

## Патогенез синдрома ишемии-реперфузии

Дмитрий Евгеньевич Кутепов<sup>1,2\*</sup>, Мария Сергеевна Жигалова<sup>2</sup>,  
Игорь Николаевич Пасечник<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиническая больница №1 Управления делами Президента РФ, г. Москва, Россия;

<sup>2</sup>Центральная государственная медицинская академия Управления делами  
Президента РФ, г. Москва, Россия

### Реферат

Синдром ишемии-реперфузии — собирательное понятие, которое объединяет различные патологические состояния, развивающиеся на фоне восстановления магистрального кровотока в органе или сегменте конечности, длительное время подвергавшемся ишемии или травматической ампутации. Врачи интенсивной терапии часто встречаются с синдромом ишемии-реперфузии после восстановления кровоснабжения у больных с критической ишемией нижней конечности. Частота критической ишемии нижней конечности колеблется от 400 до 1000 случаев на 1 млн населения. Число ампутаций нижних конечностей по поводу критической ишемии нижней конечности в экономически развитых странах составляет 13,7–32,3 случая на 100 тыс. населения. Основными этиологическими факторами критической ишемии нижней конечности бывают атеросклероз периферических сосудов и сосудистые осложнения сахарного диабета. В основе патогенеза синдрома ишемии-реперфузии лежит комплекс патофизиологических изменений, возникающих в результате восстановления кровотока в ранее ишемизированной нижней конечности. Восстановление кровообращения приводит к массивному поступлению в системный кровоток продуктов анаэробного метаболизма, свободного миоглобина, биологически активных веществ и медиаторов воспаления. Основными источниками реперфузионных повреждений становятся активированные формы кислорода, в частности супероксидный радикал  $O_2^-$ , оксид азота, продукты перекисного окисления липидов. В условиях первичной ишемии, а затем реперфузии тканей избыточное образование активированных форм кислорода приводит к повреждению биологических структур (липидов, белков, дезоксирибонуклеиновой кислоты), что вызывает нарушение нормального функционирования клетки или её гибель за счёт некроза или апоптоза, нарушение функции ионного насоса, адгезию лейкоцитов и повышение сосудистой проницаемости. **Ключевые слова:** синдром ишемии-реперфузии, критическая ишемия нижней конечности, активированные формы кислорода, перекисное окисление липидов, миоглобин.

**Для цитирования:** Кутепов Д.Е., Жигалова М.С., Пасечник И.Н. Патогенез синдрома ишемии-реперфузии. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (4): 640–644. DOI: 10.17816/KMJ2018-640.

### Pathogenesis of ischemia/reperfusion syndrome

D.E. Kutepov<sup>1,2</sup>, M.S. Zhigalova<sup>2</sup>, I.N. Pasechnik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Hospital №1 of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

### Abstract

Ischemia/reperfusion syndrome is a collective concept that combines various pathological conditions developing against the background of the restoration of the main blood flow in the organ or limb segment, which has long been subjected to ischemia or traumatic amputation. Intensive care physicians often see ischemia/reperfusion syndrome after restoration of blood supply in patients with critical ischemia of the lower limb. The rate of critical ischemia of the lower limbs ranges from 400 to 1000 cases per 1 million of the population. The number of lower limb amputations due to critical lower limb ischemia in economically developed countries is 13.7–32.3 cases per 100,000 of the population. The main etiological factors of critical lower limb ischemia are atherosclerosis of peripheral vessels and vascular complications of diabetes. The pathogenesis of ischemia/reperfusion syndrome

is based on a complex of pathophysiological changes resulting from the restoration of blood flow in previously ischemic lower limb. Restoration of blood circulation leads to massive flow into the systemic bloodstream of anaerobic metabolism products, free myoglobin, biologically active substances and inflammatory mediators. The main sources of reperfusion damage are activated forms of oxygen, in particular, superoxide radical  $O_2^-$ , nitric oxide, lipid peroxidation products. In the conditions of primary ischemia, and then tissue reperfusion, excessive production of activated oxygen forms leads to damage of biological structures (lipids, proteins, deoxyribonucleic acid), which causes disruption of normal cell functioning or its death due to necrosis or apoptosis, ion pump dysfunction, adhesion of leukocytes and increased vascular permeability.

**Keywords:** ischemia/reperfusion syndrome, critical lower limb ischemia, activated forms of oxygen, lipid peroxidation, myoglobin.

**For citation:** Kutepov D.E., Zhigalova M.S., Pasechnik I.N. Pathogenesis of ischemia/reperfusion syndrome *Kazan medical journal*. 2018; 99 (4): 640–644. DOI: 10.17816/KMJ2018-640.

Синдром ишемии-реперфузии — собирательное понятие, которое объединяет различные патологические состояния, развивающиеся на фоне восстановления магистрального кровотока в органе или сегменте конечности, длительное время подвергавшемся ишемии или травматической ампутации.

Синдром ишемии-реперфузии может развиваться после реваскуляризации головного мозга, миокарда, внутренних органов, конечностей как при острой, так и при их хронической ишемии.

Первое описание контрактуры после перелома, связанное с ишемией мышц, было представлено R. Von Volkmann в 1881 г. Обобщения сведений, полученных на ранних этапах, были предприняты в 20–30-е годы XX века. Термин «реперфузия» был предложен R. Tennant и С. Wiggers в 1935 г., после того как авторы в экспериментальных исследованиях наблюдали нарушение ритма сердца после восстановления кровотока в венечных артериях.

В 1944 г. английские учёные E. Bywaters и D. Veall установили, что миоглобин играл ведущую роль в развитии почечной недостаточности и неблагоприятного исхода у пострадавших во время бомбардировок Лондона немецкой авиацией во время Второй мировой войны [1].

Н. Naimovich (1970), В.В. Коновалов и В.А. Буков (1975) описывали осложнения в виде метаболического ацидоза, гиперкалиемии и острой почечной недостаточности после восстановления кровообращения в ишемизированных ранее сегментах конечностей [1–3].

Врачи интенсивной терапии часто встречаются с синдромом ишемии-реперфузии после восстановления кровоснабжения у больных с критической ишемией нижней конечности (КИНК). Частота КИНК колеблется от 400 до 1000 случаев на 1 млн населения [4, 5]. В свою очередь КИНК становится заключительным и

грозным исходом хронической артериальной недостаточности. Согласно данным, представленным А.М. Зудиным и соавт. (2014), частота поражения артерий нижних конечностей в США достигает 5,8%, в России — 7%, во Франции и Италии — 12,2 и 22,9% соответственно [6]. Количество ампутаций нижних конечностей по поводу КИНК в экономически развитых странах составляет 13,7–32,3 случая на 100 тыс. населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, прогнозируется увеличение числа больных с КИНК на 5–7% в год [5].

Риск летального исхода после ампутации нижней конечности в течение 30 сут достигает 5–39% в зависимости от уровня ампутации [6]. Высокая летальность связана с такими осложнениями, как острая дыхательная недостаточность, острое повреждение почек, сердечно-сосудистая недостаточность и тромбоэмболические осложнения [7].

Основные этиологические факторы КИНК — атеросклероз периферических сосудов и сосудистые осложнения сахарного диабета. Кроме указанных выше этиологических факторов, причиной развития критического состояния могут быть васкулиты, заболевания соединительной ткани, дегенеративные поражения артериального русла, острые тромбозы и эмболии [8].

В настоящее время не подвергают сомнению, что факторы риска, такие как курение, мужской пол, сахарный диабет, нарушение липидного обмена, повышение содержания гомоцистеина, гиперкоагуляция, приводят к развитию КИНК [8, 9].

В основе патогенеза синдрома ишемии-реперфузии лежит комплекс патофизиологических изменений, возникающих в результате восстановления кровотока в ранее ишемизированной нижней конечности. Восстановление кровообращения приводит к массивному

поступлению в системный кровоток продуктов анаэробного метаболизма, свободного миоглобина, биологически активных веществ и медиаторов воспаления [3].

В нормальных условиях жизнедеятельности в организме человека основная часть молекулярного  $O_2$  подвергается тетравалентному восстановлению в дыхательной цепи митохондрий без образования стабильных промежуточных продуктов:  $O_2 + 4e^- + 4H^+ \rightarrow 2H_2O$ . Полное восстановление  $O_2$  до воды происходит в биохимическом процессе, связанном с генерацией аденозинтрифосфата (АТФ). Этот процесс, максимально эффективный с биологической точки зрения, известен как аэробный гликолиз и служит первичным источником энергии, необходимой для нормального функционирования клетки [10].

В условиях возникшей гипоксии происходит переключение с аэробного на анаэробный путь синтеза АТФ, который является основным источником энергии в организме человека. Основой для анаэробного гликолиза служит внеклеточная глюкоза, или глюкоза, образовавшаяся вследствие распада гликогена. По этой причине при развитии ишемии уровни тканевой глюкозы и гликогена начинают снижаться, а содержание глюкозо-6-фосфата и фруктозо-1,6-бисфосфата — увеличиваться.

В результате анаэробного гликолиза истощаются запасы АТФ, что приводит к накоплению молочной кислоты и развитию внутриклеточного ацидоза. Энергетический дисбаланс вызывает деполяризацию мембран с нарушением транспорта через них веществ за счёт нарушения функционирования ионного насоса. Вследствие дефицита кислорода и снижения водородного показателя (рН) нарушается нормальное функционирование  $K^+Na^+$ -АТФазы. В создавшихся условиях ионы  $K^+$  выходят из клеток в сосудистое русло, в обратном направлении поступают ионы  $Ca^{2+}$  и  $Na^+$ . Перераспределение электролитов приводит к повышению осмотического давления в клетке, отёку и нарушению её целостности [10, 11].

Тканевой дефицит кислорода приводит к снижению тромборезистентности капилляров в результате повреждения эндотелия и увеличения адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке. В свою очередь повреждённый эндотелий активирует факторы свёртывания и тромбоциты, что приводит к избыточному образованию тромбина. Повышенное образование тромбина и сладж эритроцитов способствуют обструкции микроциркуляторного русла, что усугубляет гипок-

сические изменения в органах и тканях [12].

Согласно литературным данным, восстановление кровотока и доставки кислорода в ранее ишемизированные ткани приводит к реперфузионным повреждениям. Основными источниками реперфузионных повреждений становятся активированные формы кислорода (АФК), в частности супероксидный радикал  $O_2^-$ , свободный миоглобин, биологически активные вещества и медиаторы воспаления [7].

АФК способны нарушать нормальное функционирование жизненно важных структур клетки. В зависимости от места образования АФК повреждают внутриклеточные структуры, например митохондрии и дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) или мембраны клеток. Мишенью для АФК становятся полиненасыщенные жирные кислоты липидов клеток и белки [7, 13].

Нейтрофильные лейкоциты — одни из основных производителей АФК. Повреждение эндотелия под воздействием АФК происходит тремя путями. Первый путь — прямое действие оксидантов на клетки эндотелия. Вторым и третьим путями являются соответственно образование веществ, обладающих хемотаксисом в отношении лейкоцитов, и инактивация антипротеаз и дисбаланс соотношения протеазы/ингибиторы протеаз.

АФК способны приводить к усилению перекисного окисления липидов в мембранах клеток, стимулировать фосфолипазу, которая способствует отщеплению арахидоновой кислоты от мембранных фосфолипидов. В свою очередь при метаболизме арахидоновой кислоты образуются медиаторы воспаления — лейкотриены и тромбоксан  $A_2$ . Эти эйкозаноиды дополнительно вызывают агрегацию лейкоцитов и повышают адгезивные свойства эндотелия [7].

Лейкоциты в условиях восстановленной доставки кислорода под действием АФК претерпевают изменения в виде адгезии на посткапиллярные венулы, что увеличивает сосудистую проницаемость [14, 15].

Оксид азота (NO) по своей природе служит мощным вазодилататором. NO синтезируется в клетках эндотелия из L-аргинина под влиянием фермента NO-синтазы. Однако в условиях ишемии-реперфузии образование NO происходит совместно с  $O_2^-$ . В результате их взаимодействия образуется гидроксильный радикал ONO $\cdot$ , который способствует дисфункции эндотелия [14, 16].

В тканях, находящихся в условиях ишемии-реперфузии, в процессе реакций перекисного

окисления липидов происходит образование пероксильных радикалов, которые представляют собой промежуточные формы, образующиеся в процессе цепных реакций перекисного окисления липидов. К пероксильным радикалам относятся супероксид ( $O_2^-$ ), перекись водорода ( $H_2O_2$ ) и гидроксильный радикал ( $OH^\cdot$ ). Пероксильные радикалы, взаимодействуя с липидами и белками клеточных мембран, вызывают в них необратимые изменения в виде фрагментации белков, окислительного повреждения ДНК и липидов, что приводит к подавлению биоэнергетических процессов в клетке [10].

Согласно данным, представленным А.С. Сагг и соавт. (1996), сильным окислительным действием обладает гипохлорная (хлорноватистая) кислота (НСЮ). НСЮ в значительном количестве синтезируется ферментом активированных нейтрофилов — миелопероксидазой, катализирующей окисление  $Cl^-$  в присутствии  $H_2O_2$ . Кроме окислительной активности, НСЮ обладает сильным хлорирующим действием. В частности, входящий в состав клеточных мембран холестерин превращается под действием НСЮ в холестеринхлоридрин, что ведёт к нарушению целостности мембран и лизису клеток [17].

Повреждение скелетной мускулатуры, которое происходит на фоне описываемого патологического состояния, приводит к повышению активности креатинфосфокиназы и появлению избыточного количества миоглобина. Миоглобин образуется в результате механического или ишемического повреждения миоцитов. Он способен проникать через гломерулярную базальную мембрану и связываться с белком Тамма-Хорсфалла. В условиях кислой реакции мочи в просвете дистальных канальцев образуется малорастворимый осадок в виде цилиндров, вызывающий канальцевую обструкцию, что приводит к острому повреждению почек. Кроме этого, миоглобин способен усиливать почечную вазоконстрикцию на фоне существующей гиповолемии [18, 19].

Системные проявления, возникающие после восстановления кровоснабжения ранее ишемизированных участков конечности, носят общий характер. В результате массивного поступления в кровоток миоглобина, лактата, свободных радикалов, а также гиперкалиемии и метаболического ацидоза создаются предпосылки для развития полиорганной недостаточности.

Лечение больных с синдромом ишемии-реперфузии включает инфузионно-дезинтоксикационную терапию, ощелачивание мочи,

стимуляцию диуреза, включая применение осмотических диуретиков. Развитие полиорганной недостаточности, в частности острого повреждения почек, требует проведения заместительной почечной терапии: гемодиализа, гемофильтрации или гемодиализа. Активное применение плазмафереза как одного из методов экстракорпоральной детоксикации в первые часы реперфузии обусловлено тем, что этот метод позволяет удалять из циркулирующей крови широкий спектр токсических веществ, включая миоглобин. В данном случае плазмаферез выполняет две главные задачи: детоксикацию и снижение риска острого повреждения почек за счёт эффективной элиминации миоглобина как одного из патогенетических звеньев формирования этого состояния.

Подводя итоги, необходимо отметить, что синдром ишемии-реперфузии представляет собой проблему в современной анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. В настоящее время отмечают увеличение числа пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов нижней конечности, а также повышение количества хирургических реваскуляризованных. Интерес врачей к данной категории больных обусловлен, прежде всего, высокой вероятностью возникновения осложнений, включая фатальные. Частота и степень проявлений синдрома ишемии-реперфузии зависят от времени окклюзии артерии, её диаметра и недостаточности коллатерального кровотока.

В условиях первичной ишемии, а затем реперфузии тканей избыточное образование АФК приводит к повреждению биологических структур (липидов, белков, ДНК), что вызывает нарушение нормального функционирования клетки или её гибель за счёт некроза или апоптоза [20, 21].

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Маршалов Д.В., Петренко А.П., Глушач И.А. Реперфузионный синдром: понятие, определение, классификация. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2008; (3): 67–72. [Marshalov D.V., Petrenko A.P., Glushach I.A. Reperfusion syndrome: concept, definition, classification. *Patologiya krovoobrashcheniia i kardiokhirurgii*. 2008; (3): 67–72. (In Russ.)]
2. Калинин Р.Е., Пшеников А.С., Сучков И.А. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей. *Новости хирургии*. 2015; 23 (3): 348–352. [Kalinin R.E., Pshennikov A.S., Suchkov I.A.

Reperfusion injury of tissues in surgery of arteries of lower extremities. *Novosti khirurgii*. 2015; 23 (3): 348–352. (In Russ.) DOI: 10.18484/2305-0047.2015.3.348.

3. Засимович В.Н., Иоскевич Н.Н. Реперфузионно-реоксигенационный синдром как проблема реконструктивной хирургии артерий при хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза. *Новости хирургии*. 2017; 26 (6): 632–642. [Zasimovich V.N., Ioskevich N.N. Reperfusion (reoxygenation) injury as a problem of the artery reconstructive surgery in atherosclerotic genesis chronic ischemia of the lower limbs. *Novosti khirurgii*. 2017; 25 (6): 632–642. (In Russ.)] DOI: 10.18484/2305-0047.2017.6.632.

4. Гавриленко А.В., Котов А.Э., Ульянов Н.Д. Прогнозирование результатов хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей методами оценки регионарного кровотока. *Хирургия*. 2013; (5): 68–72. [Gavrilenko A.V., Kotov A.E., Ul'yanov N.D. Predicting the results of surgical treatment of the critical lower limb ischemia. *Khirurgiya*. 2013; (5): 68–72. (In Russ.)]

5. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2007; 33: 1–75. DOI: 10.1016/j.ejvs.2006.09.024.

6. Зудин А.М., Засорина М.А., Орлова М.А. Эпидемиологические аспекты хронической критической ишемии нижних конечностей. *Хирургия*. 2014; (10): 91–95. [Zudin A.M., Zazorina M.A., Orlova M.A. Epidemiology of chronic critical limb ischemia. *Khirurgiya*. 2014; (10): 91–95. (In Russ.)]

7. Пасечник И.Н., Скобелев Е.И., Крылов В.В. и др. Абдоминальный сепсис и окислительный стресс. *Хирургия*. 2015; (12): 18–23. [Pasechnik I.N., Skobelev E.I., Krylov V.V. et al. Abdominal sepsis and oxidative stress. *Khirurgiya*. 2015; (12): 18–23. (In Russ.)] DOI: 10.17116/hirurgia20151218-23.

8. Клинические рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. Под ред. Л.А. Бокерия. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2010; 176 с. [Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu patsientov s sosudistoy arterial'noy patologiyey (Rossiyskiy soglasitel'nyy dokument). Chast' 1. Perifericheskie arterii. (Clinical recommendations on management of patients with vascular arterial pathology (Russian conciliation document). Part 1. Peripheral arteries.) Ed. by L.A. Bokeriya. Moscow: Pub. NTsSSKh A.N. Bakuleva RAMS. 2010; 176 p. (In Russ.)]

9. Becker F., Robert-Ebadi H., Ricco J.B. et al. Chapter I. Definitions, epidemiology, clinical presentation and prognosis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2011; 42 (2): 4–12. DOI: 10.1016/s1078-5884(11)60009-9.

10. Пасечник И.Н. Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных. *Вестн. интенсив. терап.* 2004; (3): 27–31. [Pasechnik I.N. Oxidative stress and critical conditions in surgical patients. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2004; (3): 27–31. (In Russ.)]

11. Caccese D., Pratico D., Ghiselli A. et al. Superoxide anion and hydroxyl radical release by collagen-induced platelet aggregation — role of arachidonic acid metabolism. *Thromb. Haemost.* 2000; 83: 485–490. DOI: 1001046464.

12. Yates C.M., Abdelhamid M., Adam D.J. et al. Endovascular aneurysm repair reverses the increased titer and the inflammatory activity of interleukin-lalpha in the serum of patients with abdominal aortic aneurysm. *J. Vasc. Surg.* 2011; 54 (2): 497–503. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.02.054.

13. Пасечник И.Н., Мещеряков А.А., Сычѳв А.В. Эффективность коррекции окислительного стресса у хирургических больных с острой абдоминальной патологией в периоперационном периоде. *Рос. мед. вестн.* 2009; 14 (3): 50–55. [Pasechnik I.N., Meshcheryakov A.A., Sychev A.V. Efficacy of oxidative stress treatment in surgical patients with acute abdominal diseases in perioperative period. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2009; 14 (3): 50–55. (In Russ.)]

14. Koksal G.M. Oxidative stress and its complications in human health. *Advanc. Biosci. Biotechnol.* 2012; 3 (8): 1113–1115. DOI: 10.4236/abb.2012.38136.

15. Rodrigues S.F., Granger D.N. Role of blood cells in ischemia-reperfusion-induced endothelial barrier failure. *Cardiovasc. Res.* 2010; 87 (2): 291–299. DOI: 10.1093/cvr/cvq090.

16. Gladwin M.T., Kato G.J., Weiner D. et al. Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305 (9): 893–902. DOI: 0.1001/jama.2011.235.

17. Carr A.C., van den Berg J.J., Winterbourn C.C. Chlorination of cholesterol in cell membranes by hypochlorous acid. *Arch. Biochem. Biophys.* 1996; 332: 63–69. DOI: 10/1006/abbi.1996.0317.

18. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. *Острое повреждение почек*. М.: МИА. 2015; 488 с. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rummyantsev A.Sh., Kayukov I.G. *Ostroee povrezhdenie pochek*. (Acute kidney injury.) Moscow: MIA. 2015; 488 p. (In Russ.)]

19. Baines C.P. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011; 16 (3–4): 239–243. DOI: 10.1177/1074248411407769.

20. Семѳнов В.Н., Пасечник И.Н. Апоптоз и его роль в патогенезе критических состояний. *Вестн. интенсив. терап.* 2004; (1): 3–7. [Semenov V.N., Pasechnik I.N. Apoptosis and its role in the pathogenesis of critical states. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2004; (1): 3–7. (In Russ.)]

21. Hancock J.T., Desikan R., Neill S.J. Role of reactive oxygen species in cell signaling pathways. *Biochem. Soc. Trans.* 2001; 29: 345–350. DOI: 10.1042/bst0290345.