

Эпидемиология и патогенез острой ишемии нижних конечностей

© Г.В. СИНЯВИН, И.А. ВИНОКУРОВ, Г.В. МНАЦАКАНЯН, акад. РАН Ю.В. БЕЛОВ

Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского (дир. — акад. РАН Ю.В. Белов), Москва, Россия;
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром острой ишемии нижних конечностей остается одной из сложных проблем сосудистой хирургии. Эмболии и тромбозы развиваются на фоне стенозов атеросклеротического генеза в 36—40% и 98% случаев соответственно, что в большинстве случаев требует выполнения реконструктивных операций. Несмотря на накопленный опыт лечения данной патологии, требуется дальнейшее изучение некоторых вопросов патогенеза, диагностики и тактики лечения.

Ключевые слова: острая ишемия нижних конечностей, острый тромбоз, тромбоэмболия, реперфузия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Синявин Г.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0358-8968>

Винокуров И. А. — <https://orcid.org/0000-0003-0433-2523>

Мнацаканян Г. В. — e-mail: cordestro@yandex.com, <https://orcid.org/0000-0001-8402-4381>

Белов Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9280-8845>

Автор, ответственный за переписку: Мнацаканян Г.В. — e-mail: cordestro@yandex.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Синявин Г.В., Винокуров И.А., Мнацаканян Г.В., Белов Ю.В. Эпидемиология и патогенез острой ишемии нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2019;12(4):291-295. <https://doi.org/10.17116/kardio201912041291>

Epidemiology and pathogenesis of acute lower limb ischemia

© G.V. SINYAVIN, I.A. VINOKUROV, G.V. MNATSAKANYAN, YU.V. BELOV

Petrovsky Russian Research Center for Surgery (director — acad. of RAS Yu.V. Belov), Moscow, Russia;
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

The syndrome of acute lower limb ischemia remains one of the most difficult problems of vascular surgery. Atherosclerotic stenosis result embolism and thrombosis in 36—40% and 98% of cases, respectively. These events require surgical repair as a rule. Further study of some issues of pathogenesis, diagnosis and treatment is required despite the accumulated extensive experience in the treatment of this pathology.

Keywords: acute lower limb ischemia, acute thrombosis, thromboembolism, reperfusion.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sinyavin G.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0358-8968>

Vinokurov I. A. — <https://orcid.org/0000-0003-0433-2523>

Mnatsakanyan G.V. — e-mail: cordestro@yandex.com, <https://orcid.org/0000-0001-8402-4381>

Belov Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9280-8845>

Corresponding author: Mnatsakanyan G.V. — e-mail: cordestro@yandex.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Sinyavin GV, Vinokurov IA, Mnatsakanyan GV, Belov YuV. Epidemiology and pathogenesis of acute lower limb ischemia. *Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir.* 2019;12(4):291-295. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio201912041291>

Острая ишемия — это резкое ухудшение (неполная ишемия) или же абсолютная остановка (тотальная, полная ишемия) основных функций регионарного кровотока: снабжения тканей кислородом, субстратами окисления и элиминации продуктов тканевого метаболизма из тканей. Сбой в работе этих процессов и определяется масштабным комплексом симптомов, которые в конечном счете приводят к

грубым нарушениям функций органа. Распространенность острой ишемии нижних конечностей (ОИНК) приблизительно составляет 1:6000. Средняя доля оперативных вмешательств по поводу ОИНК достигает 10—16%. Эмболии и тромбозы на фоне артериальных стенозов и окклюзий развиваются примерно в 38 и 97% случаев соответственно, и в большинстве случаев требуют хирургической реконструк-

ции кровотока. На артерии верхних и нижних конечностей приходится 25,3% в общей структуре эмболий [1—3].

По данным TASC II, распространенность ОИНК в экономически развитых странах составляет примерно 140 случаев на 1 млн населения ежегодно. На долю ОИНК тромботического генеза приходится около 40% случаев [4, 5].

К увеличению числа ампутаций при ОИНК предрасполагают «омоложение» атеросклеротического поражения сосудов, рост факторов риска возникновения подобной патологии и увеличение средней продолжительности жизни [6, 7].

Каковы основные причины острой тромбоэмболической ишемии конечностей? Очень часто на практике тяжело отметить доминирование какого-либо из факторов триады Вирхова, и именно поэтому острый артериальный тромбоз нельзя рассматривать как самостоятельную нозологическую единицу. Эмболические осложнения могут являться следствием серьезной кардиальной патологии. На сердце как источник эмболии приходится около 95% случаев этого осложнения. За последние десятилетия структура кардиальной патологии претерпела некоторые изменения. Так, ревматическое поражение клапанов более не является превалирующим источником тромбоэмболии. Значительно выросли показатели заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе инфарктом миокарда (ИМ). Фибрилляция предсердий, которая является вторичной по отношению к ведущему заболеванию (чаще всего ИБС), становится детерминирующим фактором. В 10% случаев источником эмболии является поражение аорты и периферических артерий. По данным разных источников [5, 6], пристеночный тромб, развивающийся при остром ИМ, возникает в 11—20% случаев. Так или иначе, частота тромбоэмболий относительно небольшая и в общей сложности составляет примерно 2%. При ИМ передней стенки левого желудочка (ЛЖ) этот показатель достигает 6%, при этом эмболии значительно ухудшают прогноз. Летальность у таких пациентов составляет 33%. Другими важными факторами риска тромбоза периферических артерий могут являться сердечная недостаточность и низкая фракция изгнания ЛЖ.

Согласно одному из крупнейших исследований, которое было проведено В.С. Савельевым и соавт. (1987) и включало свыше 1600 клинических случаев тромбоэмболии артерий конечностей, главным источником эмболов являются левые камеры сердца (95%), несколько реже — аорта, крупные артериальные магистральные, легочные вены. Наиболее часто фрагментированные тромбы являются препятствием кровотоку в артериях нижних конечностей: общая бедренная артерия — 46%, подвздошные артерии — 15%, подколенная артерия — 13%, бифуркация аорты — 8%, артерии голени — 3%. Гораздо реже поражаются артерии верхних конечностей: *a. axillaris* — 8%, *a. brachialis* — 6%, *a. ulnaris* и *a. radialis* — 1%. Острый артериальный тромбоз у возрастных пациентов в большинстве случаев возникает на фоне атеросклеротического поражения. Клинически он может проявляться в качестве первичной патологии на фоне асимптомной бляшки, имеющей признаки изъязвления, или как вторичный синдром на фоне длительного субокклюзионно-стенотического процесса. Для первичных острых тромбозов (42% случаев), которые клинически практически не отличаются от артериальных эмболий, характерно внезапное начало. Напротив, для

вторичных острых тромбозов (62%) типичен менее острый дебют. В 2004 г. было опубликовано исследование, в котором приводился анализ более чем 2350 пациентов. Общая распространенность поражения периферических артерий составила 4,3%, у пациентов в возрасте 40—49 лет — 0,9%, 50—59 лет — 2,5%, 60—69 лет — 4,7%, у пациентов старше 69 лет — 14,5%. Интактный эндотелий обладает антикоагулянтными свойствами, однако после воздействия различных биохимических и травматических факторов он утрачивает такую способность. Помимо гемодинамической перестройки, атеросклеротический процесс в сосудистой стенке ведет к ускорению пристеночного тромбообразования. Это сопровождается нарушением функционального состояния гемостаза, проявлением которого является редукция антикоагулянтных и фибринолитических свойств. В своих работах Е.И. Чазов [8] подчеркивал значимое ослабление продукции гепарина периваскулярно расположенными тучными клетками. Вместе с этим наблюдается повышенная толерантность плазмы к гепарину. А.И. Грицюк [8] в своих работах отметил уменьшение скорости фибринолиза на фоне атеросклероза за счет снижения количества плазмина и увеличения уровня антиплазминов. В процессе образования пристеночных тромбов важную роль играет и разность потенциалов между тромбоцитами и эндотелием сосудистой стенки. Интактный эндотелий несет отрицательный заряд, который при повреждении меняется на положительный, а это в свою очередь способствует тромбообразованию. Немаловажно отметить и воздействие на разность потенциалов свободного гепарина, увеличивающего количество ионов с отрицательным зарядом в артериальной стенке [2, 6].

Острый тромбоз приводит в действие целый комплекс патологических процессов, в результате которых развивается синдром острой ишемии конечности. Возобновление кровотока в свою очередь также является причиной определенных функциональных нарушений, проявляющихся на локальном и системном уровнях [1, 4].

Цепочка патологических процессов в прогрессии повреждения мембранных структур представляет собой следующий ряд: сбой пропускной способности для одновалентных ионов на начальном этапе и далее для двухвалентных ионов и, наконец, невозможность осуществлять транспорт белков и других высокомолекулярных структур. Ишемическое повреждение и реперфузионные события на микроуровне приводят к тому, что калий покидает клеточное пространство, а натрий и вода начинают проникать внутрь клетки в неограниченном количестве, стремительно увеличивается поступление кальция в клетку, обостряется распад фосфолипидов мембран, осуществляется выход из клеток ферментов. Увеличение проницаемости мембран для ионов водорода обуславливает высвобождение последнего из клеток с последующим закислением крови и внеклеточного пространства, что в итоге приводит к развитию распространенного метаболического ацидоза. Коллапс в регуляции водно-электролитного баланса по причине перестройки состава ионов и повышения осмотического давления внутри клетки влечет за собой отек самой клетки и клеточных органелл. Последний способствует дальнейшему нарушению структуры мембран и провоцирует их разрыв, высвобождение содержащихся в органеллах химических соединений (осмотический шок). Начальным признаком ишемического воздействия является

дисфункция мембран митохондрий (МХ) и саркоплазматического ретикулума (СПР) в отношении аккумуляции кальция, вследствие чего он перемещается в цитоплазму. При реперфузионных событиях количество кальция в МХ возрастает. Этот процесс определяется увеличением содержания кальция в цитолемме и более выгодным для МХ аккумулярованием кальция, нежели продукцией аденозинтрифосфата (АТФ) [1, 6].

Уменьшение объемов или невозможность доставки кислорода в ткани влечет за собой перемены в способах образования, доставки и использования макроэргических фосфатов тканями. Это также приводит к аккумуляции продуктов неполного метаболизма и продуктов деградации, что обуславливает повреждение мембран. Первоначально нарушается активация анаэробного фосфорилирования глюкозы, ее окисление, что приводит к накоплению лактата. Происходит селективное ишемическое повреждение определенных функций клетки, которые обеспечиваются молекулами АТФ (АТФ-зависимые ионные насосы). Сборка адениловых нуклеотидов (АдН) в период реперфузии идет медленно и неполноценно, из-за чего продолжительно сохраняется энергетический дефицит, создаются токсичные продукты незавершенного метаболизма. Восстановление АТФ и АдН, а также адекватное распределение составляющих аденилатного ряда в постишемическом периоде зависят от тяжести ишемических расстройств и наличия составных компонентов для синтеза (АМФ). Наиболее убедительными предикторами восстановления функции органа в реперфузионном периоде являются отсутствие деградации АдН и способность повторно синтезировать АТФ. Кроме образования макроэргических фосфатов, во время ишемии нарушается распад АТФ [1, 2].

В отсутствие дефицита кислорода АТФ расщепляется до гипоксантина, который далее преобразуется в ксантин. В условиях ишемии ксантинолдегидрогеназа, которая регламентирует указанный процесс, преобразуется в ксантиноксидазу, что приводит к накоплению гипоксантина. В реперфузионном периоде при возобновлении поступления кислорода гипоксантин с участием ксантиноксидазы трансформируется в ксантин, вырабатывается большое количество супероксид-ионов. По причине того, что поперечнополосатая мышечная ткань содержит небольшое количество ксантиноксидазы, главным ресурсом свободных радикалов при реперфузионном синдроме считаются клетки эндотелия и полиморфно-ядерные лейкоциты (ПМЯЛ) [2]. При наличии структур, имеющих в своем составе Fe^{+2} , например лактоферрина, гемоглобина или трансферрина, супероксид-анионы и гидроген-пероксид начинают вступать в реакцию между собой с образованием гидроксил-ионов (так называемая реакция Хабер—Вейсса, катализатором которой служит Fe^{+2}). Гидроксил-ионы являются причиной нарушения функции мембран эндотелиальных клеток через перекисидацию липидов, активируют хемотаксис нейтрофилов и благоприятствуют накоплению ПМЯЛ в миоцитах. В конечном итоге супероксид-анионы снижают уровень оксида азота, что провоцирует вазоконстрикторный эффект. При реакции оксида азота с супероксидом образуется еще более токсичный агент — пероксинитрит. В ходе липидной перекисидации активизируется значительный пул медиаторов воспаления, а это приводит к агрегации тромбоцитов, стимуляции нейтрофилов и повышению проницаемости сосудистой стенки [9]. Свободные жир-

ные кислоты, выполняющие роль субстрата в цикле трикарбоновых кислот (СЖК), при прекращении транспорта в клетку приводят к дефекту целостности внутриклеточных мембранных субъединиц посредством увеличения количества гидролизированных фосфолипидов мембран. В ишемический период стремительно уменьшается образование СЖК, и их синтез обеспечивается за счет интрацеллюлярного липолиза, в том числе фосфолипидолиза. Активность фосфолипаз во время ишемии возрастает. Воздействие СЖК на гликолитические процессы метаболизма в условиях нормального содержания кислорода и его дефицита различно. При нормоксии отмечается относительная стабильность субстрата, а при гипоксии — усиление процессов гликолиза и нарастание энергетического дефицита (токсическое воздействие). Процессы липолиза и фосфолипидолиза активно протекают как при ишемии, так и в период реперфузии. Роль простагландинов и тромбксана (метаболитов СЖК) исключительно значима в патогенезе ухудшения коллатерального кровотока во время неполной ишемии, феномене no-reflow в начале реперфузии. Между количеством продуктов внутриклеточного липолиза и фосфолипидолиза и их деструктивным эффектом прослеживается четкая взаимосвязь, по этой причине элиминация этих продуктов распада имеет большое значение [10]. Проходя через цепочку реакций липоксигеназного пути превращения, фосфолипаза А2 образует лейкотриен С4, последний служит основой для активации NO-синтазы и увеличивает проницаемость сосудистой стенки. Фосфолипаза А2, претерпев ряд преобразований циклооксигеназного пути, стимулирует тромбксансинтазу и главным образом отвечает за вазоконстрикторную функцию фактора активации тромбоцитов. Метаболические трансформации СЖК интенсифицируют перекисное окисление липидов (ПОЛ). В нормальных условиях процессы ПОЛ регламентируются прооксидантной и антиоксидантной системами. Встраиваясь в структуру мембран клеток, продукты перекисного окисления воздействуют на их физико-химические свойства. На ранних этапах, обеспечивая некоторую проницаемость билипидных мембран, процессы ПОЛ имеют адаптационный характер, упрощая функцию мембранных белков. Неконтролируемое увеличение интенсивности этих процессов приводит к патологической картине. На этапе реперфузии при распространенной ишемии происходит усугубление процессов ПОЛ. В период ишемии все клеточные реакции переходят на анаэробный путь окисления продуктов метаболизма. При продолжительной ишемии в начале реперфузионных процессов возникает относительная или абсолютная гипероксия, что само по себе оказывает отрицательное влияние на качество кровотока [1, 10].

На уровне органов воздействие активных форм кислорода, которые вырабатываются в процессе ишемии, бесспорно. Окончательное восстановление кислорода до воды требует определенных энергетических затрат по сравнению с реакциями неполного восстановления. Ишемия сопровождается стремительным возрастанием количества восстановленных транспортеров в митохондриальной цепи дыхания. Это приводит к состоянию, несколько схожему с процессами, происходящими в условиях медикаментозной блокады дыхательной цепи. Подобная ситуация благоприятствует потере электронов и неполному восстановлению кислорода. Доказано, что рН-зависимые системы образования свободных радикалов в митохондриях и

микросомах становятся активными при ацидозе. Так, активность NADH-оксидазы, которая контролирует выработку кислорода и перекиси, увеличивается при ишемии и повреждении кардиомиоцитов. В условиях реперфузии ввиду неполного запуска цепи дыхания, продолжительного присутствия большого количества восстановленных транспортеров и относительной гипероксии атмосфера для продукции активных форм кислорода становится еще более благоприятствующей [1, 2, 10].

В постишемическом периоде запускается процесс реоксигенации тканей. Фагоциты в поврежденных тканях переходят в активное состояние и способствуют созданию активных форм кислорода. Воспалительный процесс обуславливается активацией лейкоцитов и может развиваться как на местном, так и на системном уровне. Локально он представляет собой выраженный отек и нарастание вторичного тканевого повреждения с явлениями функциональной недостаточности тканей. Системная воспалительная реакция сопровождается генерализованным повышением сосудистой проницаемости и лежит у истоков полиорганной недостаточности (ПОН). Моделирование локальной ишемии тканей с дальнейшей реперфузией показывает тенденцию к увеличению количества адгезивных лейкоцитов в условиях нормального кровотока. Под воздействием фактора некроза опухолей (ФНО- α) и интерлейкина-1 эндотелиоциты, нейтрофилы и тучные клетки образуют тканевую тромбопластин (фактор III) и фактор активации тромбоцитов. За счет последних осуществляется агрегация тромбоцитов. Кроме того, ФНО- α снижает продукцию тромбомодулина и функциональность системы антикоагуляции, что в результате обеспечивает высокий уровень тромбогенной активности. Уменьшение эффективного просвета сосуда ввиду дисфункции и отека эндотелиального слоя, а также краевое расположение лейкоцитов и присутствие тромбоцитарно-лейкоцитарного конгломерата лежат в основе феномена no-reflow [1, 11].

В то же время феномен no-reflow способен запустить процессы вторичного тромбообразования. Кроме того, он препятствует воздействию токсинов, которые выходят из поврежденных клеток, на интактные ткани. Процессы тромбообразования и воспаления тесно взаимосвязаны между собой, что представляет собой особую биологическую ценность. При разрушении тканей вне зависимости от этиологии высвобождается масса соединений, обуславливающих значимые вторичные изменения в близлежащих интактных тканях с последующим воспалительным ответом [1, 6].

Через определенный период времени жидкость практически не способна пройти через интерстиций ввиду того, что лимфатические сосуды и ткани в области воспалительной инфильтрации заблокированы тяжами фибрина. Лейкоциты имеют важное значение в механизме феномена no-reflow. Как экзо-, так и эндогенные патологические факторы вызывают воспалительный ответ организма. В процессе реперфузии присутствие молекулярного кислорода способствует хемотаксису лейкоцитов к очагу повреждения. Нейтрофильные гранулоциты, консолидированные в полинуклеары, выступают в роли исполнителей процесса острого воспаления. Большая часть поврежденных приходится на период реперфузии ввиду активации и инфильтрации нейтрофилами и воздействия последних на эндотелий сосудов. Для того чтобы свести к минимуму

разрушение тканей, наиболее важным представляется возможность регулирования воздействия лейкоцитов на эндотелиальные клетки. Количество нейтрофилов значительно увеличивается как за счет возрастания пула пролиферирующих клеток, так и за счет мобилизации зрелых гранулоцитов. Также в отличие от всех других клеток организма нейтрофилы находятся в кровеносном русле очень непродолжительное время. Соответственно об интенсивности их пролиферации невозможно судить по численности нейтрофилов во внутрисосудистом пространстве. Только 50% от всех гранулоцитов обнаруживается в кровотоке, остальная половина реверсивно связывается с эндотелиальной стенкой микроциркуляторного русла. Именно эти пристеночные гранулоциты являются резервным пулом, который активизируется при воспалительном процессе. Их вовлеченность в реперфузионное повреждение тканей идентифицируется с помощью анализа миелопероксидазы. Этот фермент контролирует образование гипохлорной кислоты, обладающей сильными цитотоксическими свойствами. Уровень миелопероксидазы остается стабильным в течение всего времени ишемии, начинает возрастать примерно через 15 мин и достигает пиковых значений в течение 60 мин после реперфузии. Системная воспалительная реакция, представляющая потенциальную угрозу нормальному функционированию органов и переходящая в ПОН, — это основной фактор высокой смертности в клинической практике [1, 4, 11].

По предложению Общества реаниматологов и пульмонологов США в начале 90-х годов XX века было принято решение о введении в практику термина «синдром системной воспалительной реакции» (ССВР). Уменьшение уровня альбумина в сыворотке крови, которое не является естественным для ССВР, типично для ПОН. Диспротеинемия также прогрессирует в этих условиях. Падение концентрации альбумина связано с нарушением барьерных свойств эндотелия и в свою очередь приводит к снижению онкотического давления крови. Последнее само по себе также способствует повышению проницаемости эндотелия. В итоге формируется порочный круг. У больных старшего возраста падение уровня альбумина в сыворотке крови дает возможность выявить угрозу развития ПОН. По данным ряда исследователей, у 30% пациентов старше 60 лет со смертельным исходом было обнаружено снижение уровня альбумина на 20 г/л [1, 6, 10].

В середине 90-х годов в клиническую практику было введено понятие «синдром компенсаторного противовоспалительного ответа» (CARS) как термин, противоположный по смыслу ССВР. Путем уменьшения выработки медиаторов воспаления и регуляции эффектов противовоспалительных медиаторов CARS сдерживает развитие ССВР, тем самым нормализуя функцию гемостаза. Чрезмерные или длительные процессы CARS приводят к формированию серьезной иммуносупрессии, что отражается на процессах репарации и иммунном ответе. Все вышеперечисленное в конечном итоге приводит к развитию ПОН. Н. Naimović [12] характеризовал ОИНК и реперфузию в качестве метаболического-миоцефалопатического синдрома. Такая характеристика объясняется тем, что в щелочной среде миоглобин проходит фильтрацию и элиминируется. Соответственно предпосылками для прогрессирования миоглобинурического нефроза являются ацидоз и миоглобинурия. Стремительное прогрессирование ишемической

интоксикации приходится на период ранней реперфузии. В это время из эпицентра ишемии в кровеносное русло в больших количествах поступают продукты анаэробного пути обмена веществ, калий, миоглобин, некоторые биологически активные соединения и т.д. Комплекс изменений, возникающих вслед за восстановлением кровотока, можно определить как реперфузионный синдром. Наряду с этим

в контексте сопутствующей патологии даже легкая форма реперфузионного синдрома способна вызвать грубые нарушения в работе витальных функций организма и его органов и привести к гибели больного [1].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сорока В., Нохрин С., Магомедов И. Основные механизмы острой тромбоэмболической ишемии нижних конечностей. *Российский биомедицинский журнал*. 2015;16(4):12-14. Soroka V, Nokhrin S, Magomedov I. Main mechanisms of thromboembologenic acute lower limb ischemia. *Russian Biomedical Journal*. 2015;16(4). (In Russ.).
2. Van D, Voetsmans E, Defriagne J. Acute limb ischemia. *Rev Med Liege*. 2018;73(5-6):304-311.
3. Дрожжин Е., Зорькин А., Козлов А. Гибридная тромбэктомия при эмболии и окклюзии магистральных артерий нижних конечностей с использованием комплекса ANGIOJET. *Вестник СурГУ Медицина*. 2016;2(28):13-18. Drozhzhin E, Zorkin A, Kozlov A. Hybrid thrombectomy in embolism and occlusion of lower limb arteries using ANGIOJET complex. *Vestnik SurGU Meditsina*. 2016;2(28):13-18. (In Russ.).
4. Mahe G, Jaquinandi V. Diagnosis of lower limb peripheral artery disease. *Presse Med*. 2017;47(1):47-55. <https://doi.org/10.1016/j.j.2017.09.021>
5. Михайлов И., Кунгурцев Е., Ефименко П. Хирургическое лечение больных с эмболией артерий нижних конечностей и длительными сроками ишемии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013;4:33-36. Mikhaylov I, Kungurtsev E, Efimenko P. Surgical treatment of patients with lower limb embolism and prolonged ischemia. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery (Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya)*. 2013;4:33-36. (In Russ.).
6. Santistevan J. Acute Limb Ischemia. *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(4):889-909. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.07.006>
7. Байтингер В., Соловцова И., Тимашов Е. Идеология нового патогенетического подхода к лечению артериальных окклюзий сосудов нижних конечностей. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2011;2(37):33-38. Baitinger V, Solovtsova I, Timashov Ye. Ideology of a new pathogenetic approach to the treatment of lower extremities arterial vascular occlusions. *Voprosy Rekonstruktivnoy i Plasticheskoy Hirurgii* 2011;2(37):33-38. (In Russ.).
8. Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российское научное общество кардиологов. *Национальные рекомендации по ведению взрослых пациентов с аневризмами брюшной аорты и артерий нижних конечностей*. Москва. 2011;140. Assotsiatsiya serdechno-sosudistykh khirurgov Rossii. Rossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov. *Natsional'nye Rekomendatsii po Vedeniyu Vzroslykh Patsientov s Aneurizmami Bryushnoi Aorty i Arterii Nizhnikh Konechnostei*. Moscow. 2011;140. (In Russ.).
9. Amin K, Wong J, Fildes J. Strategies to Reduce Ischemia Reperfusion Injury in Vascularized Composite Allotransplantation of the Limb. *J Hand Surg Am*. 2017;42(12):1019-1024. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2017.09.013>
10. Paradis S, Charles A, Meyer A. Chronology of mitochondrial and cellular events during skeletal muscle ischemia-reperfusion. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2016;310(11):C968-C982. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00356.2015>
11. Halladin N, Ekelof S, Alamili M. Lower limb ischaemia and reperfusion injury in healthy volunteers measured by oxidative and inflammatory biomarkers. *Perfusion*. 2014;30(1):64-70. <https://doi.org/10.1177/0267659114530769>
12. Haimovici H. (n.d.). The Lower Extremity. *Haimovici's Vascular Surgery*. 354-370. <https://doi.org/10.1002/9780470755815.ch30>

Поступила 10.05.19

Received 10.05.19

Принята в печать 14.06.19

Accepted 14.06.19