

Колотило О.Б. 

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Стан антиоксидантної, прооксидантної та ендотеліальної систем у пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок та високим ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(4):328-333. doi: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174820

Резюме. Актуальність. Облітеруючий атеросклероз магістральних периферичних судин становить понад 20 % випадків від усієї серцево-судинної патології, тобто відзначається у 3 % від загальної кількості населення. Незважаючи на великий досвід виконання оперативних втручань на артеріях, 3-річна спроможність стегново-підколінних шунтів не перевищує 80 %. Частота реоклюзії судин аорто-клубового сегмента становить від 6 до 42 %. **Метою** дослідження було вивчення особливостей оксидантної, прооксидантної та ендотеліальної систем у пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок. **Матеріали та методи.** В основу роботи покладено аналіз комплексного обстеження та хірургічного лікування 220 хворих на облітеруючий атеросклероз аорти та магістральних артерій нижніх кінцівок. Хворі були розподілені на дві групи за об'ємом операційної реваскуляризації аорто-стегно-підколінного сегмента. Операційне втручання в першій групі пацієнтів включало одномоментну реконструкцію аорто-стегнового та стегно-підколінного сегментів, у пацієнтів другої групи реконструкцію вказаних сегментів було виконано у два етапи. Активність складових прооксидантно-антиоксидантної системи визначали за допомогою спектрофотометричних методів. **Результати.** Дослідження активності процесів вільнорадикального окислення вказують, що процеси, які відбуваються в тканинах нижніх кінцівок, через вплив на них вільних радикалів кисню не лише активують вільнорадикальні процеси, але й можуть потенціювати процеси ушкоджувального впливу на клітини тканин і передусім на ендотеліальну систему. **Висновки.** Ризик розвитку реперфузійних ускладнень у післяопераційному періоді в пацієнтів підтверджується високим рівнем запальної відповіді. При реваскуляризації відбувається руйнування, відшарування ендотеліальних клітин, розширення ендотеліальних параклітинних контактів, що сприяє гіперпроникності ендотеліального моношару.

Ключові слова: реперфузійно-реоксигенаційний синдром; антиоксидантна система; прооксидантна система; ендотеліальна система; критична ішемія; реваскуляризація

Вступ

Облітеруючий атеросклероз магістральних периферичних судин становить понад 20 % випадків від усієї серцево-судинної патології і відзначається у 3 % від загальної кількості населення [1]. Особливість цієї патології полягає в невинному прогресуванні

захворювання, що характеризується наростанням клінічних проявів [2]. Останніми десятиліттями відзначається значне зростання захворюваності на облітеруючий атеросклероз черевної частини аорти та периферичних артерій. Частота такої патології досягає 7,7 % в осіб віком 41–50 років, 8,4 % — 51–60

© 2019. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Колотило Олександр Богданович, кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: kob79@i.ua; контактний тел.: +38095-544-64-75.

For correspondence: Oleksandr Kolotylo, PhD, Associate Professor at the Department of Surgery, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: kob79@i.ua; contact phone: +38095-544-64-75.

Full list of author information is available at the end of the article.

років, 12,3 % — 61–70 років [3, 4]. У 20–40 % хворих розвивається критична ішемія кінцівки. Більше ніж у 90 % хворих із критичною ішемією нижніх кінцівок протягом першого року після встановлення діагнозу виконуються ампутація, реконструктивні або ангіопластичні операції, 25 % хворих потребують високої ампутації кінцівки і 25 % помирають [5, 6].

Незважаючи на великий досвід виконання оперативних втручань на артеріях, 3-річна спроможність стегново-підколінних шунтів не перевищує 80 % [7]. Частота реоклюзії судин аорто-клубового сегмента становить від 6 до 42 % [8].

Вивчаючи зміни мікроциркуляції шкіри за даними лазерної доплерівської флоуметрії і обмінних процесів у тканинах за даними черезшкірного вимірювання парціального тиску кисню, автори відзначають кореляцію між отриманими результатами, клінічними проявами захворювання і показниками інвазивних методів дослідження. Водночас дотепер не визначені об'єктивні критерії діагностики стадій ішемічного синдрому, зокрема критичної ішемії кінцівки [9, 10].

На сучасному етапі особливої гостроти набуває проблема лікування хворих із термінальними стадіями оклюзивних захворювань артерій нижніх кінцівок — критичною ішемією, що відповідає III–IV стадіям хронічної ішемії за класифікацією Б.В. Покровського або III–IV за Fontaine. Критична ішемія відповідає 4, 5 і 6-й категоріям (grade II–III) за Rutherford згідно з 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery [11].

Дослідження активності компонентів прооксидантно-антиоксидантної систем сироватки крові пацієнтів з атеросклеротичним ураженням аорти та магістральних артерій за умови хронічної критичної ішемії і на етапах раннього післяопераційного періоду виявили характерні зміни, що свідчать про активацію процесів вільнорадикального окислення, викликаного не лише патологією, але й операційним втручанням і ускладненнями, які виникають внаслідок розвитку реперфузії.

Метою дослідження було вивчення особливостей оксидантної, прооксидантної та ендотеліальної систем у пацієнтів із хронічною критичною ішемією нижніх кінцівок (ХКІНК) та високим ризиком розвитку реперфузійно-реоксигенаційних ускладнень після реконструктивних операцій.

Матеріали та методи

Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 2 БДМУ «Обґрунтування, розробка та впровадження нових методів профілактики та лікування гнійно-септичних захворювань у хірургії з використанням фізичних чинників» № 0113U004036. Стаття написана з дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої

медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

В основу роботи покладено аналіз комплексного обстеження та хірургічного лікування 220 хворих на облітеруючий атеросклероз аорти та магістральних артерій нижніх кінцівок, розподілених на дві групи за об'ємом операційної реваскуляризації аорто-стегно-підколінного сегмента. Операційне втручання в 1-й групі пацієнтів включало одномоментну реконструкцію аорто-стегнового та стегно-підколінного сегментів, у пацієнтів 2-ї групи (14 хворих) реконструкцію вказаних сегментів було виконано в два етапи.

Активність складових прооксидантно-антиоксидантної системи визначали за допомогою спектрофотометричних методів, оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі Biomat 5 (Великобританія).

Критерієм інтенсивності перекисного окислення ліпідів був вміст активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-АП) у сироватці крові. Рівень ТБК-АП оцінювали за кольоровою реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою за наявності іонів Fe^{3+} . У пробірку з 0,05 мл сироватки крові додавали 0,2 мл 0,27% розчину $FeCl_3$ і через 10 хв доводили до 1,8 мл 0,2 М гліциновим буфером (рН 3,6). Після додавання 1,55 мл 0,8% розчину ТБК суміш кип'ятили на водяній бані впродовж 15 хв, охолоджували, додавали 1 мл 20% трихлороцтової кислоти, 2 мл хлороформу, перемішували і центрифугували протягом 15 хв за умови 3000 об/хв. Верхній шар колориметрували при 532 нм і виражали результати в н/молях МДА, що міститься в 1 мл або 1 мг ліпідів сироватки (Гаврилов В.Б., Мешкорудая М.И., 1983).

Каталазоподібну активність визначали на основі реєстрації залишкової кількості перекису водню після його інкубації з біологічним матеріалом за рН 7,4 і температури 25 °С. Перекис водню визначали шляхом утворення забарвленого комплексу із солями молібдену. Для здійснення реакції 0,025–0,1 мл біологічного матеріалу доводили 0,05 М трис-НСІ буфером (рН 7,4) до 1,0 мл, додавали 2 мл 9 мМ H_2O_2 та інкубували при температурі 25 °С протягом 10–30 хв залежно від біологічного матеріалу. Після інкубації реакцію зупиняли додаванням 2 мл 4% розчину молібдату амонію. Оптичну щільність вимірювали при 410 нм. Результати виражали в мМ інактивованого перекису 1 л матеріалу за 1 секунду (Королюк М.А. і соавт., 1988).

Рівень церулоплазміну (ЦП) визначали модифікованим методом Ревіна, що ґрунтується на окисленні р-фенілендіаміну за участю ЦП із залишками реакції розчином фтористого натрію і визначали оптичну щільність при 540 нм (Колб В.Г., Камышников В.С., 1982).

Активність супероксиддисмутази (СОДМ) визначали в модельній системі утворення супероксидних аніонів під час взаємодії нікотинамідаде-

ніндинуклеотиду и феназинметасульфату. Здатність СОДМ конкурувати за супероксидні аніони виявляли за ступенем інгібіції відновлення нітросинього тетразолію до гідразинтетразолію (Дубинина Е.Е. і соавт., 1983).

Результати

У пацієнтів 1-ї групи на доопераційному етапі відзначено підвищений рівень ТБК-АП ($p < 0,05$) порівняно з показниками здорових осіб, що вказує на суттєву активацію вільнорадикального окислення. При цьому антиоксидантний потенціал перебував на достатньо високому рівні.

На фоні підвищеної активності каталази і СОДМ відзначали підвищення рівня ЦП, порівнюючи з контролем, на 14,2 % ($p < 0,05$).

Реваскуляризація нижніх кінцівок у пацієнтів 1-ї групи сприяє активації вільнорадикального окислення (табл. 1). Водночас рівень ТБК-АП через 6 годин після операції підвищився порівняно з доопераційним періодом на 15,2 % ($p < 0,05$). Одночасно відбувалось зростання активності каталази і СОДМ та рівня ЦП. Це вказує на те, що операційне втручання за атеросклеротичного ураження магістральних артерій сприяє активності прооксидантно-антиоксидантної системи.

Дослідивши активність прооксидантно-антиоксидантної системи на доопераційному етапі у пацієнтів із ризиком розвитку реперфузійних ускладнень, автори встановили, що рівень ТБК-АП, активність каталази і СОДМ вищі ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами 1-ї групи у цей же період. Водночас у пацієнтів 2-ї групи відзначено такий самий рівень ЦП, як і у пацієнтів 1-ї групи.

Операційне втручання у пацієнтів 2-ї групи спричиняло суттєву активацію процесів вільнорадикального окислення. Водночас рівень ТБК-АП через 6 годин після операції зростав порівняно з доопераційним періодом, на 21,7 % ($p < 0,001$). Це відбувалося на фоні активації каталази і ЦП. Їх активність зростала, відповідно, у 2,4 ($p < 0,001$) та 1,3 ($p < 0,05$) рази. Поряд із цим активність СОДМ через 6 годин після операції знижувалася в 1,8 ($p < 0,001$) рази.

Отримані результати дослідження активності вільнорадикального окислення вказують, що процеси, які відбуваються в тканинах нижніх кінцівок, через вплив на них вільних радикалів кисню, не лише активують вільнорадикальні процеси, але й можуть потенціювати процеси ушкоджувального впливу на клітини тканин і, передусім, на ендотеліальну систему.

При атеросклеротичному ураженні артеріальних магістралей нижніх кінцівок бере участь ендотеліальна система судинного русла, на що вказує поява вираженої ендотеліальної дисфункції.

У пацієнтів 1-ї групи за умови ХКІНК відзначають виражений рівень ендотеліальної дисфункції (табл. 2). Зокрема, в доопераційному періоді у хворих вказаної групи вміст у крові циркулюючих ендотеліальних клітин зростає у 2,1 рази ($p < 0,001$), ендотеліну-1 — в 1,6 рази ($p < 0,001$), Р- і Е-селектину — відповідно в 1,5 ($p < 0,001$) і 1,2 ($p < 0,05$) рази. Підвищення у 2,2 рази ($p < 0,001$) рівня в крові NO та збільшення в 1,6 рази ($p < 0,001$) вмісту в крові VEGF вказують на рівень ішемічного ураження тканин.

Реваскуляризація нижніх кінцівок у пацієнтів 1-ї групи знижує інтенсивність ішемії тканин. На це вказує зниження в 1,4 рази ($p < 0,05$) рівня в крові NO та зниження в 1,4 рази ($p < 0,05$) вмісту в крові VEGF порівняно з доопераційними показниками. Операційне втручання сприяє росту ендотеліальної дисфункції, що відбувається через збільшення в 1,6 рази ($p < 0,05$) вмісту в крові ЦЕК та в 1,9 рази ($p < 0,001$) ендотеліну-1, в 1,5 ($p < 0,001$) і 1,2 ($p < 0,05$) рази відповідно Р- і Е-селектину. Водночас відзначено зниження в 1,3 ($p < 0,05$) рази вмісту в крові Р- і Е-селектину та зниження до рівня $2,25 \pm 0,47$ нг/мл вмісту в крові t-РА.

Для пацієнтів із високим ризиком розвитку реперфузійних ускладнень вже на доопераційному етапі характерним є високий рівень ендотеліальної дисфункції, що більш виражена, ніж це відзначають у пацієнтів 1-ї групи. Зокрема, вміст ЦЕК у крові пацієнтів 1-ї групи в 1,4 ($p < 0,05$) рази, вміст ендотеліну-1 у крові в 1,5 ($p < 0,05$) рази вищий, ніж у пацієнтів 2-ї групи. Менш помітно це під час дослідження вмісту в крові Р- і Е-селектину — їх на-

Таблиця 1. Активність прооксидантно-антиоксидантної системи у пацієнтів з облітеруючим атеросклерозом артерій нижніх кінцівок ($M \pm m$)

| Показник | | ТБК-АП, нмоль/мг | Каталаза, нмоль/мг · с | СОДМ, ОД/мгНв | ЦП, мг/мл |
|----------|-----------------------------|------------------|------------------------|---------------|------------------|
| Група | Норма | 43,74 ± 2,44 | 0,30 ± 0,05 | 0,68 ± 0,12 | 218,73 ± 5,18 |
| 1-ша | До операції | 64,82 ± 2,81 | 0,38 ± 0,05 | 0,83 ± 0,17 | 257,16 ± 6,71 |
| | Через 6 год після операції | 79,35 ± 2,59 | 0,69 ± 0,07 | 0,69 ± 0,18 | 272,21 ± 6,75 |
| | Через 12 год після операції | 74,43 ± 3,06 | 0,80 ± 0,08 | 0,62 ± 0,19 | 273,37 ± 4,28 |
| 2-га | До операції | 75,69 ± 2,51 | 0,49 ± 0,05* | 0,96 ± 0,18* | 251,16 ± 6,41* |
| | Через 6 год після операції | 96,61 ± 3,21** | 1,18 ± 0,12** | 0,53 ± 0,13 | 319,23 ± 8,94** |
| | Через 12 год після операції | 98,11 ± 3,22*** | 1,35 ± 0,17*** | 0,54 ± 0,14 | 329,41 ± 8,74*** |

Примітки: * — вірогідна різниця між показниками до операції у пацієнтів 1-ї групи та показниками до операції в пацієнтів 2-ї групи; ** — вірогідна різниця між показниками через 6 год після операції у пацієнтів 1-ї групи та показниками через 6 год після операції в пацієнтів 2-ї групи; *** — вірогідна різниця між показниками через 12 год після операції у пацієнтів 1-ї групи та показниками через 12 год після операції в пацієнтів 2-ї групи.

Таблиця 2. Рівень молекул середньої маси, міоглобіну та альбуміну у хворих на облітеруючий атеросклероз артерій нижніх кінцівок (M ± t)

| Показник | | МСМ, ум.од. | МГ, нг/мл | Альбумін, г/л |
|----------|-----------------------------|----------------|------------------|---------------|
| Група | Норма | 0,26 ± 0,01 | 64,78 ± 9,36 | 35,72 ± 1,31 |
| 1-ша | До операції | 0,34 ± 0,03 | 78,13 ± 7,45 | 33,74 ± 0,64 |
| | Через 6 год після операції | 0,46 ± 0,06 | 138,62 ± 4,74 | 32,45 ± 0,83 |
| | Через 12 год після операції | 0,48 ± 0,03 | 142,19 ± 6,35 | 32,76 ± 0,94 |
| 2-га | До операції | 0,45 ± 0,05* | 99,83 ± 5,85* | 31,57 ± 0,65 |
| | Через 6 год після операції | 0,85 ± 0,04** | 171,62 ± 5,24** | 29,52 ± 0,83 |
| | Через 12 год після операції | 0,89 ± 0,06*** | 175,49 ± 6,53*** | 29,97 ± 0,75 |

Примітки: * — вірогідна різниця між показниками до операції у пацієнтів 1-ї групи та показниками до операції в пацієнтів 2-ї групи; ** — вірогідна різниця між показниками через 6 год після операції у пацієнтів 1-ї групи та показниками через 6 год після операції у пацієнтів 2-ї групи; *** — вірогідна різниця між показниками через 12 год після операції в пацієнтів 1-ї групи та показниками через 12 год після операції у пацієнтів 2-ї групи.

явність у крові підвищена, але невірогідно. Вищий в 1,2 раза ($p < 0,05$) рівень у крові NO та зростання в 1,3 раза ($p < 0,05$) вмісту в крові VEGF вказують на більш виражені ішемічні прояви нижніх кінцівок у пацієнтів 2-ї групи порівняно з хворими 1-ї групи.

Реваскуляризація нижніх кінцівок у пацієнтів 2-ї групи посилює розвиток високого рівня ендотеліальної дисфункції, що характеризується значним збільшенням вмісту в крові всіх маркерів ендотеліальної системи судин. Зокрема, через 6 год після операції відзначають збільшення в 1,8 раза ($p < 0,001$) вмісту в крові ЦЕК, у 2,0 раза ($p < 0,001$) ендотеліну-1, в 1,5 раза ($p < 0,05$) Р-селектину за одночасного зниження рівня в крові Е-селектину та t-РА. Зниження в післяопераційному періоді рівня NO і VEGF вказує на ушкоджувальну дію оксигенованого потоку крові на тканини нижньої кінцівки.

Для визначення рівня ендогенної інтоксикації та обширності ушкодження м'язової тканини нижніх кінцівок при реваскуляризації проведено визначення рівня молекул середньої маси (МСМ), міоглобіну (МГ) та альбуміну у регіонарній венозній крові нижніх кінцівок.

Обговорення

Основним токсичним субстратом ендотоксикозу є продукти клітинної дезорганізації, неповного розпаду та неферментативного перетворення білків крові і тканин. Останні — це переважно середньомолекулярні пептиди з молекулярною масою 500–5000 Да [12–14].

Визначення середньомолекулярних пептидів — молекул середньої маси відображає здебільшого рівень токсемії, а не сам процес ендогенної інтоксикації [15–17].

У пацієнтів 1-ї групи в доопераційному періоді рівень вмісту МСМ і МГ незначно перевищує показники норми. Реваскуляризація нижніх кінцівок сприяє росту вмісту у венозній крові нижньої кінцівки продуктів клітинної дезорганізації. Вміст у венозній крові через 12 год після операції МСМ і МГ зростав відповідно в 1,4 ($p < 0,05$) і 1,8 ($p < 0,05$) раза (табл. 2).

У пацієнтів 2-ї групи вже на доопераційному етапі рівень вмісту МСМ і МГ незначно перевищує показники пацієнтів 1-ї групи. Він вищий у 1,3 ($p < 0,05$) раза порівняно з пацієнтами 1-ї групи. Після реваскуляризації нижніх кінцівок виникає значне збільшення вмісту у венозній крові нижньої кінцівки продуктів клітинної дезорганізації. Зокрема, вміст у венозній крові через 12 год раннього післяопераційного періоду МСМ і МГ зростав відповідно у 2,0 ($p < 0,001$) і 1,8 ($p < 0,05$) раза порівняно з доопераційним періодом.

Дослідження вмісту альбуміну на всіх етапах лікувального процесу свідчить про невірогідні зміни у бік зниження його рівня сироватки крові у ранньому післяопераційному періоді в обох досліджуваних групах пацієнтів.

За вказаної умови відбувається активація вільнорадикального окислення як результат підвищеної активності компонентів прооксидантно-антиоксидантної системи [18–20].

Висновки

1. Ризик розвитку реперфузійних ускладнень у післяопераційному періоді в пацієнтів підтверджується високим рівнем запальної відповіді, що характеризується вираженим лейкоцитарним індексом інтоксикації, індексом зсуву лейкоцитів, високою фагоцитарною активністю нейтрофілів, моноцитів та їх оксидативною здатністю, в якій беруть участь усі групи цитокінів, серед них найважливіші — прозапальні цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6), протизапальний цитокін (ІЛ-4) та ФНП- α .

2. При реваскуляризації відбувається руйнування, відшарування ендотеліальних клітин, розширення ендотеліальних параклітинних контактів, що сприяє гіперпроникності ендотеліального моношару. Прогресування процесу супроводжується залученням у дію все більшої маси тканин, високим ступенем ішемії нижньої кінцівки, про що свідчить різке зниження в крові рівня NO і VEGF.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, et al. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):145-53. doi: 10.1056/NEJMoa1406235.
2. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(39):3035-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehx108.
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
4. Santistevan JR. Acute Limb Ischemia: An Emergency Medicine Approach. *Emerg Med Clin North Am*. 2017 Nov;35(4):889-909. doi: 10.1016/j.emc.2017.07.006.
5. Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, et al. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc*. 2014 Dec 4;3(6):e001330. doi: 10.1161/JAHA.113.001330.
6. Schultz MJ, Dunser MW, Dondorp AM, et al. Current challenges in the management of sepsis in ICUs in resource-poor settings and suggestions for the future. *Intensive Care Med*. 2017 May;43(5):612-624. doi: 10.1007/s00134-017-4750-z.
7. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
8. Shamma NW. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(2):229-34. doi: 10.2147/vhrm.2007.3.2.229.
9. Shamma NW, Radaideh Q. A Combined Radial and Pedal Access to Treat a Flush Chronic Total Occlusion of the Superficial Femoral Artery in a Critical Limb Ischemia Patient. *Open J Cardiovasc Surg*. 2019 Mar 10;11:1179065219834523. doi: 10.1177/1179065219834523.
10. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The risk of disease progression in peripheral arterial disease is higher than expected: a meta-analysis of mortality and disease progression in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016 Mar;51(3):395-403. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.10.022.
11. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018 Mar 1;39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
12. Strobl FF, Brechtel K, Schmehl J, et al. Twelve-month results of a randomized trial comparing mono with dual antiplatelet therapy in endovascularly treated patients with peripheral artery disease. *J Endovasc Ther*. 2013 Oct;20(5):699-706. doi: 10.1583/13-4275MR.1.
13. Sultan S, Chua BY, Hamada N, Hynes N. Preoperative vascular screening in the presence of aortic, carotid and peripheral pathology for patients undergoing their first arterial intervention: 18 month follow-up. *Int Angiol*. 2013 Jun;32(3):281-90.
14. Teague HL, Ahlman MA, Alavi A, et al. Unraveling Vascular Inflammation: From Immunology to Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Sep 12;70(11):1403-1412. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.750.
15. European Stroke Organisation, Tenders M, Aboyans V, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(22):2851-906. doi: 10.1093/eurheartj/ehr211.
16. Teraa M, Conte MS, Moll FL, Verhaar MC. Critical limb ischemia: current trends and future directions. *J Am Heart Assoc*. 2016 Feb 23;5(2). pii: e002938. doi: 10.1161/JAHA.115.002938.
17. van de Weijer MA, Vonken EJ, de Vries JP, Moll FL, Vos JA, de Borst GJ. Technical and clinical success and long-term durability of endovascular treatment for atherosclerotic aortic arch branch origin obstruction: evaluation of 144 procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Jul;50(1):13-20. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.03.058.
18. Vemulapalli S, Dolor RJ, Hasselblad V, et al. Comparative effectiveness of medical therapy, supervised exercise, and revascularization for patients with intermittent claudication: a network meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2015 Jun;38(6):378-86. doi: 10.1002/clc.22406.
19. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. 2014 May;2(5):380-6. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70061-X.
20. Zeller T, Tepe G. Treatment of acute limb ischemia with focus on endovascular techniques. *Vasa*. 2009 May;38(2):123-33. doi: 10.1024/0301-1526.38.2.123.

Отримано 08.05.2019

Information about author

Oleksandr Kolotylo, PhD, Associate Professor at the Department of Surgery, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: kob79@i.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3905-5052>

Колотило А.Б.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Состояние антиоксидантной, прооксидантной и эндотелиальной систем у пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей и высоким риском развития реперфузионно-реоксигенационных осложнений

Резюме. Актуальность. Облитерирующий атеросклероз магистральных периферических сосудов составляет более 20 % случаев всей сердечно-сосудистой патологии, то есть свыше 3 % общей численности населения. Несмотря на

большой опыт выполнения оперативных вмешательств на артериях, 3-летняя способность бедренно-подколенных шунтов не превышает 80 %. Частота реокклюзии сосудов аорто-подвздошного сегмента составляет от 6 до 42 %. **Це-**

лю исследования было изучение особенностей оксидантной, прооксидантной и эндотелиальной систем у пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей. **Материалы и методы.** В основу работы положен анализ комплексного обследования и хирургического лечения 220 больных облитерирующим атеросклерозом аорты и магистральных артерий нижних конечностей. Больные были распределены на две группы по объему операционной реваскуляризации аорто-бедренно-подколенного сегмента. Операционное вмешательство в первой группе пациентов включало одномоментную реконструкцию аорто-бедренного и бедренно-подколенного сегментов, у пациентов второй группы реконструкция указанных сегментов выполнена в два этапа. Активность составляющих прооксидантно-антиоксидантной системы определяли с помощью спектрофотометрического метода. **Результаты.** Исследование активности процессов

свободного радикального окисления указывает на то, что процессы, происходящие в тканях нижних конечностей, из-за влияния на них свободных радикалов кислорода не только активируют свободнорадикальные процессы, но и могут усиливать процессы повреждающего воздействия на клетки тканей и прежде всего на эндотелиальную систему. **Выводы.** Риск развития реперфузионных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов подтверждается высоким уровнем воспалительного ответа. При реваскуляризации происходит разрушение, отслоение эндотелиальных клеток, расширение эндотелиальных параклеточных контактов, что способствует гиперпроницаемости эндотелиального слоя.

Ключевые слова: реперфузионно-реоксигенационный синдром; антиоксидантная система; прооксидантная система; эндотелиальная система; критическая ишемия; реваскуляризация

O.B. Kolotylo

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

State of antioxidant, pro-oxidant and endothelial systems in patients with chronic critical lower limb ischemia and high risk of reperfusion-reoxygenation complications

Abstract. Background. Obliterating atherosclerosis of the peripheral arterial vessels accounts for more than 20 % of cases of cardiovascular pathology, that is more than in 3 % of the total population. Despite the large experience of performing operative arterial interventions, the 3-year ability of the femoral subcutaneous shunts does not exceed 80 %. The frequency of re-occlusion of iliac arteries is from 6 to 42 %. The purpose of the research was to study the features of the oxidant, pro-oxidant and endothelial systems in patients with chronic critical lower limb ischemia. **Materials and methods.** The work is based on the analysis of complex examination and surgical treatment of 220 patients with obliterating atherosclerosis of aorta and main arteries of the lower extremities. The patients were divided into two groups in terms of volume of surgical revascularization of femoropopliteal arteries. In the first group of patients, operative intervention included one-stage reconstruction of the aorta-femoral and femoropopliteal segments, in patients of the second group,

the reconstruction of the indicated segments was performed in two stages. The activity of the components of the pro-oxidant-antioxidant system was determined using spectrophotometric methods. **Results.** Investigations of the activity of free-radical oxidation demonstrated that the processes involving the tissues of the lower limbs, due to the influence of oxygen free radicals on them, not only activate free radical processes, but can also enhance the processes of damaging effects on the tissue cells and, moreover, on the endothelial system. **Conclusions.** The risk of reperfusion complications in the postoperative period in patients is confirmed by the high level of the inflammatory response. When revascularization occurs, the destruction, detachment of endothelial cells, the spread of endothelial cell-cell contacts contributes to increase of penetration of the endothelial layer.

Keywords: reperfusion and reoxygenation syndrome; antioxidant system; pro-oxidant system; endothelial system; critical ischemia; revascularization