

# Реперфузійний синдром після реваскуляризації ішемії нижніх кінцівок



С. М. Генік, А. В. Симчич

ДВНЗ «Івано-Франківський національний  
медичний університет»

Огляд літератури стосовно розвитку реперфузійного синдрому здійснено з метою встановлення патофізіологічних змін в ішемізованих тканинах нижніх кінцівок після їх реваскуляризації. Доведено, що відновлення артеріального кровотоку супроводжується пошкодженням і дисфункцією первинно ішемізованих тканин, що виявляється порушенням цілісності клітинних мембран, активацією процесів апоптозу й некрозу клітин унаслідок порушення енергетичного та іонного обміну зі збільшенням продукції токсичних форм кисню. Виникає оксидантний стрес, швидке зниження енергетичного потенціалу клітин, порушення іонного гомеостазу, яке супроводжується подальшим дисбалансом в антиоксидантній системі та прогресуванням ішемії. Визначено основні принципи діагностики, запобігання розвитку та лікування реперфузійного синдрому.

**Ключові слова:** реперфузійний синдром, реваскуляризація нижніх кінцівок, патофізіологічні зміни.

Реперфузійний синдром — це складний мультифакторний процес пошкодження й дисфункції первинно ішемізованих тканин у результаті відновлення артеріального кровотоку, що виявляється порушенням цілісності клітинних мембран, активацією процесів апоптозу й некрозу клітин унаслідок порушення енергетичного та іонного обміну зі збільшенням продукції токсичних форм кисню [20].

При тривалій ішемії тканин кінцівки настає запускання мікроциркуляторного русла з подальшою редукцією мікросудин, що виявляється зменшенням їх кількості і зниженням тканинного кровотоку. На тлі відновлення артеріальної гемодинаміки в кінцівці об'єм крові, яка надходить у мікроциркуляторне русло, наближається до нормального, а об'єм мікроциркуляторного русла не збільшується, що призводить до одномоментного збільшення швидкості плинку крові у всіх мікросудинах і росту базального кровотоку [22, 32, 33]. Водночас

справжніх капілярів недостатньо для забезпечення через нутритивне русло адекватного об'єму крові, що зумовлює підвищене артеріоло-венулярне шунтування [10, 25]. Пряма реваскуляризація супроводжується прогресуванням регіонарної венозної гіпертензії і глибоким порушенням тканинного кровотоку.

Реперфузійний синдром ще називають «реперфузійно-ішемічним» або ще «синдромом реоксигенації» [8, 15, 16], за якого виникає оксидантний стрес. Адже в разі зупинки кровообігу відбувається протеазнозалежне перетворення ферменту ксантингідрогепази на ксантинооксидазу, якої у звичайних умовах немає в клітині [12, 21, 32]. Макроергічні сполуки АТФ, віддаючи енергію, розпадаються до гіпоксантину, а під дією ксантинооксидази утворюється ксантин і активна форма кисню — супероксиданіон. Це часто стає причиною системного шоку та пульмональної недостатності.

Провідним чинником у розвитку реперфузійно-ішемічного пошкодження слугує швидке зниження енергетичного потенціалу клітини. Виснаження запасів АТФ і креатинфосфату з одночасним збільшенням концентрації молочної кислоти призводить до деполіризації мембран із порушенням транспортування через неї речовин унаслідок виникнення дисфункції іонних насосів. Калій

Стаття надійшла до редакції 20 червня 2016 р.

Генік Степан Миколайович, д. мед. н.,  
проф. кафедри загальної хірургії  
76008, м. Івано-Франківськ, вул. Федьковича, 91, ОКЛ

© С. М. Генік, А. В. Симчич, 2016

виходить з клітини, зумовлюючи збільшення об'єму позаклітинної рідини й ішемічного набряку клітини, а натрій і кальцій надходять у неї, унаслідок чого настає збільшення внутрішньоклітинного об'єму з пошкодженням внутрішньоклітинних структур, насамперед мітохондрій [14, 20].

Порушення іонного гемостазу супроводжується подальшим дисбалансом в антиоксидантній системі і прогресуванні ішемії: зменшується спорідненість гемоглобіну до кисню, знижується вироблення і вміст найбільш значущих біоактивних речовин (NO, CO<sub>2</sub>, простагліцину, супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, токоферолів, аскорбінової кислоти, ретинолу) [3, 4, 8, 26]. Водночас у плазмі крові підвищується концентрація активної фосфоліпази A<sub>2</sub>, триває вивільнення із мембранних ліпідів арахідонової кислоти, що слугує попередником простагландинів, лейкотрієнів, інтерлейкінів, тромбоксану A<sub>2</sub> і фактора некрозу пухлин, у процесі синтезу яких продукуються вільні радикали [8, 26]. Вірогідним індикатором ступеня тканинного пошкодження виступає зміна рівня малонового діальдегіду в крові, а як маркер активації захисно-адаптаційних реакцій розглядають рівень антиперекисної активності плазми крові [13].

Унаслідок постішемічної ревазуляризації, посилення кровотоку і оксигенації настає виражене збільшення генерації активних форм кисню, що призводить до значно більшої продукції супероксидрадикалу, який має високу цитотоксичну дію. Взаємодіючи з білками й вуглеводами, активні форми кисню порушують процеси окисного дезамінування й утворення багатьох токсичних речовин. Взаємодіючи з біомембранами, вільнорадикальні форми кисню індукують перекисне окиснення ліпідів мембран, зміни у структурі їхніх білків з порушенням проникності і ще більше пригнічують біоелектричні процеси клітини [20, 26, 31].

У цілому при реперфузійно-ішемічному синдромі виокремлюють два компоненти: локальний, пов'язаний з пошкодженням місцевих, раніше ішемізованих тканин, і системний, що полягає у вторинному пошкодженні органів і тканин, віддалених від первинно ішемізованих. Проте повністю розмежувати два ці компоненти неможливо через спільність усіх процесів, що відбуваються в організмі.

Системні вияви реперфузійно-ішемічного синдрому можуть бути різними, зумовлюючи такі ускладнення різного ступеня, як порушення скоротливої функції серця, параліч коронарних судин, респіраторний дистрес-синдром, набряк мозку, ниркову недостатність, сепсис, синдром поліорганної недостатності, ДВЗ-синдром, синдром системної запальної відповіді [5, 20, 31, 33]. Після відновлення кровотоку в нижніх кінцівках у хворих з гострою артеріальною емболією також часто спостерігають ускладнення у вигляді набря-

ку легень, ателектазів, інтраальвеолярних геморагій, великих емболій, тромбоцитарно-фібринових мікроемболій.

Інтенсивність різних порушень у різних тканинах індивідуальна й залежить від ступеня васкуляризації, імунокомпетентності та функціональної активності. Ці фактори визначають як об'єм місцевого реперфузійного пошкодження, так і ступінь пошкодження раніше не ішемізованих тканин.

Місцеві вияви реперфузійно-ішемічного синдрому в умовах гострої і хронічної ішемії залежать від ступеня пошкодження ендотелію, вивільнення певної кількості вільних радикалів і парадоксального зменшення надходження кисню до тканин (зумовлені блоком мікроциркуляції внаслідок набряку ендотелію і збільшенням частки артеріовенулярного шунтування [20]).

Зменшення інтенсивності мікроциркуляції і збільшення артеріовенозного скиду виступає основою важливого компенсаторного механізму, що запускається у відповідь на реперфузійну травму. Зміни периферичної мікрогемодинаміки виникають у зв'язку з недостатнім відновленням функції мікроциркуляторної системи, що не в змозі впоратися з різким збільшенням притоку артеріальної крові. Це дає змогу зменшити подальше пошкодження тканин ішемізованого органа, а також вияви автоінтоксикації, оскільки зі зменшенням артеріального кровоплину і збільшенням венозного повороту через артеріовенозні шунти зменшується об'єм одночасного надходження в системний кровотік продуктів анаеробного гліколізу та інших біологічно активних субстанцій, що утворюються в зоні ішемії і реперфузії [8, 27].

Незважаючи на те, що реперфузійне пошкодження кінцівки завжди починається зі змін в ендотелії, призводячи до порушення його проникності, судини більш адаптовані до ішемії. Більш уразливі щодо критичної ішемії кісткова, нервова і м'язова тканини [13, 24]. Зміни у скелетній мускулатурі починаються приблизно через 3 години від настання гострої ішемії і набувають характеру незворотних через 6 годин [8, 19, 20]. Із ушкодженням м'язової тканини пов'язані найсуттєвіші біохімічні порушення в гемостазі кінцівки, зміни в кислотно-основному та іонному балансі, нагромадження токсичних продуктів [24, 33].

У нормі під час опускання кінцівки підвищується тиск у судинному руслі. У відповідь на це рефлекторно виникає констрикція прекапілярних сфінктерів для зниження гідростатичного тиску в нутритивних капілярах та запобігання інтерстиціальному набряку. У хворих із хронічною критичною ішемією під час опускання кінцівки не виникає спазму прекапілярних сфінктерів, а зростання регіонарного венозного тиску приводить до зниження об'єму шунтування та збільшення кровотоку в нутритивних капілярах [10, 33].

При гострій ішемії тяжкість реперфузійно-ішемічного синдрому після реваскуляризації в першу чергу залежить від тривалості захворювання, а також від рівня й повноти реваскуляризації, тимчасом як при хронічній ішемії — більшою мірою від об'єму реваскуляризованих тканин, стану мікроциркуляторного русла й розвитку колатералей [7]. Для всіх хворих із хронічною артеріальною недостатністю нижніх кінцівок характерне зниження показників шунтування на гомілці після прямої реваскуляризації до або нижче за нормальне значення, що свідчить про перерозподіл потоку еритроцитів у системі мікроциркуляції після відновлення артеріального притоку крові в кінцівці в бік нутритивного капілярного русла [10].

Діагностика реперфузійно-ішемічного синдрому в основному ґрунтується на оцінці мікрогемодинаміки. Йдеться про найпоширеніші методи: транскутанне визначення напруження кисню, лазерну доплерографію, сцинтиграфію і фотоплетизмографію, вимірювання шкірного перфузійного тиску й сегментарного артеріального тиску, визначення відношення сегментарного артеріального тиску до шкірного перфузійного тиску (при його значенні більше 1,0 діагностують перфузійний синдром).

Для діагностичної можливості визначення кількості функціональних капілярів, тобто інтенсивності об'ємного периферичного кровотоку при реваскуляризації, а також реперфузійно-ішемічному синдромі, багато авторів визначають перфузійний індекс [9, 18, 23, 28, 33]. Він слугує додатковим діагностичним інструментом, що дає змогу об'єктивізувати стан периферичного кровотоку, заповнення судинного русла, спроможність об'ємного периферичного кровоплину, а звідси — оцінювати компенсаторний резерв і стан оксидантного стресу.

Крім того, уявлення про тканинний метаболізм у період ішемії — реперфузії дає визначення газового складу артеріальної і венозної крові в реоксигенованій кінцівці. Під час визначення артеріовенозної різниці за киснем враховують парціальне напруження кисню в крові й насичення ним гемоглобіну. Відомий спосіб прогнозування реперфузійного синдрому, який передбачає виконання проби реактивної гіперемії в передопераційний період, визначення відношення максимального рівня перфузії тканин до вихідного і за його значення менше 2,0 прогнозування реперфузійного синдрому.

Основні методи профілактики й лікування реперфузійно-ішемічного синдрому поділяють на три групи: передопераційної підготовки; інтраопераційної профілактики; післяопераційного протизапального й детоксикаційного лікування, спрямованого на зменшення шкоди від реперфузії.

Що стосується передопераційної підготовки, то основне завдання полягає в підготовці кінцівки до реперфузійного пошкодження. Тому її проводять

перед оперативним втручанням. Ці заходи розділяють на механічні та медикаментозні.

Одним із варіантів механічного методу є декілька короткочасних циклів моделювання ішемії (наприклад, перетискання кінцівки пневматичною манжетою), що підвищує ступінь наступної стійкості тканин до реперфузійного пошкодження [11, 29]. Така короткочасна модель реперфузійно-ішемічного стресу дає можливість адаптувати мікроциркуляторне русло до дилатації: створити умови, за яких тканини будуть стійкішими до місцевого пошкодження.

Поряд з механічним методом вводять препарати, що підвищують стійкість до ішемії. З-поміж препаратів метаболічної терапії найефективніші донатори оксиду азоту, антагоністи кальцію, мембраностабілізатори, антиоксиданти, нейропротектори тощо [1, 7, 17, 27, 30, 34].

В Європі і США використовують регіонарну контрольовану перфузію для видалення токсичних продуктів з ішемізованої кінцівки. Для контрольованої перфузії застосовують розчини, що містять кальцій і антиоксиданти з певною кислотністю, осмолярністю й температурою та вводяться під контролем часу і певним тиском [18, 25]. Осмолярність і кислотність розчинів, які вводять при контрольованій перфузії, має принципове значення, тому що після усунення оклюзії кров, яка надходить до тканин, характеризується меншим осмотичним тиском і кислотністю щодо клітин, які були в умовах ішемії. Тому перфузія гіперосмолярними розчинами має значно кращий результат.

У ході післяопераційного протизапального й детоксикаційного лікування одним із методів впливу є локальна гіпертермія, за якої гальмується постішемічний набряк і пригнічуються протеолітичні ферменти. До цієї ж групи зараховують методику створення тимчасових штучних артеріовенозних анастомозів, що дають можливість регулювати приплив артеріальної крові до кінцівки шляхом прямого скидання артеріальної крові у венозне русло [7], відновні операційні втручання на артеріальному руслі нижньої кінцівки у віддалений післяопераційний період [6].

Крім того, для лікування постішемічного набряку використовують інгібітори протеаз у великих дозах. Оскільки доведено, що низько- і високомолекулярні гепарини по-різному впливають на продукцію оксиду азоту, при реперфузійно-ішемічному синдромі позитивний ефект мають непрямі антикоагулянти, а гепарин обтяжує його перебіг.

Отже, реперфузійний синдром у випадку відновлення артеріального кровотоку в нижніх кінцівках — вагоме ускладнення, яке може мати як локальний, так і системний характер і суттєво погіршувати якість життя хворих, а в тяжких випадках становити пряму загрозу їхньому життю.

Тому цей синдром слід розглядати як невід'ємну складову в процесі лікування гострої та хронічної ішемії нижніх кінцівок. Більше того, всі основні

принципи його профілактики й лікування обов'язково мають бути занесені до стандартів діагностики й лікування пацієнтів з ішемією нижніх кінцівок.

*Конфлікт інтересів немає.*

*Збір, обробку матеріалу, написання статті здійснено авторами спільно.*

## Література

- Горобець Н. М. Нові стратегічні підходи до корекції ендотеліальної дисфункції // Ліки України. — 2015. — № 2 (188). — С. 20—24.
- Калинин Р. Е., Пшенников А. С., Сучков И. А. Молекулярные механизмы клеточной защиты в реконструктивно-восстановительной хирургии магистральных артерий // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2014. — № 3 (57). — С. 52—55.
- Калинин Р. Е., Пшенников А. С., Сучков И. А. Реализация ишемии и реперфузии в хирургии магистральных артерий нижних конечностей // Новости хирургии. — 2015. — № 3 (23). — С. 51—56.
- Калинин Р. Е., Пшенников А. С., Сучков И. А. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей // Новости хирургии. — 2015. — № 3 (23). — С. 348—352.
- Ковальчук Л. Я., Вадзюк С. Н., Зарудний О. М. та ін. Системна запальна відповідь при атеросклеротичній оклюзії стегно-підколінного сегмента у стадії хронічної критичної ішемії // Шпитальна хірургія. — 2012. — № 1. — С. 5—10.
- Ковальчук Л. Я., Венгер І. К., Вайда А. Р., Костів С. Я. Превентивна реконструкція дистального анастомозу аорто/клубово-стегового алошунта/протеза у віддаленому післяопераційному періоді // Шпитальна хірургія. — 2014. — № 4. — С. 26—29.
- Кузнецов М. Р., Кошкин В. М., Каралкин А. В. Ранние реоклюзии у больных облитерирующим атеросклерозом. — Ярославль: Ньюанс, 2007. — 176 с.
- Кузнецов М. Р., Кошкин В. М., Комов К. В. Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения реперфузионного синдрома // Ангиол. и сосуд. хир. — 2006. — № 1 (12). — С. 133—144.
- Курсов С. В. Перфузионный индекс в практике анестезиологии и интенсивной терапии // Медицина неотложных состояний. — 2015. — № 7. — С. 20—26.
- Лисин С. В., Чадаев А. П., Крупаткин А. Н. Состояние микроциркуляции при IV стадии хронической артериальной недостаточности нижних конечностей атеросклеротического генеза // Ангиол. и сосуд. хир. — 2008. — № 1 (14). — С. 21—29.
- Островська Л. О. Вплив хірургічної корекції центральної гемодинаміки на ремоделювання судин органів черевної порожнини після реканалізації попередньо змодельованої оклюзії аорто-клубового сегменту у щурів // Шпитальна хірургія. — 2012. — № 2. — С. 53—58.
- Петухов Е. Б., Кузнецов М. Р., Федин А. И., Вирганский А. О. Гемореологические проблемы при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей // Ангиол. и сосуд. хир. — 2009. — № 2 (15). — С. 13—19.
- Румянцева С. А., Оганов Р. Г., Ступин В. А. и др. Проблемы и перспективы коррекции промежуточного метаболизма у больных с сосудистой коморбидностью // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. — 2013. — № 9 (3). — С. 316—322.
- Румянцева С. А., Ступин В. А., Афанасьев В. В., Силина Е. В. Алгоритмы и схемы терапии заболеваний, часто встречающихся в клинической практике. — М. — СПб: Мед. книга, 2012. — 431 с.
- Тарабин А. С., Чупин А. В. Реваскуляризирующие операции у больных с атеросклеротическим поражением поверхностной бедренной артерии // Ангиол. и сосуд. хир. — 2011. — № 1 (17). — С. 151—158.
- Шевцов В. И., Попков А. В., Бунов В. С. Нереконструктивные реваскуляризирующие операции при ишемии конечности // Ангиол. и сосуд. хир. — 2009. — № 2 (15). — С. 108—112.
- Якимчук О. А. Профілактика системно-запальних та реперфузійних ускладнень при реконструкції аорто-стегоново-підколінного сегмента в умовах хронічної критичної ішемії: Автореф. ...канд. мед. наук. — Тернопіль: ТДМУ, 2011. — 23 с.
- Acar Y. A., Yamanel L., Cinar O. et al. Perfusion index from Pulse Oximetry Predicts Mortality and Correlates with illness Severity Scores in Intensive Care Unit Patients // Acta Medica Mediterranea. — 2015. — Vol. 31. — P. 237—242.
- Beard J. D. Which is the best revascularization for critical limb ischemia: Endovascular or open surgery? // J. Vasc. Surg. — 2008. — Vol. 48 (suppl. 6). — P. 11—16.
- Blaisdell F. W. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review // Cardiovasc. Surg. — 2002. — Vol. 10 (6). — P. 620—630.
- Flu H., van der Hage J. H., Knippenberg B. et al. Treatment for peripheral arterial obstructive disease: An appraisal of the economic outcome of complications // J. Vasc. Surg. — 2008. — Vol. 48 (2). — P. 368—376.
- Gleissner C. A., Leitinger N., Ley K. Effects of native and modified low-density lipoproteins on monocyte recruitment in atherosclerosis // Hypertension. — 2007. — Vol. 50 (2). — P. 276—283.
- Hoiseith L. O., Hisdal J., Hoff I. E. et al. Tissue oxygen saturation and finger perfusion index in central hypovolemia: influence of pain // Critical Care Medicine. — 2015. — Vol. 43 (4). — P. 747—756.
- Kabaroudis A., Gerassimidis T., Karamanos D. et al. Metabolic alterations of skeletal muscle tissue after prolonged acute ischemia and reperfusion // J. Invest. Surg. — 2003. — Vol. 16 (4). — P. 219—228.
- Klijn E., Groeneveld A. B., van Genderen M. E. et al. Peripheral Perfusion Index Predicts Hypotension during Fluid Withdrawal by Continuous Venovenous Hemofiltration in Critically Ill Patients // Blood Purification. — 2015. — Vol. 40 (1). — P. 92—98.
- Kukaeva E. A., Andrianova M. I., Paliulina M. V., Mil'chakov V. I. Metabolic aspects of reperfusion syndrome in patients with chronic ischemia of the lower limbs after surgical revascularization // Patol. Fiziol. Eksp. Ter. — 2003. — Vol. 4—5 (2). — P. 25—27.
- Küntscher M. V., Kastell T., Altmann J. et al. Acute remote ischemic preconditioning II: the role of nitric oxide // Microsurgery. — 2002. — Vol. 22 (6). — P. 227—231.
- Kus A., Gurkan Y., Gormus S. K. et al. Usefulness of perfusion index to detect the effect of brachial plexus block // J. Clin. Mon. Comput. — 2013. — Vol. 27 (3). — P. 325—328.
- Liem D. A., Verdouw P. D., Duncker D. J. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo // Circulation. — 2003. — Vol. 107 (24). — P. 218—219.
- Maksimova M. I., Fedorova T. N. Mildronate in the treatment of transitory ischemic attacks // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova. — 2013. — Vol. 113 (6). — P. 41—44.
- Morsey H., Aslam M., Standfield N. Patients with critical ischemia of the lower limb are at risk of developing kidney dysfunction // Am. J. Surg. — 2003. — Vol. 185 (4). — P. 360—363.
- Rossi M., Carpi A. Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease // Biomed. Pharmacother. — 2004. — Vol. 58 (8). — P. 427—431.
- Van Genderen M. E., Bartels S. A., Lima A. et al. Peripheral perfusion index as an early predictor for central hypovolemia in awake healthy volunteers // Anesthesia Analgesia. — 2013. — Vol. 116 (2). — P. 351—356.
- Zhu Y., Zhang G., Zhao J. et al. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial // Clin. Drug. Investig. — 2013. — Vol. 33 (10). — P. 755—760.

## Реперфузионный синдром после реваскуляризации ишемии нижних конечностей

С. Н. Геняк, А. В. Симчич

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет»

Обзор литературы по развитию реперфузионного синдрома проведен с целью установления патофизиологических изменений в ишемизированных тканях нижних конечностей после их реваскуляризации. Доказано, что восстановление артериального кровотока сопровождается повреждением и дисфункцией первично ишемизированных тканей, проявляется нарушением целостности клеточных мембран, активацией процессов апоптоза и некроза клеток вследствие нарушения энергетического и ионного обмена с увеличением продукции токсичных форм кислорода. Возникает окислительный стресс, быстрое снижение энергетического потенциала клеток, нарушение ионного гемостаза, которое сопровождается последующим дисбалансом в антиоксидантной системе и прогрессированием ишемии. Определены основные принципы диагностики, предотвращения развития и лечения реперфузионного синдрома.

**Ключевые слова:** реперфузионный синдром, реваскуляризация нижних конечностей, патофизиологические изменения.

## Reperfusion syndrome after revascularization of the ischemic lower limbs

S. M. Genyk, A. V. Simchich

State Higher Educational Institution «Ivano-Frankivsk National Medical University»

Review of the literature on the development of reperfusion syndrome was conducted to determine the pathophysiological changes in ischemic tissues of lower extremities after revascularization. It is proved that restoration of arterial blood flow is accompanied by damage and primary dysfunction of ischemic tissues and manifests itself as violation of the integrity of cell membranes, activation of apoptosis and necrosis of cells resulting from damage of power and ion exchange and increasing production of toxic oxygen species. There appears an oxidative stress, rapid decline in the energy potential of cells, violation of ion hemostasis accompanied by further imbalance of the antioxidant system and the progression of ischemia. The basic principles of diagnosis, prevention and treatment of reperfusion syndrome have been determined.

**Key words:** reperfusion syndrome, revascularization of the lower extremities, pathophysiological changes.