та лікування реперфузійно-реоксигенаційного синдрому при реваскуляризації нижніх кінцівок в умовах хронічної критичної ішемії нижніх кінцівок / С. Я. Костів, О. Б. Колотило, І. К. Венгер [та ін.] // *Науковий вісник Ужгородського університету.* – 2018. – Вип. 2(58). – С. 24–28.
29. Гавриленко А. В. Состояние микроциркуляции при реперфузионном синдроме после реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей / А. В. Гавриленко, Е. Д. Шабалтас // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова.* – 2003. – № (2). – С. 62–65.
30. Костів С. Я. Корекція реперфузійного синдрому при хірургічному лікуванні пацієнтів із атеросклеротичною оклюзією аорто/клубово-стегнового сегмента / С. Я. Костів // *Шпитальна хірургія.* – 2006. – № 1. – С. 36–40.
31. Gourdin M. J. The impact of ischemia-reperfusion on the blood vessel / M. J. Gourdin, B. Bree, M. De Kock // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2009. – Vol. 26 (7). – P. 537–547.
32. Лейкаферез у профілактиці синдрому системної запальної відповіді / Л. Я. Ковальчук, І. К. Венгер, О. А. Якимчук, І. В. Чепіль // *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* – 2010. – № 1. – С. 70–72.
33. Калинин Р. Е. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей / Р. Е. Калинин, А. С. Пшенников, И. А. Сучков // *Новости хирургии.* – 2015. – № 23(3). – С. 348–352. doi: 10.18484/2305-0047.2015.3.348.

Отримано 08.06.19

©I. K. Venher, N. I. Herasymiuk, S. Ya. Kostiv, I. I. Loyko, M. O. Husak
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF PREVENTION AND CORRECTION OF REPERFUSION-REOXYGENATIVE SYNDROME AT REVASCULARIZATION OF THE ARTERIAL BED IN CONDITIONS OF CHRONIC CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER EXTREMITIES

Summary. The article indicates the prevalence of occlusive-stenotic lesions of the arterial lumen of the lower extremities and the frequency of postoperative complications after revascularization in the form of reperfusion-reoxygenative syndrome (RRS). The pathogenetic mechanisms and processes of RRS development that can be suspended or their manifestation can be significantly reduced in the application of a set of measures, which should be aimed at: a) reducing the activity of neutrophils; b) normalization of the state of endothelial cells; c) elimination of vasoconstriction; d) normalization of microvascular permeability; e) restoring the

prooxidant-antioxidant balance. For prophylaxis and correction of RRS it was proposed to use infusion of prostaglandin E1, prolonged epidural anesthesia, polyclonal antineutrophil serum, monoclonal antibodies, L-selectin, leukapheres, statins, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, indoleacetic acid derivatives, catalase, mannitol, allopurinol, alpha-tocopherol, corvutin, L-arginine.

The aim of the study – pathogenetical substantiation of reperfusion-reoxygenative syndrome prevention in the revascularization of the arterial bed in conditions of chronic critical ischemia of the lower extremities.

Materials and Methods. The material for the work were data from literature over the past 5–10 years on the issue of critical ischemia of the lower extremities and revascularization of the arterial line to find out the current trends and views on the causative factors of reperfusion-reoxygenative syndrome development.

Results and Discussion. The results of researches testify that the basis of RRS is the arrival of oxygenated blood in the arterial channel of the ischemic lower limb. The formed RRS prolongs ischemia of lower limb tissues and promotes the progression of dystrophy, which exhibit generalized depressive effects on organs and systems. For prophylaxis and correction of RRS it is proposed to use infusion of prostaglandin E1, prolonged epidural anesthesia, polyclonal antineutrophil serum, monoclonal antibodies, L-selectin, leukapheres, statins, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, indoleacetic acid derivatives, catalase, mannitol, allopurinol, alpha-tocopherol, corvutin, L-arginine.

Conclusions. The starting factor of the complex of pathogenetic mechanisms and processes of development of RRS is the discrepancy between the amount of oxygen in the blood entering the arterial system of the lower limb during a revascularizing operation and its ability to be consumed by reoxygenated ischemic tissues. The indicated pathogenetic mechanisms and processes of RRS development may be suspended or their manifestation can be significantly reduced by applying a set of measures that should be directed to: a) decrease of activity of neutrophils; b) normalization of the state of endothelial cells; c) elimination of vasoconstriction; d) normalization of microvascular permeability; e) restoration of prooxidant-antioxidant equilibrium.

Key words: occlusion; arteries; complications; pathogenesis; prophylaxis.

©И. К. Венгер, Н. И. Герасимюк, С. Я. Костив, И. И. Лойко, М. О. Гусак

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ РЕПЕРФУЗИОННО-РЕОКСИГЕНАЦИОННОГО СИНДРОМА ПРИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Резюме. В статье указано на распространенность окклюзионно-стенотических поражений артериального русла нижних конечностей и частоту послеоперационных осложнений после реваскуляризации в виде реперфузионно-реоксигенационного синдрома (РРС). Приведены патогенетические механизмы и процессы развития РРС, которые могут быть приостановлены или их проявление может быть значительно снижено при применении комплекса мер, который должен быть направлен на: а) снижение активности нейтрофилов; б) нормализацию состояния эндотелиоцитов; в) ликвидацию вазоконстрикции; г) нормализацию микрососудистой проницаемости; д) восстановление прооксидантно-антиоксидантного равновесия. Для профилактики и коррекции РРС предложено применять инфузию простагландина E₁, пролонгированную эпидуральную анестезию, поликлональную антинейтрофильную сыворотку, моноклональные антитела, L-селектин, лейкоферез, статины, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, производные индолуксусной кислоты, каталазу, маннитол, аллопуринол, альфа-токоферол, корвитин, L-аргинин.

Цель исследования – патогенетически обосновать профилактику реперфузионно-реоксигенационного синдрома при реваскуляризации артериального русла в условиях хронической критической ишемии нижних конечностей.

Материалы и методы. Материалом для работы были данные литературы за последние 5–10 лет по проблеме критической ишемии нижних конечностей и реваскуляризации артериального русла для выяснения современных тенденций и взглядов на причинные факторы развития реперфузионно-реоксигенационного синдрома.

Результаты исследований и их обсуждение. Результаты исследований показывают, что в основе РРС лежит поступление оксигенированной крови в артериальное русло ишемизированной нижней конечности. Сформированный РРС пролонгирует ишемию тканей нижней конечности и способствует прогрессированию в них процессов дистрофии, которые проявляют генерализованное депрессивное воздействие на органы и системы. Для профилактики и коррекции РРС предложено применять инфузию простагландина E₁, пролонгированную эпидуральную анестезию, поликлональную антинейтрофильную сыворотку, моноклональные антитела, L-селектин, лейкоферез, статины, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, производные индолуксусной кислоты, каталазу, маннитол, аллопуринол, альфа-токоферол, корвитин, L-аргинин.

Выводы. Пусковым фактором сложного комплекса патогенетических механизмов и процессов развития РРС является несоответствие между количеством кислорода в крови, поступающей в артериальную систему нижней конечности при реваскуляризирующих операциях, и возможностью его употребить реоксигенованными ишемизированными тканями. Приведенные патогенетические механизмы и процессы развития РРС могут быть приостановлены или их проявление может быть значительно снижено при применении комплекса мер, который должен быть направлен на: а) снижение активности нейтрофилов; б) нормализацию состояния эндотелиоцитов; в) ликвидацию вазоконстрикции; г) нормализацию микрососудистой проницаемости; д) восстановление прооксидантно-антиоксидантного равновесия.

Ключевые слова: окклюзия; артерии; осложнения; патогенез; профилактика.

Адреса для листування: Н. І. Герасимюк, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: herasyumiuknazar@gmail.com