ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Волкова Анна Сергеевна

Прогностическое значение клинико-лабораторных показателей у пациентов с некардиальным атеросклерозом в совершенствовании организации специализированной медико-санитарной помощи

3.1.18. Внутренние болезни

3.2.3. Общественное здоровье, организация и
социология здравоохранения, медико-социальная экспертиза

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Ильин Михаил Витальевич

доктор медицинских наук, доцент
Каграманян Игорь Николаевич

Ярославль – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. 19
1.1. Роль окислительных процессов в атерогенезе 19
1.2. Окислительные реакции при цереброваскулярных заболеваниях 27
1.3. Окислительные реакции при атеросклерозе артерий нижних конечностей 34
1.4. Факторы риска атеросклероза и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. 39
1.5. Организация медицинской помощи больным периферическим атеросклерозом 45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 49
2.1. Дизайн и характеристика исследования 49
2.1.1. Критерии включения и невключения в исследование. 51
2.2. Методы исследования 52
2.2.1. Исследование кинетики поглощения кислорода крови 54
2.2.2. Исследование липидного спектра 56
2.2.3. Определение лодыжечно-плечевого индекса 57
2.2.4. Ультразвуковое дуплексное сканирование 57
2.2.5. Медико-социальное исследование 58
2.2.6. Статистическая обработка данных 60
2.3. Клиническая характеристика больных 62
2.3.1. Клиническая характеристика больных атеросклерозом брахиоцефальных сосудов 63
2.3.2. Клиническая характеристика больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей 67

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 73
3.1. Характеристика показателей поглощения кислорода крови у больных периферическим атеросклерозом. 73
3.1.1. Характеристика показателей поглощения кислорода у больных атеросклерозом с преимущественным поражением брахиоцефальных сосудов 74
3.1.2. Характеристика показателей поглощения кислорода крови у больных атеросклерозом с преимущественным поражением артерий нижних конечностей. 76
3.2. Сравнительная характеристика показателей поглощения кислорода у больных атеросклерозом в зависимости от локализации атеросклеротического поражения. 78
3.3. Характеристика показателей поглощения кислорода крови у больных атеросклерозом брахиоцефальных артерий в зависимости от степени сосудисто-мозговой недостаточности 81
3.4. Характеристика показателей поглощения кислорода крови у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей в зависимости от степени ишемии нижних конечностей 82
3.5. Взаимосвязь цитобиохимических показателей и показателей поглощения кислорода крови у больных периферическим атеросклерозом. . 84
3.5.1. Взаимосвязь лабораторных показателей и показателей поглощения кислорода у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий 84
3.5.2. Взаимосвязь лабораторных показателей и показателей поглощения кислорода у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей 88
ГЛАВА 4. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ 93

ГЛАВА 5. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ 110
5.1. Медико-социальные предикторы развития осложнений при проведении реваскуляризации у больных периферическим атеросклерозом 110
5.2. Клинико-лабораторные предикторы развития осложнений при проведении реваскуляризации у больных периферическим атеросклерозом 114
ГЛАВА 6. ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ 118
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ 130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 153
ВЫВОДЫ 155
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 157
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. 158
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 161
ПРИЛОЖЕНИЕ А 199

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Государственная политика Российской Федерации в сфере здравоохранения нацелена на снижение уровня смертности от социально значимых заболеваний, однако стандартизованный коэффициент смертности от болезней системы кровообращения (БСК) в России остается одним из самых высоких в Европе [24, 47, 156, 196]. По прогнозным оценкам в ближайшие десятилетия ожидается увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) вследствие роста распространенности факторов риска ССЗ, напряженного и интенсивного темпа жизни, а также увеличения доли населения пожилого возраста [82, 161, 209].

Атеросклероз является мультифакториальным процессом, лежащим в основе развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), которые находятся среди наиболее социально значимых заболеваний, оказывающих негативное влияние не только на самого больного человека, но и на общество в целом [111].

Атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга – длительный процесс, проходящий в своем развитии, стадию хронической недостаточности мозгового кровообращения [273]. При этом атеросклероз сосудов дуги аорты, особенно бифуркации общей сонной артерии, является одним из ведущих этиологических факторов острых цереброваскулярных нарушений [203]. Ишемический инсульт является ведущей причиной длительной нетрудоспособности населения в развитых странах [149]. Летальность от инсульта колеблется в пределах от 25,0 до 30,0%, а у выживших остается высокий риск развития повторных ишемических эпизодов, таких как инфаркт миокарда, повторный инсульт и смерть [140, 172, 197]. Мозговой инсульт имеет тяжелые последствия, часто сопровождается инвалидизацией. Только 20,0% пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК),

возвращаются к труду. Инвалидизация после инсульта занимает первое место среди других заболеваний и составляет 3,2 на 10000 населения [39, 203]. Риск инсульта увеличивается с каждым десятилетием жизни, и в пожилой популяции нетрудоспособность населения будет возрастать.

Проблема хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей является социально значимой из-за тенденции к прогрессированию, частой инвалидизации и летальности пациентов. По данным эпидемиологических исследований на долю заболевания приходится более 20,0% всех видов сердечно-сосудистой патологии. Число этих больных увеличивается с возрастом, достигая 5,0-7,0% среди лиц старших возрастных групп [19]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, число случаев критической ишемии нижних конечностей, требующей активной лечебной тактики, варьирует от 50 до 100 на 100 тыс. населения [71, 163]. При облитерирующем атеросклерозе риск потери конечности составляет от 30,0 до 50,0% [7, 164].

Важно отметить, что в течение 3 лет после ампутации у 35,0% больных наступает летальный исход на фоне резкого снижения адаптационно-функциональных возможностей, за счет полиморбидности и снижения способности к самообслуживанию и передвижению. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей является частой причиной инвалидизации, в том числе лиц трудоспособного возраста. Это делает проблему актуальной как с медицинской, так и социально-экономической точки зрения [35].

Эффективность борьбы с заболеваниями, связанными с атеросклерозом, зависит от уточнения их патогенеза, своевременной и ранней диагностики, этиопатогенетической терапии и контроля ее эффективности, а также своевременной медико-социальной оценки и профилактики. Социальный портрет пациента с заболеваниями системы кровообращения, учитывающий образ жизни и социальные характеристики, нужен как для профилактического консультирования пациентов с факторами риска на этапе диспансеризации, так и для формирования целевых групп с целью проведения профилактических мероприятий. При этом для основных причин сердечно-сосудистой смерти

обобщенные социальные характеристики были получены в достаточно большом числе исследований, в то время как для менее распространенных патологий составление социального портрета пациента остается актуальной проблемой [45, 59, 134].

Специфика сосудистых заболеваний требует дифференцированного подхода к выбору метода лечения [177]. В последние годы наблюдается интенсификация хирургического лечения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА), в первую очередь сонных артерий, составляющего около 90,0% всех операций на БЦА [131, 205]. За прошедшие десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении как хронической, так и критической ишемии нижних конечностей при поражении артерий в инфраингвинальном сегменте [35]. В то же время выполнение реконструктивных сосудистых операций сопряжено с развитием реперфузии, окислительного стресса, системного воспалительного ответа, лежащих в основе осложнений реваскуляризации [8, 91, 170]. Это, в свою очередь, актуализирует задачу поиска прогностических факторов, определяющих риск развития осложнений при реваскуляризации больных периферическим атеросклерозом.

Выбор метода, определение сроков лечения и объема обследования должны основываться на комплексном мультидисциплинарном подходе с учетом возможностей коррекции модифицируемых факторов риска, однако в реальных клинических условиях зачастую проводятся без надлежащего планирования. Модификация управления лечебно-диагностическим процессом при направлении на реваскуляризацию пациентов с заболеваниями периферических артерий позволит повысить эффективность лечения, снизить риск развития неблагоприятных событий и улучшить прогноз больных атеросклерозом.

Степень разработанности темы исследования

Изучению атеросклероза в последние десятилетия посвящено большое количество работ, что связано с его высокой распространенностью и социальной

значимостью. При исследовании этиопатогенеза атеросклероза особое внимание уделяется роли нарушения липидного обмена [152, 178, 188] и воспаления [133, 152, 154], наряду с активацией свободно-радикальных процессов [61, 93, 153, 182, 206].

Проведение сосудистой реконструкции при атеросклерозе сопряжено с риском развития осложнений и оказывает влияние на отдаленный прогноз. В данном контексте актуальной является проблема поиска предикторов неблагоприятных событий при проведении сосудистых операций [100, 138, 139, 186], однако только единичные исследования последних лет были посвящены оценке влияния факторов окислительного стресса при проведении сосудистой реконструкции у больных атеросклерозом [57, 65, 66].

Следует отметить, что в современной литературе акцент исследований смещен на изучение коронарного атеросклероза и связанных с ним социально значимых заболеваний – ишемической болезни сердца и острого инфаркта миокарда. Вместе с тем атеросклероз некоронарной локализации лежит в основе цереброваскулярных заболеваний и хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей, ассоциированных с высоким риском потери трудоспособности, инвалидизации и преждевременной смертности.

Объектом настоящего исследования являлись пациенты с периферическим атеросклерозом, анализ свободно-радикальных процессов проводился с использованием полярографической системы, позволяющей дать интегральную характеристику окислительных реакций в биологической пробе. Данная методика дает возможность учитывать не только окисление липидной фракции липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), но и их белковой части, а также влияние факторов плазмы крови и эндогенных антиоксидантов и приблизиться к условиям in vivo [192, 260].

Проведено сравнение показателей индуцированного окисления крови двух групп пациентов с некардиальным атеросклерозом, а также отражена динамика показателей окисления крови при проведении реваскуляризации, в связи с чем данная работа представляет научный и практический интерес.

Несмотря на достаточное число публикаций, посвященных ССЗ, в научной литературе наблюдается дефицит медико-социальных исследований у пациентов с некоронарным атеросклерозом. Изучению социологического портрета пациента с сосудистой патологией посвящены работы А.В. Зубко [59], В.А. Погосян [134], социальный портрет пациента с факторами риска инсульта был изучен в работе А.В. Демьянова [45].

В то же время анализ медико-социальных показателей позволит нивелировать проблему низкой эффективности лечения, связанную с запоздалой диагностикой заболеваний периферических артерий. Поскольку наилучшая прогностическая значимость модели может быть продемонстрирована в тех популяциях, откуда были получены исходные данные, постольку особый интерес представляет формирование модели типичного пациента сосудистого профиля, проживающего на территории Ярославской области, нашедшее отражение в работе.

При анализе организационных аспектов установлено, что сложившаяся практика лечебно-диагностического процесса при оказании специализированной медицинской помощи больным атеросклерозом некоронарной локализации имеет недостатки нормативно-правового регулирования, что обусловливает несогласованность маршрутизации пациентов сосудистого профиля области и требует пересмотра. Пересмотр действующей модели не проводился. В то же время, возможность коррекции модифицируемых факторов риска при подготовке пациентов к плановому хирургическом лечению диктует необходимость пересмотра алгоритма действий врача сердечно-сосудистого хирурга поликлиники при оценке риска хирургического вмешательства, что позволит минимизировать количество послеоперационных осложнений и повысить его эффективность.

Цель и задачи исследования

Установить прогностическое значение клинико-лабораторных показателей и разработать организационные мероприятия по совершенствованию специализированной медико-санитарной помощи больным некардиальным атеросклерозом для профилактики развития неблагоприятных событий при проведении хирургического лечения.

Для достижения цели данного исследования были поставлены следующие задачи:

1. Исследовать и оценить динамику показателей индуцированного окисления крови у больных периферическим атеросклерозом с поражением различных сосудистых бассейнов в сравнительном аспекте.
2. Установить наличие взаимных связей между цитобиохимическими показателями, параметрами индуцированного окисления крови и выявить факторы, оказывающие влияние на показатели индуцированного окисления крови у больных атеросклерозом.
3. Определить клинико-патогенетическое значение параметров индуцированного окисления крови у больных некардиальным атеросклерозом.
4. Определить медико-социальные и лабораторные предикторы развития осложнений при проведении реваскуляризации у больных периферическим атеросклерозом.
5. Выявить проблемы в организации оказания специализированной медицинской помощи и разработать алгоритм маршрутизации больных периферическим атеросклерозом.

Научная новизна

1. Впервые исследованы показатели индуцированного окисления крови у больных периферическим атеросклерозом в зависимости от преимущественной локализации патологического процесса в динамике.

2. Установлена взаимосвязь и выявлены факторы, оказывающие влияние на показатели индуцированного окисления крови у больных периферическим атеросклерозом.

3. Определено клинико-патогенетическое значение параметров индуцированного окисления крови у больных периферическим атеросклерозом.

4. Установлены медико-социальные и клинико-лабораторные факторы, оказывающие влияние на возникновение осложнений при проведении реваскуляризации у больных некардиальным атеросклерозом.

5. Разработаны научно обоснованные организационные мероприятия по совершенствованию маршрутизации и профилактики неблагоприятных событий при проведении реваскуляризации у больных периферическим атеросклерозом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определение показателей индуцированного окисления крови при атеросклерозе периферических артерий позволяет выделить группы больных с высокой, средней и низкой интенсивностью протекания кислородзависимых реакций и реализовать индивидуализированный подход к пациенту, что способствует оптимизации диагностики и повышению качества лечения.

В ходе исследования продемонстрировано статистически значимое увеличение показателей поглощения кислорода крови у пациентов с атеросклерозом в сравнении с контрольной группой. Увеличение скорости окисления крови и уменьшение времени полупоглощения кислорода в группе пациентов с атеросклерозом БЦА свидетельствует об интенсификации свободно-радикальных реакций и недостаточной эффективности факторов антиоксидантной защиты.

Повышение показателей индуцированного окисления крови у больных атеросклерозом сочетается с активацией системного воспаления при атеросклерозе БЦА и локальной воспалительной реакцией в ишемизированной конечности у больных атеросклерозом АНК, что свидетельствует о вкладе

метаболических нарушений в развитие окислительного стресса у больных атеросклерозом. При этом установлена прямая зависимость интенсивности поглощения кислорода от степени недостаточности мозгового кровообращения в группе пациентов с атеросклерозом БЦА. В группе пациентов с атеросклерозом АНК прямая корреляция показателей поглощения кислорода и степени артериальной недостаточности нивелируется при появлении у пациента трофических расстройств, что соответствует 4 стадии хронической ишемии нижних конечностей по классификации Покровского. В работе продемонстрирована связь параметров окисления с цитобиохимическими показателями в дооперационном, ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах.

Исследование интенсивности поглощения кислорода крови может быть использовано для мониторинга состояния системы антиоксидантной защиты у больных атеросклерозом в периоперационном периоде. Операционный стресс, связанный с интенсификацией свободно-радикальных реакций, а также развитие синдрома реперфузии в раннем послеоперационном периоде приводят к увеличению скорости окисления крови и снижению времени полупоглощения кислорода в группе пациентов с атеросклерозом АНК.

Определение показателей индуцированного окисления крови в рамках комплексного обследования больных периферическим атеросклерозом может быть рекомендовано при подготовке к хирургическому лечению для прогнозирования характера течения послеоперационного периода и вероятности возникновения послеоперационных осложнений. Динамическое определение указанных параметров позволяет мониторировать уровень антиоксидантного потенциала крови и прогнозировать развитие неблагоприятных событий.

Исследование медико-социальных факторов может помочь развитию представлений о типичном пациенте, направленном для хирургического лечения периферического атеросклероза в условиях клинической практики. Результаты исследования позволяют прогнозировать развитие послеоперационных

осложнений на основании не только клинико-лабораторных, но и медико-социальных показателей.

В результате проведенного исследования выявлены проблемы в организации оказания специализированной медицинской помощи пациентам с заболеваниями периферических артерий, требующие актуализации существующих нормативно-правовых документов. Согласно полученным данным о наличии модифицируемых факторов риска послеоперационных осложнений, разработаны мероприятия по совершенствованию организации помощи больным атеросклерозом, включающие алгоритм маршрутизации при планировании хирургического лечения.

Материалы работы включены в лекционный курс и практические занятия для обучающихся по программам повышения квалификации и профессиональной переподготовки на кафедре терапии имени Е.Н. Дормидонтова ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России и нашли практическое применение в работе отделения сосудистой хирургии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», г. Ярославль.

Методология и методы исследования

Методология научного исследования «Прогностическое значение клинико-лабораторных показателей у пациентов с некардиальным атеросклерозом в совершенствовании организации специализированной медико-санитарной помощи» была основана на общих познавательных оценочных подходах и включала в себя теоретический и эмпирический этапы.

Объектом исследования являлись больные атеросклерозом некардиальной локализации с преимущественным поражением брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей.

Предмет исследования – индивидуальные клинико-лабораторные факторы, способствующие развитию осложнений у больных некардиальным атеросклерозом.

На первом этапе работы выполнен поиск и анализ литературных данных по проблеме аэробного метаболизма крови; сформирована научная гипотеза о необходимости комплексного подхода к стратификации риска развития неблагоприятных событий (осложнений) при проведении реваскуляризации у больных атеросклерозом с учетом динамики показателей поглощения кислорода крови и индивидуальных медико-социальных факторов.

Целью второго этапа являлось подтверждение научной гипотезы, для чего была использована совокупность анамнестических, клинико-лабораторных и инструментальных данных, проведено анкетирование пациентов для исследования медико-социальных характеристик и составления медико-социального профиля (социологического портрета).

Комплексный анализ полученных результатов проводился на основании статистической обработки полученных данных с применением параметрических и непараметрических методов биологической статистики. В результате выявлен ряд клинико-лабораторных факторов, оказывающих значимое влияние на развитие неблагоприятных событий при проведении реваскуляризации у пациентов с некоронарным атеросклерозом.

Положения, выносимые на защиту

1. Параметры индуцированного окисления крови отражают состояние системы антиоксидантной защиты и позволяют прогнозировать развитие неблагоприятных событий при проведении реваскуляризации у больных периферическим атеросклерозом.
2. Взаимосвязь между параметрами поглощения кислорода крови и цитобиохимическими показателями свидетельствует об активации процессов локального воспаления у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и системного воспаления при атеросклерозе брахиоцефальных артерий, а также вкладе метаболических нарушений в развитие окислительного стресса у больных атеросклерозом.

3. Особенностями медико-социального профиля (социального портрета) больного атеросклерозом периферических артерий, проживающего на территории Ярославской области являются: мужской пол (71,3%); возраст от 45 до 74 лет; среднее и среднее специальное образование (77,8%); работа при удовлетворительных условиях труда (69,4%) в отсутствии неблагоприятных производственных факторов (51,0%); технономический тип профессиональной деятельности (59,3%); удовлетворительные жилищно-бытовые условия (59,3%) и материальное обеспечение (67,6%); длительность заболевания от 1 до 5 лет (66,7%); курение в настоящем (50,9%) или прошлом (29,8%); употребление алкоголя 1-2 раза в месяц (59,6%); наличие повышенного артериального давления (88,9%) и избыточной массы тела (66,7%).

4. Высокие значения параметров индуцированного окисления крови (скорость окисления крови >2,6 ммоль/л·с; поглощение кислорода крови за 1 минуту >0,77%), индекс массы тела (ИМТ) >25,0 кг/м^2 являются предикторами развития осложнений при проведении реваскуляризации у больных некоронарным атеросклерозом.

5. Наличие избыточной массы тела (ИМТ>25,0 кг/м^2) характеризует тяжелый коморбидный фон больных атеросклерозом, что увеличивает вероятность развития осложнений при проведении реваскуляризации. Внесение изменений в маршрутизацию пациентов с периферическим атеросклерозом, связанных с направлением больных с избыточной массой тела для ее коррекции на консультацию специалиста Центра здоровья или врача-эндокринолога, призвано обеспечить безопасность реваскуляризации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам специальностей 3.1.18. Внутренние болезни и 3.2.3. Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, медико-социальная экспертиза. Результаты проведенного исследования области специальности исследования, а именно

пунктам 2, 5, 8 паспорта научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни и пунктам 5, 13 паспорта научной специальности 3.2.3. Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, медико-социальная экспертиза.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования базируется на основании системного подхода к анализу научной проблемы. Статистическая значимость и научная обоснованность полученных выводов обусловлена использованием комплексного клинического, лабораторного и медико-социального обследования необходимого и достаточного количества больных, что обеспечивает репрезентативность выборки. Для анализа полученных данных применены адекватные параметрические и непараметрические методы биологической статистики. Полученные результаты согласуются с современными представлениями по данной проблеме и данными других исследователей.

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедр терапии имени Е.Н. Дормидонтова, общественного здоровья и здравоохранения, пропедевтики внутренних болезней, факультетской терапии, госпитальной терапии с профпатологией, поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии, эндокринологии, хирургии ИНПО ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 175 от 09.10.2025 г.).

Материалы диссертации представлены на XXXVI Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации» (Пенза, 2020), V Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием (Нижний Новгород, 2021), VI Междисциплинарном медицинском форуме «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи и профессионального медицинского образования» (Белгород, 2021), XIX International correspondence scientific specialized conference «International scientific

review of the problems of natural sciences and medicine» (Boston, 2020), Межвузовском международном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (Москва, 2023).

Личный вклад автора

Автором проведен обзор современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме (участие автора – 100,0%). При участии автора сформулирована тема исследования, определены его цель и задачи, разработана программа исследования (участие автора - 90,0%). Автором самостоятельно выполнены осмотр пациентов по профилю работы, социологическое исследование методом анкетирования, заполнение регистрационных форм (участие автора - 100,0%). Разработка статистической карты (анкеты) для оценки медико-социальных показателей выполнена автором. Автор лично проводил лабораторные исследования показателей индуцированного окисления крови. Математико-статистическая обработка проводилась с участием автора (участие автора – 85,0%). При непосредственном участии автора выполнены анализ, интерпретация, изложение полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций (участие автора – 90,0%).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликованы 12 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международных базах Web of Science, Scopus; 4 иные публикации по результатам исследования; 5 публикаций в сборниках материалов

международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференции).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 202 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Содержит 23 таблицы, 30 рисунков. Список литературы включает 287 источников, из них 209 отечественных и 78 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль окислительных процессов в атерогенезе

В основе широко распространенных в современном обществе кардиоваскулярных заболеваний лежит атеросклероз. Атеросклероз является универсальной сосудистой патологией, так как механизмы отложения холестерина в стенке сосуда и формирования атеросклеротической бляшки едины и достаточно хорошо изучены [81].

При атеросклерозе образование липидных отложений в магистральных артериях связано с неконтролируемым захватом насыщенных холестерином ЛПНП моноцитарно-макрофагальными клетками сосудистой стенки. Образованные в результате этого процесса перегруженные липидами «пенистые клетки» формируют зону липоидоза, то есть начальное атерогенное повреждение стенки сосуда [2, 93].

Основоположниками холестериновой теории атерогенеза в 1912 году выступили отечественные ученые С.С. Халатов и Н.Н. Аничков, которые в эксперименте на кроликах воспроизвели атеросклероз и объяснили его причину отложением холестерина. На современном этапе практически всеми исследователями, занимающимися изучением этиопатогенеза атеросклероза, признается основополагающим выражение Н.Н. Аничкова «без холестерина не может быть атеросклероза» [94, 178].

В работах лауреатов Нобелевской премии M.S. Goldstein и J.L. Brown доказан значительно более эффективный захват макрофагами химически модифицированных частиц ЛПНП, чем нативных, что связано с участием в этом процессе скавенджер-рецепторов.

Интенсификация реакций перекисного окисления липидов способствует увеличению в плазме крови уровня вторичных продуктов свободно-радикального окисления, в частности, малонового диальдегида (МДА) [265]. Выявлено, что МДА-модифицированные частицы ЛПНП, более эффективно поглощаются

культивируемыми макрофагами человека, чем нативные [21, 22]. Причем атерогенность ЛПНП определяется не столько уровнем ХС в них, сколько степенью окисленности частиц ЛПНП [232, 247]. Такие характеристики частиц ЛПНП как степень окисленности и, соответственно, соотношение первичных и вторичных продуктов свободно-радикального окисления (СРО) в них определяют различия в биологических свойствах ЛПНП, включая экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках, эффективность поглощения макрофагами, способность индуцировать апоптоз клеток.

На современном этапе выявлено значительное количество модификаций ЛПНП, которые приводят к повышению их захвата макрофагами моноцитарного происхождения. Среди них наиболее изученными химическими процессами являются карбамилирование, ацетилирование, ацетоацетилирование, модификация малоновым диальдегидом, образование комплекса ЛПНП-декстран, гликозилирование, десиалирование, образование комплекса ЛПНП-антитело, частичный протеолиз, окисление [148, 188].

Изучению окислительных процессов при атеросклерозе посвящено большое количество зарубежный и отечественных работ. По утверждению В.З. Ланкина атеросклероз является «свободнорадикальной патологией», то есть заболеванием, в этиопатогенезе которого процессы свободно-радикального окисления играют критическую роль [22, 95, 231].

Продукты неполного восстановления кислорода постоянно образуются в тканях аэробных организмов в ходе физиологического метаболизма. Генерация активных форм кислорода (АФК) происходит в различных биологических процессах в результате нормального аэробного дыхания митохондрий. При увеличении их образования АФК, выполняющие в организме ряд биологических функций, способны приводить к нарушению клеточного метаболизма, и в результате, к гибели клеток [31, 243, 284]. Состояние, при котором баланс окислительно-восстановительных процессов в организме смещается в сторону интенсификации процессов окисления, называется окислительным стрессом [36, 72].

Так как кислород легко реагирует с промежуточными компонентами дыхательной цепи в восстановленном состоянии, при снижении поступления в ткани молекулярного кислорода и повышении степени восстановленности компонентов дыхательной цепи происходит восстановление кислорода по одноэлектронному пути с образованием свободных радикалов (супероксид-аниона, гидроксильного и пероксильного радикалов), а также нерадикальных оксидантов (пероксида водорода и гипохлорит-аниона) [119, 266]. Радикалы кислорода являются высоко реакционноспособными и вызывают окисление биополимеров, инициируют цепные реакции перекисного окисления мембранных липидов, окислительную альтерацию нуклеиновых кислот и белков [252].

Образующиеся в процессе перекисного окисления липидов (ПОЛ) гидроперикиси являются неустойчивыми и при распаде формируют разнообразные вторичные и конечные продукты ПОЛ. Эти вещества представляют собой высокотоксичные соединения (диеновые конъюгаты, основания Шиффа и другие), которые способны оказывать повреждающее действие на биомембраны и клеточные структуры. В результате происходит активация патологических процессов, включая образование сшивок биополимеров, разрушение липидной основы мембран, инактивацию тиоловых ферментов, участвующих в дыхании и гликолизе, набухание митохондрий и дальнейшее разобщение окислительного фосфорилирования [51, 226].

Антиоксидантная система (АОС), регулирующая процессы образования и элиминации свободных радикалов, осуществляет контроль продукции АФК. В состав АОС организма человека входят ферменты, белки и многочисленные низкомолекулярные антиоксиданты [41]. К высокомолекулярным антиоксидантным соединениям относятся ферменты антиоксидантной защиты, а также белки.

Системную антирадикальную защиту биомакромолекул обеспечивают антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазмин, глутатионзависимые ферменты [272]. Для энзимов характерна высокая органоспецифичность, определенная клеточная локализация,

дискретность катализируемых реакций, а также использование металлов (Cu, Fe, Zn, Mn, Se) в качестве катализаторов химических процессов.

Белки реализуют свой антиоксидантный потенциал за счет связывания ионов железа (Fe^{2+}) и меди (Cu^{2+}), которые являются катализаторами свободнорадикальных процессов. К числу белков, обладающих антирадикальными свойствами, относят альбумины крови, ферритин, трансферрин, лактоферрин. Многие из них обладают высокой эффективностью в ингибировании свободнорадикальных процессов, но слабо проникают через клеточные мембраны и гистогематические барьеры.

К низкомолекулярным антиоксидантным соединениям относятся некоторые аминокислоты, полиамины, мочевая кислота, мочевина, билирубин, глутатион, аскорбиновая кислота, витамины А, К, Р, токоферол. Компоненты АОС функционируют в составе комплексной системы, в рамках которой формируются своеобразные антиоксидантные цепи переноса электронов. При этом эффективность функционирования отдельных звеньев цепи определяется работой всех ее компонентов [78, 98].

Биохимическая классификация выделяет специфическую и неспецифическую антиоксидантную защиту организма. Задачей специфической антиоксидантной системы является нейтрализация АФК, образованных из продуктов их дальнейших превращений. Неспецифическая АОС предупреждает возможность утечки электронов в ходе окислительно-восстановительных реакций.

Специфические антиоксидантные ферменты представлены супероксиддисмутазой (СОД), каталазой (КАТ), глутатионзависимыми пероксидазами и трансферазами. СОД инактивирует супероксидный анион-радикал; субстратами действия глутатионпероксидазы и каталазы являются пероксид водорода и гидроперекиси липидов. Локализованные внутри клетки антиоксидантные ферменты способны нейтрализовать свободные радикалы, а также участвовать в разрушении гидроперекисей нерадикальным путем [78].

В организме человека естественные антиоксиданты, в частности, витамины группы Е, стероидные гормоны, серосодержащие аминокислоты, пептиды, аскорбиновая кислота, витамины группы А, К и Р, убихинон, фосфолипиды, производные гамма-аминомасляной кислоты, продукты метаболизма эйкозаноидов, а также тиолы дополняют действие специфических ферментных антиоксидантов.

Антиоксидантная защита клеток и тканей от токсических кислородных метаболитов и продуктов перекисного окисления условно может быть разделена на физиологическую (регуляция доставки кислорода в клетки) и биологическую (непосредственно антиоксидантная система, снижающая интенсивность свободнорадикальных реакций). До настоящего момента нет единой общепринятой классификации систем антиоксидантной защиты клеток, поскольку число эндогенных соединений, которые могут быть отнесены к антиоксидантам, постоянно возрастает.

Спецификация защиты клеток макроорганизма от активных форм кислорода условно может быть разделена на пять уровней. На первом уровне обеспечивается значительное снижение напряжения кислорода в тканях по сравнению с атмосферным воздухом (системная защита клеток). На втором уровне происходят реакции четырехэлектронного восстановления внутриклеточного кислорода при участии цитохромоксидазы, которые протекают без освобождения свободных радикалов. Антиоксидантная защита третьего уровня создается за счет ферментативного удаления накопленных супероксидного анион-радикала и перекиси водорода. Четвертый уровень направлен на элиминацию АФК благодаря наличию ловушек свободных радикалов (антиоксидантов). На пятом уровне происходит ферментативное восстановление гидроперекисей полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) [189].

Синтез и внутриклеточное содержание ферментных антиоксидантов находятся под генетическим контролем и активируются под влиянием целого ряда внешних воздействий. Поскольку ферменты обладают большой молекулярной массой, они не способны выходить за границы клеточных мембран,

проявляя свою функциональную активность в клетке. Следствием этого является низкое содержание ферментных антиоксидантов в крови, суммарно составляя менее 1,0% ее антирадикальной и антиперекисной активности.

Продукция АФК является нормальным физиологическим процессом, а регуляция процессов свободнорадикального окисления в организме осуществляется хорошо сбалансированной системой антирадикальной защиты. Увеличение образования продуктов СРО в тканях наряду со снижением активности систем утилизации этих продуктов при ряде патологических состояний может привести к окислительному стрессу [93].

Пусковым фактором свободнорадикального повреждения мембранных фосфолипидов может являться гиперхолестеринемия, которая способствует снижению активности печеночных антиоксидантных ферментов. Этот процесс сопровождается подавлением мембраносвязанных ферментных систем, выполняющих регуляцию уровня холестерина (ХС) по механизму обратной связи [94].

Образующиеся при радикальном окислении полиеновых фосфолипидов в липидно-белковых комплексах алкоксильные и гидропероксидные радикалы могут инициировать соокисление ХС с образованием ряда цитотоксичных продуктов, таких как холестантриол, 7α-гидропероксихолестерин и 7α-гидроксихолестерин. Оксистерины оказывают значительно более выраженное атерогенное действие, чем неокисленный ХС [95].

Процессы сопряженного накопления первичных и вторичных продуктов окисления происходят при любых способах окисления ЛПНП в условиях in vitro и ex vivo, в том числе при индукции окисления азо-инициаторами, стимулирующими продукцию супероксидных анион-радикалов и других АФК. Представляется очевидным, что в результате аналогичных реакций in vivo, в кровотоке циркулируют ЛПНП различной степени окисленности, которые имеют разное соотношение первичных и вторичных продуктов окисления в составе частиц. Это способно значительно усложнять оценку роли отдельных продуктов окисления в увеличении атерогенности ЛПНП.

Оценка окислительной модификации ЛПНП in vivo проводится на основании определения в изолированных ЛПНП содержания таких продуктов ПОЛ, как гидроперекиси липидов, оксистеролы, диеновые конъюгаты и других [16, 17]. Кроме этого, информативную оценку предрасположенности ЛПНП к окислительной модификации дает исследование их резистентности к окислению в присутствии ионов металлов переменной валентности in vitro [201]. Этот показатель способен дать интегральную характеристику как прооксидантных возможностей ЛПНП за счет содержания в них ПНЖК и гидроперекисей липидов, так и их антиоксидантного потенциала благодаря наличию в составе молекулы ретинола, α -токоферола, γ-токоферола и других антиоксидантов.

Имеющаяся на настоящий момент информация об изменении химических и физических свойств ЛПНП в процессе окисления в основном получена в опытах in vitro с использованием моделей окисления нативных ЛПНП в присутствии ионов металлов (Cu^{2+} или Fe^{2+}). На современном этапе концентрационные и временные характеристики химических реакций в процессе инкубации ЛПНП in vitro с катализаторами окисления подробно изучены [94].

Обобщенно процесс окисления ЛПНП проходит три последовательные фазы. Первая фаза (лаг-фаза) характеризуется минимальной липидной пероксидацией, что объясняется наличием эндогенных антиоксидантов, осуществляющих защиту двойных связей ПНЖК. Примерно 90,0% ПНЖК, содержащихся в составле ЛПНП, составляют линолевая ПНЖК (С-18:2) и арахидоновая ПНЖК (С-20:4) [173, 207]. Антиоксидантный пул в ЛПНП представлен широким спектром жирорастворимых антиоксидантов, однако основным считается α-токоферол. Он содержится во всех липопротеиновых частицах, при этом в среднем на частицу приходится около 6 молекул α-токоферола. К концу первой фазы в ЛПНП происходит истощение запасов антиоксидантов, в первую очередь α-токоферола и в последнюю β-каротина.

В ходе второй фазы (фаза распространения окисления) ПНЖК быстро окисляются с образованием липидных гидроперекисей. После начала липидной пероксидации параллельно происходят множественные окислительные

повреждения ЛПНП под воздействием ионов Cu^{2+} или Fe^{2+} и увеличение концентрации вторичных продуктов ПОЛ. Окислительно модифицированные ЛПНП характеризуются сниженным содержанием фосфолипидов и эфиров ХС и более высокой плотностью частиц. При длительном окислении ЛПНП in vitro происходит распространение свободнорадикальной цепной реакции и на ХС.

Третья фаза (фаза разложения) начинается после окислительного разрушения 70,0-80,0% ПНЖК и снижения концентрации липидных пероксидов. Максимальная скорость окисления приходится на границу второй и третьей фаз, что связано с пиком нарастания пероксидации липидов.

В последние годы наряду с модификационными изменениями в ЛПНП важное значение в развитии атеросклеротического поражения сосудистой стенки стало придаваться роли малых плотных частиц ЛПНП (мпЛПНП). Последние обладают значительно большей атерогенностью за счет повышенного содержания холестерина в сравнении с обычными ЛПНП. Кроме того, благодаря малым размерам, мпЛПНП способны проникать даже в неповрежденную стенку артерий через эндотелиальные межклеточные промежутки. Выявлено, что именно эти частицы наиболее активно захватываются моноцитами-макрофагами, приводя к их превращению в пенистые клетки. Согласно проведенным исследованиям, значительное увеличение содержания малых плотных частиц ЛПНП особенно характерно для пациентов, страдающих сахарным диабетом [256, 274].

Однако, несмотря на однонаправленность изменений внутренней среды при атеросклерозе, говорящих о нарушении редокс-гомеостаза, и значительные достижения в области исследований свободнорадикальных патологий, до сих пор существуют многочисленные проблемы в данной области, связанные с отсутствием четких критериев диагностики, разнородностью клинических проявлений, невозможностью в чистом виде выделить ведущее звено патогенеза «свободнорадикального» заболевания [78].

В то же время проблема изучения молекулярно-клеточных механизмов развития окислительного стресса при атеросклерозе является чрезвычайно актуальной для медицинской науки, так как затрагивает значительное количество

социально значимых заболеваний, таких как острый инфаркт миокарда (ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), гангрена нижних конечностей.

Несмотря на универсальные механизмы атерогенеза, атеросклероз является гетерогенным заболеванием по своим клиническим проявлениям и характеру течения. В основе различия клинических проявлений атеросклероза лежит как морфология атеросклеротической бляшки, так и локализация атеросклеротического поражения. Стеноокклюзирующий процесс в коронарных артериях приводит к гипоксии кардиомиоцитов, в артериях нижних конечностей - к прогрессирующей ишемии скелетных мышц, в то время как атеросклероз брахиоцефальных артерий провоцирует гипоксическое повреждение нейронов головного мозга. Причем наиболее интенсивное и продолжительное усиление перекисного окисления липидов, вследствие активации процессов свободнорадикального окисления в билипидном слое биологических мембран, наблюдается при гипоксии в центральной нервной системе [50].

1.2. Окислительные реакции при цереброваскулярных заболеваниях

Атеросклероз брахиоцефальных сосудов является субстратом для развития цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), которые представляют глобальную проблему современного здравоохранения как ведущая причина инвалидизации и смерти населения [181, 182].

Патофизиология хронических цереброваскулярных заболеваний базируется на двух взаимосвязанных процессах - ухудшении кровоснабжения мозга и прогрессировании нейродегенерации [202]. Ухудшение мозговой перфузии ниже пороговых значений 45-30 мл/100 г/мин приводит к возникновению начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия развивается при постоянном поступлении крови в мозг в пределах 35-20 мл/100 г/мин. Регионарный кровоток в мозге ниже 19 мл/100 г/мин (функциональный порог кровоснабжения мозга) является критическим,

последующее снижение кровотока приводит к необратимым изменениям [204]. По мере увеличения степени атеросклеротического стеноза брахиоцефальных артерий у пациентов с хронической ишемией мозга имеет место прогрессирование окислительного стресса (ОС) и эндотелиальной дисфункции [32, 181].

На фоне нарушения кровоснабжения головного мозга происходит инициация каскада биохимических реакций, лежащих в основе гибели нейронов и митохондриальной дисфункции [158]. Ключевыми патогенетическими механизмами этого процесса являются глутамат-кальциевая эксайтотоксичность и избыточная продукция АФК [26]. Открытие единых путей повреждения нейрона при различных патологических состояниях - эксайтотоксичности (от англ. excite - возбуждать) и оксидативного стресса - является важным достижением фундаментальных нейробиологических наук.

В рамках прогрессирующего атеросклероза брахиоцефальных сосудов окислительный стресс рассматривается как один из основных этиопатогенетических факторов нейрональной деструкции. В мозговой ткани сдвиг редокс-состояния в сторону интенсификации реакций ПОЛ приводит к образованию ряда токсичных продуктов - МДА, продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-РП), акролеина, 4-гидрокси-2-ноненаля, которые оказывают системное повреждающее воздействие не только на мембраны нейронов, но и на клетки в целом [222].

Одним из методов количественной оценки ОС у пациентов с различными формами нарушения мозгового кровообращения является Fe^{2+}-индуцированная хемилюминесценция. Этот метод позволяет оценить способность липопротеидов к свободно-радикальному окислению, а также их устойчивость к окислительной модификации [240]. Установлена прямая корреляция выраженности церебрального сосудистого процесса и тяжести очагового поражения головного мозга с параметрами окисляемости липопротеидов крови. У пациентов с тяжелой формой дисциркуляторной энцефалопатии и ОНМК ишемического характера

отмечена наиболее выраженная окислительная модификация липопротеидов и повышение содержания ТБК-РП [101, 264].

Высокая интенсивность окислительного метаболизма головного мозга обусловливает значительную опасность развития окислительного стресса в ЦНС. Масса мозга составляет 2,0% общей массы человека, однако интенсивность потребления кислорода нейронами (350-450 мкл O_2/г/1 мин) в десятки раз превышает потребности других клеток и тканей [112, 166]. Кроме того, высокое содержание в мозговой ткани ненасыщенных липидов (до 50,0% сухого вещества) определяет высокую вероятность развития ПОЛ. Дополнительными факторами развития ОС являются высокое содержание в головном мозге аскорбата, участвующего в качестве прооксиданта в неферментативных процессах ПОЛ, и низкая активность ферментных антиоксидантных систем (каталазы и глутатион-пероксидазы) [147, 160, 190].

Результатом церебральной ишемии являются дефицит кислорода в митохондриях и замедление скорости аэробного окисления. Эти процессы приводят к снижению содержания макроэргических соединений, активации фосфофруктокиназы и индукции анаэробного метаболизма по гликолитического пути. В анаэробных условиях в ходе гликолиза образуется избыточное количество лактата, что приводит к развитию метаболического лактатацидоза и дальнейшему нарастанию дефицита АТФ. Снижение соотношения АТФ/(АДФ+АМФ) нарушает работу калий-натриевого насоса и вызывает изменение калий-натриевого градиента. В результате возникает дефицит ионов калия внутри клеток и избыток во внеклеточном пространстве.

Основным негативным эффектом повреждения калий-натриевого насоса становится компенсаторное проникновение в клетку избытка ионов натрия, индуцирующего гипергидратацию и церебральный отек. Впоследствии происходит выброс глутамата и возбуждение глутаматных NMDA-рецепторов. Прямым результатом данных процессов является активация ионных кальциевых каналов, приводящая к усилению поступления внеклеточного кальция в клетку, высвобождению внутриклеточного кальция из депо и активации различных

ферментных систем. Параллельно происходит наработка продуктов ПОЛ, которые усугубляют изменения энергозависимого ионного транспорта, угнетая активность натрий-калиевой аминотрансферазной ферментной системы, а также нарушают метаболизм глутамата и способствуют его накоплению в синаптической щели, ингибируя фермент глутаминсинтетазу в астроглии. Данный патогенетический механизм лежит в основе глутаматной «эксайтотоксичности».

Результатом этих процессов становится быстрое неконтролируемое проникновение ионов кальция и натрия в нейрон и ускорение реакций глутамат-кальциевого каскада. Это вызывает активацию синтазы оксида азота (NO) и избыточную продукцию нитроксильного радикала (NO^-), формируя условия для образования пероксинитрита. В итоге происходит наработка гидроксильных радикалов и нитрирование тирозиновых остатков белков, а также инактивация супероксиддисмутазы и интенсификация реакций свободнорадикального окисления. Кроме того, пероксинитрит способен снижать уровень трофического обеспечения головного мозга за счет торможения тирозинкиназы, входящей в активный центр нейротрофических факторов. Таким образом, в условиях снижения регионарного мозгового кровотока перевозбуждение глутаматных рецепторов и избыточная продукция АФК вызывают усиление процессов свободнорадикального окисления, приводящих к гибели клетки [26, 27, 84, 190].

Нарушение мозгового кровообращения может носить острый и хронический характер, при этом формы ишемического нарушения могут переходить одна в другую. В подавляющем большинстве случаев ишемический инсульт развивается на уже измененном фоне [228]. При обследовании у пациентов с ОНМК выявляются морфофункциональные и гистохимические изменения, обусловленные предшествующим дисциркуляторным процессом. В постинсультном периоде признаки метаболических нарушений значительно нарастают, так как острый ишемический процесс запускает каскад реакций, способствующих пролонгации процессов нейрональной гибели и нарастанию признаков хронической сосудистой мозговой недостаточности [43, 73].

Данные об интенсивности процессов свободно-радикального окисления, а также показатели активности ферментативного и неферментативного звеньев эндогенной системы антиоксидантной защиты свидетельствуют об интенсификации окислительного стресса в патогенезе острых форм ЦВЗ [15, 155, 198]. Однако, фоновое состояние метаболизма мозга, а также статус и реактивность антиоксидантных систем способны определять повреждающий эффект окислительного стресса и особенности течения ишемического инсульта [51].

Главным патофизиологическим звеном инсульта является церебральная гипоксия, обусловленная прекращением церебрального кровотока и сопровождающаяся снижением интенсивности как аэробного, так и анаэробного гликолиза [40, 42, 124]. Совокупность расстройств энергосинтеза приводит к разбалансировке свободнорадикальных процессов, формируя патофизиологическую картину окислительного дисбаланса [155, 198, 248, 253].

В условиях аноксии взаимодействие множества факторов, таких как гипоперфузия мозговой ткани, нарушение проницаемости клеточных и митохондриальных мембран в результате ПОЛ, наработка АФК, инициирующих развитие острого окислительного стресса, обусловливает возникновение ишемического инсульта, его клинические проявления, течение и исход [117, 255]. Описанные нарушения ассоциированы с повышенным синтезом возбудительных аминокислот (глутамата, аспартата) и формированием эксайтотоксичности ткани мозга, которая развивается на фоне значительных нарушений электронтранспортных функций нейронов и повышенного синтеза воспалительных цитокинов. Эти процессы способствуют развитию гипоксического некробиоза и увеличению скорости нейроапоптоза в центральной нервной системе [46, 200].

При старении организма происходит снижение регионарного мозгового кровотока, нарушается сопряжение между церебральной перфузией и метаболизмом глюкозы, ухудшается функция гематоэнцефалического барьера. В результате церебральный энергетический обмен изменяется на всех уровнях даже

при отсутствии признаков развития недостаточности мозгового кровообращения [67, 211]. В связи с этим основными направлениями фармакотерапии цереброваскулярных заболеваний являются восстановление перфузии по измененным сосудам мозга и нейропротекция наряду с коррекцией факторов риска и лечением сопутствующей соматической патологии [29, 162].

Необходимость хирургического лечения брахиоцефальных артерий в старшей возрастной группе составляет 8,0%. Каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ) является наиболее распространенным способом коррекции атеросклеротического стеноза брахиоцефальных сосудов и носит как лечебный, так и профилактический характер [11, 185, 224]. В настоящее время КЭАЭ занимает второе место в мире по частоте выполнения, уступая лишь аортокоронарному шунтированию, чему способствуют хорошие отдаленные результаты этой операции [25, 168].

Однако следует отметить, что выполнение брахиоцефальной реконструкции сопряжено с нарушением ауторегуляторных механизмов, ухудшением мозговой перфузии и невозможностью обеспечить метаболические потребности головного мозга на этапе кроссклампинга сонной артерии [87, 123]. Каскад патобиохимических изменений, запускаемых при вынужденном пережатии сонной артерии во время хирургического лечения, приводит к разрушению фосфолипидов клеточных мембран, интенсификации ПОЛ и увеличению образования свободных радикалов, оказывающих прямое нейротоксическое действие. При отсутствии своевременной реоксигенации, процесс повреждения нейронов прогрессирует от обратимого к необратимому состоянию и структурным повреждениям, завершаясь гибелью клеток головного мозга [64].

Кроме того, пережатие сонной артерии приводит к развитию острой ишемии мозга, а постишемический период характеризуется наличием фазы вторичной гиперперфузии. Синдром церебральной гиперперфузии является осложнением раннего послеоперационного периода, и проявляется значительным повышением кровотока в бассейне стенозированной артерии, превышающим метаболические потребности головного мозга [85]. Риск дополнительного

оксидантного реперфузионного повреждения мозговой ткани, обусловленного включением кислорода в метаболические процессы, тем выше, чем более длительным являлся дореперфузионный период [238, 239].

Таким образом, кросклампинг при хирургическом лечении атеросклеротического стеноза сонных артерий представляет особую опасность и является одним из ведущих патогенетических механизмов развития осложнений реконструктивной хирургии экстракраниальных артерий [126, 150]. Именно поэтому адекватная защита головного мозга от гипоксии является важнейшим условием успеха брахиоцефальной реконструкции [193].

Наряду с реперфузией (восстановлением кровоснабжения головного мозга в области ишемии) вторым стратегическим направлением специфической терапии инсульта является нейропротекция (поддержание метаболизма ткани мозга и ее защита от структурных изменений) [127, 216].

Условно выделяют первичную и вторичную нейропротекцию. На первом этапе необходимо прерывание быстрых механизмов гибели нейронов - свободно-радикальных реакций и глутамат-кальциевого каскада. Вторичная нейропротекция направлена на предупреждение отсроченных молекулярно-генетических механизмов смерти клеток (нейроапоптоза) [70]. Во втором случае терапевтическое воздействие должно быть направлено на устранение множества факторов, включающих нарушение микроциркуляции, повреждение гематоэнцефалического барьера, активацию микроглии, избыточный синтез оксида азота, дисбаланс цитокинов, локальное воспаление и трофическую дисфункцию [83, 102, 167, 202]. Перечисленные процессы воздействуют на ткани головного мозга на протяжении многих месяцев после перенесенного инсульта и могут способствовать прогрессированию атеросклероза [53].

При своевременном и адекватном проведении нейропротективного лечения возможно сохранение как морфологической целостности, так и функциональной активности клеток головного мозга. В результате может быть достигнуто уменьшение неврологического дефицита при тяжелых ишемических поражениях головного мозга.

1.3. Окислительные реакции при атеросклерозе артерий нижних конечностей

Патогенетические механизмы ишемии при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей имеют отличия от описанных при ЦВЗ, хотя одним из основных повреждающих факторов, по-прежнему, остается окислительный стресс. Важными компонентами хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза являются эндотелиальная дисфункция и эндогенная интоксикация на фоне выраженных нарушений процессов гемокоагуляции (повышение вязкости крови, снижение деформируемости эритроцитов, повышение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, снижение фибринолитической активности крови) [49, 89, 90, 128, 133, 260].

У пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) на фоне окислительного стресса происходит наработка пула окисленных ЛПНП (окЛПНП), которые вызывают активацию цитокинов и металлопротеиназ, индуцируя развитие воспалительного процесса. Представляет интерес тот факт, что у больных облитерирующим атеросклерозом в условиях повышенного содержания окЛПНП концентрация последних в местном кровотоке значительно превышает системный уровень [242].

Установлено, что окислительно модифицированные ЛПНП обладают целым рядом патофизиологическим эффектов – повреждение эндотелиальных и гладкомышечных клеток, усиление воспалительной реакции и клеточной пролиферации, стимуляция репликации моноцитов-макрофагов, а также увеличение экспрессии генов для макрофагального колониестимулирующего фактора и моноцитарного хемотаксического протеина. Таким образом, окЛПНП оказывают прямое цитотоксическое действие на эндотелий, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции [13].

На фоне стеноокклюзирующего поражения магистральных артерий нижних конечностей происходит комплекс патомофрологических изменений микроциркуляторного русла. В условиях гипоперфузии дистальных отделов

конечности происходит спадение прекапиллярных артериол, повышается адгезия форменных элементов крови к эндотелию сосудистой стенки, ухудшаются реологические свойства крови и возникают микротромбозы. В дальнейшем уменьшается количество функционирующих капилляров и развивается артериовенозное шунтирование крови, приводящее к обкрадыванию дистального сосудистого русла. Замыкает порочный патологический круг прогрессирование дисфункции эндотелия и тканевая гипоксия, которые усугубляют вышеуказанные патофизиологические изменения [142].

Кроме того, у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при длительном воздействии гипоксии происходит индукция апоптоза, связанная с возникновением лейкоцитарно-эндотелиальной реакции, снижением выработки оксида азота и развитием митохондриальной дисфункции [12]. Эти процессы способствуют воспалительной реакции сосудистой стенки, развитию и росту атеросклеротической бляшки.

Реализация множества известных факторов риска атеросклероза связана с нарушением функции сосудистого эндотелия. Существенную роль в активации эндотелия и дестабилизации атеросклеротической бляшки играет окислительный стресс. В условиях физиологического функционирования организма синтез молекул адгезии, являющихся маркерами активированного эндотелия, практически не происходит. Установлено, что фактором активации адгезивных молекул являются окисленные ЛПНП, в частности, обнаружена взаимосвязь между окЛПНП и sVCAM-1 на системном уровне и в пораженной конечности [88].

Активация эндотелия и эндотелиальная дисфункция приводят к нарушениям в работе фибринолитической системы и усилению тромбообразования. Первостепенное значение системы фибринолиза как фактора риска тромбоза не вызывает сомнений [52]. Отмечено, что окисленные ЛПНП снижают секрецию тканевого активатора плазминогена (t-PA) и спонтанную фибринолитическую активность плазмы крови [171, 188, 262].

Дополнительным механизмом патологического влияния окисленных ЛПНП является прямая цитотоксичность и стимуляция апоптоза клеток с дальнейшим освобождением липидов и лизосомальных ферментов в субэндотелиальное пространство [105, 107]. Маркер эндотелиальной дисфункции аннексин V играет важную роль в ряду сигнальных маркеров, определяющих апоптоз. Выявлена значимая положительная корреляция окисленных ЛПНП и аннексина V у больных атеросклерозом после выполнения рентгенэндоваскулярной реконструкции подвздошного сегмента.

Таким образом, можно сделать вывод о критической роли окислительной модификации ЛПНП в активации процессов воспаления, апоптоза, экспрессии молекул адгезии и угнетению фибринолиза, приводящих к нарушению эндотелиального статуса [281, 286].

В патогенезе облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей отмечена значимая роль маркера повреждения сосудистой стенки гомоцистеина [88]. Доказано, что при гипергомоцистеинемии происходит связывание оксида азота и трансформация гомоцистеина в нитрозотиолы. В результате снижается внутриклеточная биодоступность оксида азота, нарушается релаксация гладкой мускулатуры стенки кровеносных сосудов и усиливается эндотелиальная дисфункция [144, 145].

Альтернативным патофизиологическим механизмом биотрансформации гомоцистеина является его аутоокисление с образованием перекиси, супероксидных и гидроксильных радикалов. Блокировка ферментных систем в окислительно-восстановительных реакциях, а также повышение активности и экспрессии НАДФН-оксидазы, продуцирующей супероксид, в эндотелиальных, гладкомышечных клетках, фибробластах, нейтрофилах и макрофагах лежит в основе развития окислительного стресса под действием гомоцистеина [116].

Осуществление артериальной реконструкции является решающим этапом комплексного лечения хронической ишемии нижних конечностей [194]. Однако даже технически удачно выполненная сосудистая операция не может гарантировать восстановление периферического кровотока и сохранение

перенесшей ишемию конечности, поскольку значительное увеличение продукций свободных радикалов приходится на постишемический период [1].

Согласно современным взглядам, восстановление регионарного кровообращения в длительно ишемизированной нижней конечности сопровождается развитием сложного комплекса взаимосвязанных биохимических и патофизиологических реакций, которые приводят к парадоксальному ухудшению перфузии и реперфузионной альтерации тканей, прежде всего мышц [91, 92]. Указанные патологические процессы характеризуют возникновение реперфузионно-реоксигенационного синдрома (РРС), являющегося ранним осложнением реваскуляризации [56].

Основными проявлениями реакции ишемически измененных тканей на восстановление регионарной перфузии являются нарушение проходимости микроциркуляторного русла на уровне посткапилляров и собирающих венул вследствие накопления в них нейтрофильных лейкоцитов, лейкоцитарная адгезия к эндотелию, повышение проницаемости сосудистой стенки, отек и нейтрофильная инфильтрация тканей [54, 115]. В результате перечисленных морфофункциональных нарушений происходит тканевое повреждение, связанное со снижением тканевого pH, потерей макроэргических фосфатов, гипоксией и активацией окислительных процессов, в том числе ПОЛ [68, 71, 235, 279].

Можно утверждать, что РРС является сложной многокомпонентной реакцией, представляющей собой сочетание двух патофизиологических механизмов – феномена невосстановленного кровотока («no-reflow») и реперфузионно-ассоциированных повреждений, получивших название «reflow-paradox» [262].

Пусковым моментом реперфузионного повреждения при реваскуляризации становится митохондриальная дисфункция, которая развивается в фазу ишемии и приводит к замедлению процессов энергосинтеза [9, 217]. В условиях нарушенного клеточного метаболизма в фазу реперфузии избыток кислорода метаболизируется клеткой с образованием АФК, что и лежит в основе реперфузионно-ассоциированных повреждений [115].

Существует несколько источников образования активных метаболитов кислорода при РРС. Фермент ксантиоксидаза, содержащийся в эндотелиальных клетках, в присутствии кислорода метаболизирует гипоксантин в соли мочевой кислоты с образованием супероксид-аниона и перекиси водорода. Взаимодействие последних в присутствии ионов Fe^{3+} приводит к образованию гидроксил-радикалов (реакция Фентона). В электрон-транспортной цепи митохондрий при взаимодействии восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАД-H^+), накопленного в фазу ишемии, с цитохром Р-450-редуктазой происходит образование большого количества супероксид-аниона [258, 270, 278]. Наиболее химически активным из всех активных форм кислорода и азота является пероксинитрит, образующийся в результате взаимодействия оксида азота и супероксид-аниона. Дополнительными источниками АФК в клетке являются ферментные системы, в частности, циклооксигеназа и пероксидаза.

Активные формы кислорода и азота являются чрезвычайно химически активными благодаря наличию в своем составе свободного радикала. Они способны вызывать цепную реакцию окисления биомакромолекул с развитием окислительного и нитрозилирующего стресса [144, 229]. Наибольшее патофизиологическое значение имеют процессы ПОЛ, представляющие собой взаимодействие активных форм кислорода и азота с полиненасыщенными жирными кислотами клеточных мембран. Альтерация мембранных фосфолипидов приводит к нарушению работы ионных каналов, увеличению проницаемости клеточной стенки и, в конечном итоге, к гибели клеток.

Важным компонентом повреждения в фазу реперфузии является дегрануляция полиморфноядерных лейкоцитов, в результате которой происходит выброс большого количества биологически активных ферментов, таких как протеазы, фосфатазы, эластазы, коллагеназы. Также необходимо отметить, что в секреторных гранулах фагоцитов содержатся НАДФН-оксидаза, миелопероксидаза и некоторые другие ферментные системы, играющие немаловажную роль в образовании АФК [218, 227].

Установлено, что активные метаболиты ПОЛ, благодаря более выраженной гидрофильности по сравнению с исходными липидами, способны выходить за пределы клеточных мембран, оказывая системное влияние при синдроме ишемии-реперфузии. В реперфузионном периоде окисленные фосфолипиды оказывают выраженное вазоактивное и кардиотропное действие, что проявляется системным гипотензивным эффектом за счет отрицательного инотропного и кардиодепрессивного влияния. Наиболее чувствительными к системному реперфузионному повреждению являются головной мозг, почки, сердце и легкие [75].

Таким образом, патогенез повреждения при реперфузионно-реоксигенационном синдроме берет начало в фазе ишемии и продолжается в фазе реперфузии, оказывая повреждающее действие на клетки и ткани и проявляя системные патологические эффекты [33, 214]. Задачей клинической медицины является улучшение результатов реконструктивных сосудистых вмешательств при хронической артериальной недостаточности и снижение выраженности РРС [194]. К числу мероприятий, направленных на профилактику и лечение синдрома ишемии-реперфузии, можно отнести снижение нейтрофильной активности, ликвидацию пролонгированной вазоконстрикции, нормализацию состояния эндотелиоцитов и микрососудистой проницаемости и восстановление прооксидантно-антиоксидантного равновесия [56].

1.4. Факторы риска атеросклероза и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Как показывают результаты исследований, анализ индивидуальных медико-социальных характеристик и факторов риска заболевания позволяет оценить вероятность развития болезни у конкретного пациента, осуществить оценку состояния здоровья больного, спрогнозировать течение и исход заболевания [174].

Высокий уровень заболеваемости атеросклерозом в Российской Федерации обусловлен, в том числе, особенностями образа жизни населения. Реализация имеющихся в популяции факторов риска ведет к прогрессирующему росту частоты ИБС, острого инфаркта миокарда, хронической и острой цереброваскулярной патологии, заболеваний периферических артерий [37]. Все ССЗ, характеризующиеся формированием атеросклеротической бляшки, имеют единую структуру факторов риска и обусловливают не только превалирующие показатели летальности, но и высокий процент инвалидизации в популяции. В конце прошлого века Фремингемское исследование продемонстрировало, что основные сердечно-сосудистые факторы риска негативно влияют на все сосудистые бассейны, увеличивая уязвимость сосудов к множественным проявлениям атеросклероза.

В настоящее время выделяют свыше 300 факторов риска развития БСК, однако наибольший вклад в преждевременную смертность вносят артериальная гипертензия (35,5%), гиперхолестеринемия (23,0%), курение (17,1%), недостаточное потребление фруктов и овощей (12,9%), избыточная масса тела (12,5%), избыточное потребление алкоголя (11,9%) и гиподинамия (9,0%) [74].

Особенности питания являются одним из факторов, определяющих уровень липидов крови. Установлено, что увеличение потребления насыщенных жиров связано со значительным увеличением уровня ЛПНП. Напротив, использование в рационе полиненасыщенных жиров приводит к существенному снижению уровня ЛПНП и повышению концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). В ходе рандомизированных клинических исследований при сравнении различных вариантов питания показано, что наиболее благоприятными для нормализации липидного состава крови являются средиземноморская диета и диета с низким содержанием жиров. Использование соответствующего рациона характеризуется снижением ЛПНП на 11% для средиземноморской диеты и 9% для диеты с низким содержанием жиров по сравнению с контрольной группой [108].

Еще одной причиной формирования дислипидемии является избыточное употребление алкоголя, которое приводит к развитию гипертриглицеридемии.

Кроме того, хроническая алкогольная интоксикация способствует формированию жировой дистрофии печени, что в свою очередь оказывает влияние на липидный обмен.

Повышение уровня липидов также характерно для курильщиков. Доказано, что у курящих людей наблюдаются множественные признаки дислипопротеинемии, а именно снижение уровня ЛПВП, повышение уровня ТГ и активация окислительной модификации ЛПНП, обладающих высоким атерогенным потенциалом и оказывающих прямое цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки.

Значимую роль в раннем атерогенезе играют так называемые неконвенционные факторы риска – интенсивность и вредность условий труда, климатические особенности проживания, загрязненность окружающей среды [269]. Всемирной организацией здравоохранения признано, что ведущей экологической причиной смертности и потери ожидаемых лет жизни вследствие развития ССЗ являются воздушные поллютанты [34]. Интенсивное загрязнение атмосферы характерно для крупных индустриальных городов. В России повышенный уровень загрязнения атмосферного воздуха приводит к ежегодной дополнительной смертности до 40 тыс. человек [122]. При этом отмечена опасность для здоровья не столько газообразных загрязнителей, сколько твердых взвешенных частиц (particular matter) [118, 187].

В неблагоприятных экологических условиях на фоне существующей генетической предрасположенности, наряду с традиционными факторами риска решающее значение приобретают коморбидность, социально-экономический статус (СЭС) и вовлеченность пациента в лечебно-профилактический процесс.

На уровне индивидуума СЭС определяется образованием, профессией и уровнем дохода [275]. В совокупности рассматриваются также такие факторы, как семейное положение и регион проживания (село или город). Большинство исследователей сходятся на том, что население крупных индустриально развитых регионов, в том числе, живущее в условиях северных широт, имеет наиболее

высокую распространенность конвенционных и неконвенционных факторов риска атеросклероза [18].

В исследованиях последних лет социальная структура общества становится предметом особого интереса. Связь между социальным неравенством, низким социально-экономическим статусом и более высокой частотой коронарной смертности впервые продемонстрирована на основе когортного исследования британских государственных служащих. Как показывают результаты работ в данной области, тяжелые рабочие условия и минимизация социальной поддержки служат дополнительными факторами, связанными с повышенным риском смертности от ССЗ. Финансовые трудности на почве безработицы часто приводят к увеличению веса и метаболическим изменениям, особенно среди женщин. Особое внимание следует уделить уровню образования, характеру труда, материальному положению как факторам, определяющим качество жизни пациентов [110].

Многие работы показали, что социальные детерминанты здоровья оказывают влияние на поведенческие и метаболические факторы риска болезней системы кровообращения [225]. Согласно систематическим обзорам низкий уровень образования ассоциируется с наличием атеросклероза и ишемической болезни сердца, поскольку коррелирует с высокой распространенностью курения, артериальной гипертензии, избыточного веса, малоподвижного образа жизни, потребления нездоровой пищи, сахарного диабета, дислипидемии [219].

Борьба с ССЗ рассматривается как один из приоритетов долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации. Положительный эффект предвидится от инвестиций, направленных на развитие подходов к первичной и вторичной профилактике ССЗ. Такие инвестиции будут способствовать не только улучшению здоровья населения, но и оздоровлению экономики в долгосрочной перспективе [223]. Задачи первичной профилактики ССЗ среди населения – популяризация здорового образа жизни и влияние на модифицируемые факторы риска: отказ от курения, коррекция уровня

артериального давления и поддержание атерогенных липопротеидов на безопасно низком уровне.

Поскольку центральную роль в патогенезе ССЗ играют атерогенные липопротеины (холестерин, ЛПНП, ЛПОНП), при снижении их уровня происходит линейное снижение сердечно-сосудистого риска. При этом для коррекции гиперхолестеринемии прежде всего рекомендуется ограничить их потребление с пищей. Однако, наряду с немедикаментозными мерами для снижения уровня холестерина нередко требуется гиполипидемическая терапия.

В рамках вопроса об эффективной гиполипидемической терапии важное значение приобретают факторы, влияющие на прием статинов в общей популяции. К таким факторам относятся возраст, семейный статус, одновременный прием нескольких препаратов, количество визитов к врачу за прошедший год, экономические факторы [213]. Частота приема статинов в популяции зависит от осведомленности о повышенном уровне холестерина, своевременного определения уровня глобального ССР, наличия в продаже недорогих, но качественных медицинских препаратов. Большое значение может иметь внимание и настойчивость врачей по отношению к лицам с повышенным риском развития ССЗ, мало охваченным лечением, но значительно выигрывающим от приема данного класса препаратов [70].

Реализация мероприятий по снижению влияния факторов риска развития ССЗ является приоритетным направлением профилактической работы учреждений здравоохранения Ярославской области. По данным исследования муниципального автономного учреждения «Институт развития стратегических инициатив», установлено снижение распространенности курения среди лиц зрелого возраста до 26,0%. Тем не менее здоровую норму потребления сахара соблюдает менее половины жителей Ярославской области (41,0%). Более трети респондентов (38,0%) не контролируют количество соли в своем рационе. Значительно чаще об этом говорят мужчины, чем женщины (52,0% и 27,0% соответственно). Для большинства жителей региона (68%) характерно низкое потребление фруктов и овощей. Более половины взрослого населения (51,0%) не

обращает внимания на содержание жиров в приобретаемых им продуктах. Данная характеристика больше свойственна мужчинам (64,0%), чем женщинам (42,0%). Как показало проведенное исследование, распространенность ожирения среди взрослого населения региона составляет 34,0%. Среди мужчин с проблемой избыточного веса сталкивается 31,0%, среди женщин – 36,0% опрошенных.

Анализ объема потребления алкоголя основан на результатах анонимного тестирования на веб-сайтах государственных медицинских организаций. По результатам исследования установлено, что треть жителей Ярославской области (31,0%) употребляет алкоголь в опасных для здоровья количествах, у каждого пятого респондента (20,0%) регистрируется вредное (пагубное) употребление алкоголя, а у 6,0% высока вероятность алкогольной зависимости.

Большинство жителей региона (68%) выполняют норму минимальной физической нагрузки, которая составляет 30 минут умеренной или быстрой ходьбы в день. При этом достаточный уровень физической активности установлен в равной степени среди мужчин и женщин, однако молодые респонденты (до 30 лет) чаще всего соблюдают ежедневную норму, а с возрастом уровень физической активности падает.

Первичная и вторичная профилактика ССЗ в Ярославской области нацелена на контроль за пациентами из групп риска и больными с ССЗ. Соответствующие мероприятия направлены на предупреждение развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе острых состояний, и предусматривают достижение оптимального уровня артериального давления, контроль массы тела, нормализацию показателей глюкозы крови и ЛПНП, а также отказ от вредных привычек и применение рациональной фармакотерапии при одновременном повышении комплаентности пациентов.

1.5. Организация медицинской помощи больным периферическим атеросклерозом

Начиная с 2012 года в Российской Федерации существенно изменилась организация медицинской помощи пациентам с болезнями системы кровообращения, что связано с принятием Приказа Минздрава России № 918н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями» от 15 ноября 2012 года. Согласно приказу медицинская помощь взрослому населению по профилю «заболевания сердечно-сосудистой системы» осуществляется в виде первичной медико-санитарной помощи, скорой, в том числе специализированной, медицинской помощи, специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Комплекс медицинских мероприятий предусматривает проведение диагностических, лечебных (в том числе хирургических), профилактических и реабилитационных процедур.

Высокотехнологичная медицинская помощь является частью специализированной медицинской помощи и включает в себя применение новых, сложных или уникальных методов лечения. Организация доступной высокотехнологичной медицинской помощи позволяет решить вопросы снижения смертности и инвалидизации от болезней системы кровообращения, а также улучшения качества и продолжительности жизни пациентов.

Достижение соответствующего уровня оказания медицинской помощи реализуется благодаря разработке унифицированных стандартов, которые учитывают национальные особенности, международный опыт и мнение экспертов. Внедрение стандартов предусматривает отбор наиболее эффективных и воспроизводимых методов обследования и лечения пациентов применительно к определенным видам медицинской помощи либо группам болезней. В настоящее время действующими утвержденными стандартами по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» являются: стандарт оказания медицинской помощи больным с закупоркой и стенозом прецеребральных артерий, не приводящих к

инфаркту мозга (приказ от 21.07.2022 г. № 552); приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным атеросклерозом» № 239 от 22 ноября 2004 г.

Оказание медицинской помощи больным атеросклерозом регулируется также следующими правовыми документами: порядок оказания медицинской помощи больным с ССЗ (приказ МЗ РФ от 15.11.2012 г. №918н); приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02 декабря 2014 г. № 796н «Об утверждении Положения об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи».

Региональные документы, регламентирующие оказание медицинской помощи больным с ССЗ: приказ ДЗиФ ЯО от 29.12.2012 № 3099 «О реализации приказа Минздрава от 15 ноября 2012 г. № 918н»; приказ ДЗиФ ЯО от 29.12.2012 № 3101 «О реализации приказа Минздрава от 15 ноября 2012 г. № 928н»; постановление Правительства области от 24.07.2015 № 801-п «О межведомственной комиссии по реализации мер, направленных на снижение смертности населения».

В целях разработки и реализации регионального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» издан приказ ДЗиФ ЯО от 18.07.2018 № 731-1 «О создании рабочей группы по разработке регионального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями».

Трехуровневая система оказания медицинской помощи позволяет уже на первом уровне оказывать первичную медицинскую помощь профильным больным. При подозрении на сосудистую патологию врач первичного звена (врач-терапевт участковый, врач общей практики (семейный врач)) направляет пациента к сердечно-сосудистому хирургу или врачу по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению для оказания первичной специализированной медицинской помощи. При наличии показаний пациент может быть направлен в медицинскую организацию, оказывающую специализированную, в том числе высокотехнологичную, медицинскую помощь по профилю «сердечно-сосудистая

хирургия». В случае необходимости установления окончательного диагноза в связи с нетипичностью течения заболевания, при отсутствии эффекта от проводимой терапии, при осложненном течении заболевания для дальнейшего оказания специализированной помощи пациент направляется в федеральные государственные медицинские организации, находящиеся в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Необходимо отметить, что распространенной проблемой оказания первичной медико-санитарной помощи является высокая нагрузка и низкая осведомленность врачей первичного звена.

За последние годы наблюдается рост плановых хирургических вмешательств на прецеребральных артериях. Медицинская помощь пациентам с заболеваниями сосудистой системы оказывается более чем в 250 клиниках. В пересчете на население Российской Федерации в стране выполняется 51 артериальная реконструкция на 100 тыс. населения в год. При этом наблюдается стойкая тенденция к повышению хирургической активности сосудистых и рентгенэндоваскулярных хирургов [137].

С 2008 года в рамках реализации национального проекта «Оказание медицинской помощи пациентам с острыми сосудистыми заболеваниями» были созданы и оснащены современным оборудованием первичные сосудистые отделения и региональные сосудистые центры. Открытие региональных сосудистых центров позволило улучшить качество оказания медицинской помощи и повысить ее доступность. Реализация трехуровневой системы медицинской помощи обеспечивает преемственность работы стационаров и городских поликлиник, способствует развитию стационарзамещающих форм медицинской помощи. Результативными являются как профилактические усилия по предотвращению факторов риска, так и меры по лечению сердечно-сосудистой патологии.

Заключение

Таким образом, ведущую роль в развитии сердечно-сосудистого континуума играет атеросклероз и связанный с ним окислительный стресс, биохимическим субстратом которого служит дисбаланс между агрессией свободных радикалов кислорода и активностью антиоксидантной системы. Изучение роли факторов окисления крови, вероятно, позволит предупредить развитие осложнений при реализации хирургической стратегии лечения больных атеросклерозом. При этом совершенствование организации и обеспечения оказания первичной специализированной медико-санитарной помощи больным атеросклерозом периферических артерий является одной из перспективных научных задач современного здравоохранения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн и характеристика исследования

Клиническая часть работы выполнена на кафедре терапии имени Е.Н. Дормидонтова (зав. кафедрой - доктор медицинских наук, профессор М.В. Ильин) ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (ректор – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор А.Л. Хохлов), на базе отделения сосудистой хирургии (зав. отделением - доктор медицинских наук, профессор И.Н. Староверов) ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (главный врач - врач высшей квалификационной категории М.Ю. Осипов). Лабораторные исследования проводились на базе клинико-диагностический лаборатории ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (зав. лабораторией – врач высшей квалификационной категории Е.Ю. Решетникова) и лаборатории кафедры общей и физической химии факультета биологии и экологии ЯрГУ им. П.Г. Демидова (зав. кафедрой - доктор химических наук, профессор Е.М. Плисс).

В данной работе проблема заболеваемости населения атеросклерозом изучалась на основе комплексного подхода с использованием клинико-лабораторных и медико-социальных методов исследования с выработкой практических рекомендаций и подходов к прогнозированию течения заболевания.

Объект исследования - контингент больных атеросклерозом некардиальной локализации с преимущественным поражением брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей.

Предмет исследования – индивидуальные клинико-лабораторные факторы, способствующие развитию осложнений у больных некардиальным атеросклерозом.

Единицы наблюдения

Больной атеросклерозом житель Ярославской области, направленный для хирургического лечения в ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (г. Ярославль).

Дизайн исследования – одноцентровое нерандомизированное открытое проспективное контролируемое исследование.

При проведении настоящего исследования проблема заболеваемости атеросклерозом в части, касающейся разработки практических рекомендаций и оптимизации диагностических и лечебных подходов, изучалась на основе многоуровневого подхода, под которым подразумевалось использование всего комплекса имеющейся информации. На индивидуальном уровне исследовались лабораторные и медико-социальные факторы развития периоперационных осложнений у больных атеросклерозом. Составлялся медико-социальный профиль (социальный портрет) больного атеросклерозом, проживающего на территории Ярославской области.

Перед включением в исследование пациенты с периферическим атеросклерозом были осведомлены о характере исследования, его цели и задачах. Каждый респондент подписал информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования, критерии включения и исключения, формы анкеты и информированного согласия были одобрены на заседании Этического комитета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (председатель – доктор медицинских наук, профессор П.А. Чижов).

В рамках исследования длительность наблюдения пациентов с периферическим атеросклерозом составляла 6 месяцев и состояла из двух последовательных этапов: стационарное лечение и дальнейшее амбулаторное наблюдение. Данные клинических, лабораторных, инструментальных и медико-социальных методов исследования, а также достижение конечных точек фиксировалось в индивидуальной регистрационной карте пациента. Включение пациентов в исследование проводилось в 1-е сутки госпитализации в клинику в связи с плановым хирургическим вмешательством. Оценка эффективности хирургического воздействия и его влияния на изучаемые показатели проводилась при выписке из стационара и через шесть месяцев после рандомизации. Достижение конечных точек регистрировалось через 6 месяцев после включения больных в исследование.

В зависимости от нозологии, на госпитальном этапе выполнялась операция, соответствующая современным рекомендациям по лечению данного заболевания. Пациентам с атеросклерозом БЦА проведены брахиоцефальные реконструкции: эверсионная каротидная эндартерэктомия (51 пациент), стандартная каротидная эндартерэктомия с аллопластикой (9 пациентов). В группе пациентов с атеросклерозом АНК выполнялись реконструкции инфраингвинальных артерий: бедренно-подколенное аутовенозное шунтирование in situ (33 пациента), дезоблитерация поверхностной бедренной артерии (9 пациентов), профундопластика (6 пациентов).

Первичными конечными точками исследования являлись общая летальность, смертность от сердечно-сосудистых причин, повторная госпитализация по любым причинам в течение 6 месяцев после хирургического лечения. Вторичными конечными точками исследования являлись восстановление гемодинамики, подтвержденное клинически и ультразвуковыми методами, и развитие осложнений, включая острое нарушение мозгового кровообращения, рестеноз, кровотечение из области послеоперационной раны, тромбоз зоны реконструкции и незапланированную повторную реваскуляризацию, наличие гнойных осложнений со стороны послеоперационной раны.

Выводы сделаны на основании результатов статистической обработки полученных данных с применением методов биологической статистики, в том числе сравнительного, корреляционного, факторного, логистического регрессионного и кластерного анализов.

2.1.1. Критерии включения и невключения в исследование

Критерии включения:

1. Возраст от 40 до 80 лет.
2. Проживание на территории Ярославской области.
3. Атеросклероз сосудов, подтвержденный объективными методами исследования.

4. Наличие установленных показаний к хирургическому лечению атеросклероза данной локализации.

Критерии невключения:

1. Наличие системных заболеваний в стадии терминальной органной недостаточности, аутоиммунной и онкологической патологии.
2. Злоупотребление алкоголем.
3. Беременность.

2.2. Методы исследования

Для достижения цели и решения поставленных задач на каждом этапе оценивался клинический статус пациента, проводилось лабораторное, инструментальное, функциональное (эргометрическое), психологическое и медико-социальное исследование. Общая характеристика методов исследования и изучаемых показателей представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Методы исследования и изучаемые показатели

№	Методы исследования		Показатели
1.	**Клинические**		Клинические признаки ХСМН, ХИНК
2.	**Функциональные (эргометрические)**	Дистанция безболевой ходьбы	Определение степени ХИНК
3.	**Лабораторные**	Общий клинический анализ крови	Клеточный состав периферической крови, включая определение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчет лейкоцитарной формулы, измерение скорости оседания эритроцитов
		Анализ крови биохимический	Ферментный спектр, липидный спектр, глюкоза

Продолжение Таблицы 1

		Поглощение кислорода крови с использованием биологического кислородного монитора YSI 5300	Скорость окисления крови, поглощение кислорода за 1 минуту, суммарное поглощение кислорода с 20 по 30 минуту, суммарное поглощение кислорода с 30 по 40 минуту, время полупоглощения кислорода
4.	**Инструментальные**	Определение ЛПИ с помощью портативного ультразвукового индикатора кровотока	Определение ЛПИ
		Ультразвуковое дуплексное сканирование	Диаметр сосуда, толщина комплекса интима-медиа, максимальная объемная скорость кровотока, максимальная линейная скорость кровотока, индекс резистентности
		Ангиография	Определение анатомии сосудистого русла, уточнение степени стеноза
5.	**Медико-социальное исследование**	Действующие нормативно-правовые документы	Изучение нормативно-правовых актов
		Статистическая карта изучения медико-социальных показателей больных периферическим атеросклерозом	Изучение медико-социальных характеристик, анализ значимости факторов риска, построение прогностической модели

2.2.1. Исследование кинетики поглощения кислорода крови

Для измерения показателей индуцированного окисления крови у пациентов с периферическим атеросклерозом был использован биологический кислородный монитор YSI модель 5300A (Yellow Springs Instrument Company, YSI Inc., США), который позволяет определять концентрацию растворенного кислорода в биологической пробе. Для проведения исследования к плазме крови пациента добавляли инициатор образования свободных радикалов азо-бис-амидинопропан гидрохлорид (AAPH) и проводили измерение концентрации кислорода в термостатируемой ячейке прибора.

Забор крови для исследования осуществляли натощак после 10-часового голодания. 9,0 мл крови из локтевой вены вносили в вакуумный пластиковый контейнер, содержащий в качестве стабилизатора этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) в концентрации 1 мг/мл. Далее пробирки центрифугировали в течение 15 минут при 1500g. Полученную в результате плазму использовали в течение трех часов.

В качестве буферной смеси для приготовления инициатора окисления AAPH применялся фосфатный буферный раствор, в состав которого входили 50 мМ растворы NaH_2PO_4 и Na_2HPO_4 (pH 7,2-7,4). Очистка исходных растворов от примесей тяжелых металлов проводилась с помощью хелатирующего сорбента Chelex 100 (Bio-Rad).

Для проведения исследования в кюветы прибора вносили 3 мл пробы, состоящей из смеси плазмы и фосфатного буфера в пропорции 1:5. Измерение концентрации растворенного кислорода в присутствии инициатора (AAPH 10 мМ) проводили в термостатируемой ячейке измерительной камеры при постоянном перемешивании в течение 40 минут. Регистрация результатов редставляла собой график, отражающий зависимость процента содержания кислорода в биологической пробе от времени протекания химической реакции.

При окислении плазмы в присутствии радикального инициатора AAPH скорость окисления пропорциональна скорости инициирования и нелинейно

зависит от концентрации субстрата, что указывает на радикально-цепной механизм окисления.

По наклону кривой концентрации кислорода в пробе определяли следующие показатели: процент поглощения кислорода за 1 минуту (C_1), количество поглощенного кислорода во временные промежутки с 20 по 30 (C_{30}) и с 30 по 40 минуту (C_{40}), время полупоглощения кислорода в образце ($T_{1/2}$) и скорость окисления (Rox).

Принятые нормальные значения показателей поглощения кислорода крови, рассчитанные по результатам исследования образцов крови в группе контроля, представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Принятые нормальные значения показателей поглощения кислорода крови

Показатель	**Минимум**	**Максимум**
Скорость окисления крови (R_{ox}), ммоль/л·с	1,3	2,6
Поглощение кислорода крови за 1 мин. (C_1), %	0,39	0,77
Поглощение кислорода крови на 30 минуте (C_{30}), %	3,8	7,8
Поглощение кислорода крови на 40 минуте (C_{40}), %	3,9	7,6
Период полупоглощения кислорода крови ($T_{1/2}$), мин	64,9	128,2

Аналоговый полярографический метод определения интенсивности поглощения кислорода эффективно используется для изучения окислительного статуса и антиоксидантного потенциала биологических систем. В 2020 г. полярографическая система YSI 5300 была модифицирована, аналоговый сигнал прибора был конвертирован в цифровой. Для визуализации записи, калибровки и обработки данных был разработан графический интерфейс пользователя. Систему апробировали в исследовании по оценке биоэнергетической функции субпопуляций митохондрий, выделенных из скелетных мышц крыс.

По результатам исследовня установлено, что интегрированные инструменты графического пользовательского интерфейса позволяют нивелировать ограничения аналоговых полярографических систем [237].

2.2.2. Исследование липидного спектра

Лабораторные исследования включали определение липидного спектра: общего холестерина (ОХ), ЛПВП, ЛПНП и триглицеридов (ТГ), ммоль/л. Расчет индекса атерогенности (ИА) производился по формуле: ИА = (ОХ - ЛПВП)/ЛПВП. Содержание ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПВП определяли в сыворотке крови фотометрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе ChemWell («Awareness Technology Inc.», США). Для исследования ОХ и ТГ использовались наборы фирмы DiaSys, Германия; методика включала в себя ферментативный гидролиз и окисление эфиров ОХ/ТГ (по Триндеру); линейность наблюдалась до уровня 19,4 ммоль/л для ОХ и до 11, 4 ммоль/л для ТГ [Deeg R, 1983]. С помощью реагентов АО «ДИАКОН-ДС», Россия, проводили определение ЛПВП после связывания апо-В-содержащих ЛП фосфовольфрамовой кислотой, ионами магния и осаждения осадка центрифугированием; диапазон измерения составлял: 0,03 - 4,7 ммоль/л. (Burstein M., 1970). Концентрацию ЛПНП определяли прямым селективным бихроматическим ферментативным методом по конечной точке в диапазоне измерения от 0,03 до 10,3 ммоль/л. Для контроля качества работы анализатора использовали калибраторы: TruCal U; TruCal HDL/LDL, для контроля качества работы персонала – контрольные сыворотки TruLab с низкими, нормальными и патологическими значениями (DiaSys, Германия). ЛПОНП рассчитывали по формуле ЛПОНП = ТГ/2,2.

2.2.3. Определение лодыжечно-плечевого индекса

Измерение ЛПИ проводилась с помощью портативного ультразвукового индикатора кровотока «Минидоп» с ультразвуковым датчиком с частотой 5-12 МГц. Исследование проводилось в положении пациента лежа на спине при комнатной температуре после 10 минут отдыха. Манжету тонометра накладывали на плечо и дистальную треть голени на 2-3 см выше сгиба соответствующего сустава.

Регистрация артериального давления проводилась в 6 артериях: правой и левой плечевых артериях, задних берцовых артериях и артериях тыла стопы.

В качестве показателя «давление на плече» использовалось среднее арифметическое от данных на двух руках. В качестве «давления на лодыжке» с каждой стороны выбиралось максимальное систолическое артериальное давление, полученное для задней берцовой артерии и артерии тыла стопы.

ЛПИ справа и слева рассчитывался как отношение «давление на лодыжке»/«давление на плече».

2.2.4. Ультразвуковое дуплексное сканирование

Анатомические и гемодинамические особенности артериального русла оценивались с помощью ультразвукового дуплексного сканирования. Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате Acuson X300 (Siemens AG, Германия), использован линейный датчик VF8-3: 5,5-10,0 MHz.

Объектом исследования для диагностики поражения сосудов головы и шеи являлись брахиоцефальный ствол, правая и левая общая, наружная и внутренняя сонные артерии, правая и левая подключичные артерии, правая и левая позвоночные артерии. Для оценки поражения сосудов нижних конечностей проводили обследование общей, наружной и внутренней подвздошных, общей и поверхностной бедренных артерий, глубокой артерии бедра, подколенной артерии, задней и передней большеберцовых артерий с обеих сторон.

Исследование выполнялось в положении пациента лежа на спине (за исключением исследования подколенной артерии в положении лежа на животе) в комфортных условиях после 10-15 минут отдыха.

Изучались общепринятые параметры, в том числе в B-режиме проводили измерение диаметра сосуда, толщины комплекса интима-медиа и процента стеноза артерии. В D-режиме регистрировалась максимальная линейная скорость кровотока (VLmax). Максимальная объемная скорость кровотока (VQmax) рассчитывалась из линейной скорости кровотока через поперечное сечение сосуда и площади этого сечения. Индекс резистентности (RI) рассчитывали исходя из пиковой систолической и минимальной диастолической скоростей кровотока.

Измерение толщины комплекса интима-медиа производилось на 1-2 см проксимальнее луковицы общей сонной артерии. Процент стеноза определяли в зоне максимального сужения просвета артерии. Стеноз равный или более 60,0% по диаметру считали гемодинамически значимым. Окклюзией являлось отсутствие регистрируемого кровотока в просвете артерии.

2.2.5. Медико-социальное исследование

В рамках настоящего исследования некардиальный атеросклероз и связанные с ним осложнения рассматривались в контексте индивидуальных медико-социальных показателей, оказывающих влияние на возникновение и прогрессирование сосудистой патологии до возникновения показаний к хирургической реваскуляризации. На основании полученных характеристик был составлен социологический портрет пациента с периферическим атеросклерозом, проживающего на территории Ярославской области, опредена распространенность факторов риска, а также выявлелены организационные проблемы оказания медицинской помощи больным сосудистого профиля на региональном уровне.

Исследуемые факторы были включены в статистическую модель, позволяющую прогнозировать течение послеоперационного периода и развитие

неблагоприятных событий у больных с периферическим атеросклерозом при проведении хирургического лечения.

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач была разработана оригинальная анкета (статистическая карта) для пациентов, страдающих периферическим атеросклерозом, в рамках проведения медико-социального исследования (Приложение 1).

В отличие от опросника, который используется в качестве диагностического инструмента и требует проведения адаптации, содержательной, конструктной, конвергентной, критериальной и дивергентной валидизации, анкета является информационным инструментом, ориентирована на целевую группу и обеспечивает надежность, достоверность и репрезентативность анализируемых данных.

Анкетирование предусматривало регистрацию индивидуальных характеристик, в том числе пола, возраста, семейного положения, образования, места жительства, вида общественно-профессиональной группы, места работы, характера профессиональной нагрузки, наличия неблагоприятных производственных факторов, условий и режима труда и отдыха, жилищно-бытовых и материальных условий, характера питания, употребления алкоголя, курения, наследственного анамнеза, наличия сопутствующих заболеваний, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, оценки качества оказания амбулаторной и стационарной медицинской помощи.

На первом этапе анкета прошла рецензирование на кафедре общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Экспертами являлись 5 сотрудников кафедры, занимающиеся научно-педагогической деятельностью более 5 лет, 2 из которых имеют степень доктора медицинских наук, остальные – кандидата медицинских наук. В результате экспертного опроса были скорректированы формулировки вопросов, изменена последовательность вопросов в анкете, а их количество уменьшено до 35. Вместо открытых вариантов ответа были даны закрытые варианты с выбором одного варианта ответа.

Оценка содержательной надежности анкеты была проведена в ходе пилотного опроса 10 больных атеросклерозом из генеральной совокупности. Проверка содержательной надежности осуществлялась путем интервьюирования, когда респонденты указывали на все неясные/непонятные формулировки и давали собственное понимание формулировок вопросов. После проверки содержательной надежности была уточнена формулировка трех вопросов.

Для оценки надежности-устойчивости результатов анкетирования во времени последний вариант анкеты был протестирован дважды в одной и той же выборке (тест и ретест через 5 дней). При сопоставлении данных, полученных при тестировании и ретестировании респондентов, установлено, что разработанная анкета надежна по критерию устойчивости и надежности-согласованности.

Изучение медико-социальных характеристик проводилось в группе больных периферическим атеросклерозом, направленных на хирургическое лечение в отделение сосудистой хирургии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница». Заполнение анкеты (статистической карты) проводилось при личной беседе с респондентами и предусматривало выбор одного варианта из предложенных.

2.2.6. Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проводился при помощи компьютерных программ Microsoft Office Excel 2010 и пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). На первом этапе статистической обработки материала проводилась проверка первичных данных, устранялись артефакты и технические дефекты. Для оценки нормальности распределения признаков использовали анализ Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллифорса. Распределение оцениваемого признака расценивалось как нормальное в случае значений $p>0,05$.

Метод проверки статистических гипотез об извлечении выборок из одной генеральной совокупности применялся для установления однородности сравниваемых групп. Проверка однородности по качественным признакам

проводилась на основании анализа таблиц сопряженностей. С помощью критериев Фишера и Кокрана выполнялась проверка равенства генеральных дисперсий.

Описательная статистика включала определение следующих параметров: при нормальном распределении проводили вычисление среднего арифметического и стандартных отклонений M±SD, при распределении отличном от нормального для количественных и категориальных признаков производилось вычисление медиан и интерквартильных интервалов. Референтный интервал указывался в виде 25 и 75 процентилей: верхней границы 1-го и нижней границы 4-го квартилей. Поскольку абсолютное большинство исследованных признаков имело ненормальное распределение, постольку приводимые данные имеют представление Me (Q25; Q75).

Критерии Манна-Уитни, хи-квадрат (χ^2) применяли для сравнения двух независимых групп по одному признаку, зависимые группы сравнивались с использованием критерия Вилкоксона. Метод ANOVA по Краскелу-Уоллису использовался для однофакторного сравнения трех и более независимых групп. Непараметрический дисперсионный анализ трех и более зависимых групп осуществлялся с применением ANOVA Фридмана.

Корреляционный анализ по Спирмену использовался для изучения взаимосвязи двух признаков. Исследование вида зависимости признака от одного или нескольких других признаков проводилось на основании множественного регрессионного анализа. Для упорядочивания признаков и их объединения в сравнительно однородные группы использовался кластерный анализ. Проводилось формирование кластеров несходства между объектами путем определения расстояния связи в многомерном пространстве центроидным методом (метрика Чебышева).

Для определения характера влияния медико-социальных и клинико-лабораторных факторов на течение послеоперационного периода и возникновение неблагоприятных событий рассчитывались коэффициенты парной корреляции между анализируемыми показателями. Для решения задачи прогнозирования

развития послеоперационных осложнений строилась прогностическая модель на основе индивидуальных медико-социальных и клинико-лабораторных показателей с применением метода регрессионного анализа.

Для признаков, имеющих бинарное значение, применение простой регрессии нецелесообразно, поэтому для прогнозирования была использована модель бинарного выбора (логистическая регрессия). Поскольку при построении модели требуется обеспечение ее простоты и максимальной информативности, постольку перед построением модели был осуществлен отбор наиболее значимых и не связанных между собой характеристик, в результате чего было сформировано оптимальное признаковое пространство.

Разработанная модель была использована для прогнозирования развития неблагоприятных событий в послеоперационном периоде у больных атеросклерозом при варьировании медико-социальных и клинико-лабораторных факторов с целью выявления лиц, имеющих высокий риск развития осложнений и формирования для них индивидуальной программы профилактики.

Качественные данные представлены значением количества наблюдений каждой категории и доли наблюдений конкретной категории в исследуемой выборке и выражены в процентах (n (%)). Во всех случаях критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5,0% [146].

2.3. Клиническая характеристика больных

Для достижения цели настоящего исследования и решения поставленных задач обследованы 108 больных, в том числе 60 больных атеросклерозом экстракраниальных артерий, 48 больных атеросклерозом артерий нижних конечностей. Группа контроля была сформирована из 25 относительно здоровых доноров, из них 10 (40,0%) мужчин и 15 (60,0%) женщин, в возрасте от 41 до 59 лет (в среднем 48,7±5,03 лет). Клинико-демографическая характеристика пациентов группы наблюдения представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Распределение больных (n=108) по нозологическим формам, полу и возрасту

Нозологическая форма	**Число пациентов**	**Возраст, годы** (m±sd)	**Пол**	
			Мужчины абс. (%)	**Женщины** абс. (%)
Атеросклероз БЦА	60	58,2±6,4	37 (34,2)	23 (21,3)
Атеросклероз АНК	48	57,7±6,9	40 (37,0)	8 (7,4)
Контроль	25	48,7±5,03	10 (40,0)	15 (60,0)

2.3.1. Клиническая характеристика больных атеросклерозом брахиоцефальных сосудов

Диагноз атеросклероза брахиоцефальных артери устанавливался на основании результатов инструментальных методов обследования: данные ультразвукового дуплексного сканирования на этапе скрининга подтверждались данными ангиографии. Учитывались клиническая картина заболевания, в том числе неврологическая симптоматика, наличие в анамнезе перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки. Для определения степени сосудистой мозговой недостаточности в соответствии с Национальными рекомендациями по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий (2013 г.) использовалась классификация А.В. Покровского [113].

В рамках данной классификации выделено четыре степени сосудисто-мозговой недостаточности:

I степень предполагает отсутствие признаков ишемии головного мозга при наличии клинически значимого поражения сосудов головного мозга;

II степень характеризуется наличием преходящего очагового неврологического дефицита с последующим полным регрессом клинической симптоматики в течение 24 часов (транзиторная ишемическая атака);

III степень устанавливается при наличии общемозговой неврологической симптоматики или симптомов вертебробазилярной недостаточности без перенесенного очагового неврологического дефицита в анамнезе;

IV степень – перенесенный инсульт вне зависимости от степени регресса неврологического дефицита.

Показания к хирургическому лечению основывались на анализе клинической симптоматики, степени стеноза артерии по площади и по диаметру, особенностей сосудистой и местной анатомии, морфологии атеросклеротической бляшки. Согласно Национальным рекомендациям хирургическое лечение стенозов сонных артерий рекомендовано симптомным пациентам со стенозами более 60,0%, бессимптомным пациентам со стенозами от 70,0% до 99,0% и пациентам со стенозом от 50,0% до 60,0% при наличии морфологической нестабильности атеросклеротической бляшки (изъязвление, кровоизлияние в бляшку, флотация интимы, пристеночный тромб).

Клиническая характеристика больных атеросклерозом брахиоцефальных артерий представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Клиническая характеристика больных атеросклерозом брахиоцефальных артерий

Показатели	**Число пациентов**	
	абс.	%
Общее число больных	60	100,0
Мужчины	37	61,7
Женщины	23	38,3
Возраст, годы (M ± *SD)*		
Мужчины	57,6±7,9	
Женщины	58,5±5,9	
Индекс массы тела, кг/м^2		
< 25,0	12	20,0
25,0 – 30,0	39	65,0
> 30,0	9	15,0
Характеристика течения атеросклероза		
Длительность заболевания		

Продолжение Таблицы 4

менее 1 года	15	25,0
1-5 лет	36	60,0
более 5 лет	9	15,0
Степень нарушения мозгового кровообращения		
ХСМН I	7	11,7
ХСМН II	3	5,0
ХСМН III	28	46,6
ХСМН IV	22	36,7
Клинически значимые факторы риска		
Курение	18	30,0
Абдоминальное ожирение	18	30,0
Артериальная гипертензия	55	91,7
Сахарный диабет 2 типа	11	18,3
Сопутствующее поражение сердечно-сосудистой системы		
Стенокардия напряжения ФК 1	3	5,0
Стенокардия напряжения ФК 2	13	21,7
Стенокардия напряжения ФК 3	5	8,3
Стенокардия напряжения ФК 4	0	0,0
ПИКС	11	18,3
ХСН ФК I	8	13,6
ХСН ФК II	15	25,0
ХСН ФК III	4	6,7
ХСН ФК IV	0	0,0
Данные анамнеза		
заболевания легких	4	6,7
заболевания почек	4	6,7
заболевания желудочно-кишечного тракта	14	23,3
поражение КМС	5	8,3
ОНМК		
Ишемический	22	36,7
Геморрагический	0	0,0
ТИА	3	5,0
Хирургическое лечение		
Эверсионная каротидная эндартерэктомия	51	85,0
Стандартная каротидная эндартерэктомия с аллопластикой	9	15,0

Продолжение Таблицы 4

Конечные точки исследования		
Летальность	0	0,0
Смертность от СС причин	0	0,0
Повторная госпитализация	1	1,7
Восстановление церебральной гемодинамики	60	100,0
Достижение целевых значений липидного спектра	46	76,7
Развитие осложнений		
ОНМК	2	3,3
Рестеноз	2	3,3

В группе из 60 больных атеросклерозом брахиоцефальных сосудов установлено преобладание пациентов мужского пола - 37 человека (61,7%), больных женского пола - 23 (38,3%). Возраст пациентов на момент включения в исследование колебался в пределах от 49 до 65 лет и составлял в среднем 57,6±7,9 года для мужчин и 58,5±5,9 года для женщин. Длительность заболевания менее 1 года зафиксирована у 15 (25,0%) больных, проявления заболевания в срок от 1 до 5 лет отмечены у 36 (60,0%) пациентов, более 5 лет болели 9 (15,0%) пациентов.

Согласно классификации А.В. Покровского хроническая сосудисто-мозговая недостаточность 1 степени была выявлена у 7 (11,7%) пациентов, в 3 (5,0%) случаях установлена 2 степень хронической недостаточности мозгового кровообращения. У большинства пациентов диагностированы ХСМН 3 (28 (46,7%) больных) и 4 степени (22 (36,7%) больных).

Анализ сопутствующей патологии в обследованной группе больных выявил, что артериальной гипертензией страдали 55 (91,7%) пациентов, абдоминальное ожирение выявлено у 18 (30,0%) больных. Сопутствующая ИБС обнаружена в 21 (35,0%) случае, у 11 (18,3%) пациентов в прошлом документально подтвержден инфаркт миокарда. Хроническая сердечная недостаточность выявлена у 27 (45,0%) больных, из которых ФК I установлен в 8 (13,6%) случаях, ФК II в 15 (25,0%) случаях и ФК III в 4 (6,7%) случаях. Поражение легких в виде

хронических обструктивных заболеваний отмечено у 4 (6,7%) пациентов. Заболевания ЖКТ характеризовались наличием воспалительных изменений слизистой ЖКТ и были выявлены в 14 (23,3%) случаях. У 4 (6,7%) пациентов основному заболеванию сопутствовала патология мочевыделительной системы. Заболевания опорно-двигательного аппарата выявлены у 5 (8,3%) больных. Из обследованной группы пациентов курили 18 (30,0%) человек.

На стационарном этапе пациентам проводилась сосудистая реконструкция. Эверсионная каротидная эндартерэктомия выполнена в 51 (85,0%) случае, стандартная каротидная эндартерэктомия с аллопластикой в 9 (15,0%) случаях.

Восстановление церебральной гемодинамики достигнуто в 60 (100,0%) случаях. У 2 (3,3%) пациентов зафиксировано развитие острого нарушения мозгового кровообращения, у 2 (3,3%) пациентов - стеноз в зоне реконструкции. Повторно госпитализирован в течение 6 месяцев после выписки из стационара 1 (1,7%) пациент в связи с развитием рестеноза. Нормализация показателей липидного спектра наблюдалась в 46 (76,7%) случаях. Неблагоприятных событий, сопровождавшихся летальным исходом, в том числе смертностью от сердечно-сосудистых причин, за 6 месяцев наблюдения не зарегистрировано.

2.3.2. Клиническая характеристика больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

Диагноз облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей устанавливался на основании характерных клинических проявлений заболевания, в том числе наличия симптомов перемежающей хромоты, и подтверждался результатами определения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и данными инструментальных методов визуализации – ультразвукового исследования и ангиографии сосудов нижних конечностей.

Для характеристики вариантов течения атеросклероза артерий нижних конечностей по тяжести заболевания использовалась классификация А.В.

Покровского, согласно которой выделяют четыре степени хронической ишемии нижних конечностей [114]:

I степень характеризуется возникновением болевого синдрома в нижних конечностях при больших физических нагрузках (ходьба более 1 км);

II степень предполагает наличие перемежающей хромоты, возникающей при прохождении расстояния от 200 до 1000 м (IIa степень) или менее 200 м (IIb степень);

III степень устанавливается при возникновении симптомов перемежающей хромоты через несколько шагов или наличии болей в покое;

IV степень связана с возникновением язвенно-некротического поражения тканей конечностей (язва или гангрена).

Клиническое обследование включало оценку пульсации на соответствующих артериях нижних конечностей, кожной температуры и чувствительности. У всех больных с перемежающей хромотой проводилось определение лодыжечно-плечевого индекса и устанавливалась дистанция безболевой ходьбы. Решение о варианте реваскуляризации принималось с учетом степени тяжести ишемии, локализации, протяженности поражения, клинической значимости сопутствующей патологии.

Клиническая характеристика больных представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Клиническая арактеристика больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей

Показатели	**Число пациентов**	
	абс.	%
Общее число больных	48	100,0
Мужчины	40	83,3
Женщины	8	16,7
Возраст, годы (M±*SD)*		
Мужчины	57,0±5,8	
Женщины	63,0±10,3	
Индекс массы тела, кг/м^2		
<25,0	24	50,0

Продолжение Таблицы 5

25,0-30,0	14	29,2
>30,0	10	20,8
Характеристика течения атеросклероза		
Длительность заболевания, годы		
менее 1 года	4	8,3
1-5 лет	36	75,0
более 5 лет	8	16,7
Клинические проявления		
Кожная температура		
Сохранена	4	8,3
Снижена	44	91,7
Пульсация		
Сохранена	1	2,1
Снижена	19	39,6
Отсутствует	28	58,3
Чувствительность		
Сохранена	12	25,0
Снижена	36	75,0
Отсутствует	0	0,0
Дистанция безболевой ходьбы		
Более 1000 м	0	0,0
От 200 до 1000 м	0	0,0
Менее 200	33	68,7
Боли в покое	15	31,3
Лодыжечно-плечевой индекс		
Менее 0,40	22	45,8
От 0,41 до 0,9	26	54,2
Более 0, 91	0	0,0
Степень хронической ишемии нижних конечностей (Покровский)		
ХИНК I	0	0,0
ХИНК IIa	0	0,0
ХИНК IIb	33	68,7
ХИНК III	6	12,5
ХИНК IV	9	18,8
Клинически значимые факторы риска		
Курение	46	95,8

Продолжение Таблицы 5

Абдоминальное ожирение	12	25,0
Артериальная гипертензия	41	85,4
Сахарный диабет 2 типа	10	20,8
Сопутствующее поражение сердечно-сосудистой системы		
Стенокардия напряжения ФК 1	1	2,1
Стенокардия напряжения ФК 2	8	16,7
Стенокардия напряжения ФК 3	2	4,2
Стенокардия напряжения ФК 4	0	0,0
ПИКС	5	10,4
ХСН ФК I	4	8,3
ХСН ФК II	11	22,9
ХСН ФК III	1	2,1
ХСН ФК IV	0	0,0
Данные анамнеза		
заболевания легких	5	10,4
заболевания почек	1	2,1
заболевания желудочно-кишечного тракта	16	33,3
поражение КМС	3	6,25
ОНМК		
Ишемический	4	8,3
Геморрагический	0	0,0
ТИА	0	0,0
Хирургическое лечение		
Бедренно-подколенное аутовенозное шунтирование in situ	33	68,8
Дезоблитерация поверхностной бедренной артерии	9	18,7
Профундопластика	6	12,5
Конечные точки исследования		
Летальность	0	0,0
Смертность от СС причин	0	0,0
Повторная госпитализация	0	0,0
Увеличение ЛПИ	46	95,8
Увеличение дистанции безболевой ходьбы	48	100,0
Достижение целевых значений липидного спектра	31	64,5

Продолжение Таблицы 5

Развитие осложнений		
лимфоррея	2	4,2
кровотечение	1	2,1
тромбоз зоны реконструкции	4	8,3

Как следует из представленных в Таблице 3 данных, в исследование были включены 48 пациентов, страдающих облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, из которых 40 (83,3%) пациентов мужчины и 8 (16,7%) женщины. Возрастной диапазон обследованных составил 57,0±5,8 для лиц мужского пола и 63,0±10,3 для лиц женского пола.

Клинические проявления заболевания в период менее 1 года зафиксированы у 4 (8,3%) пациентов, длительность заболевания от 1 до 5 лет у 36 (75,0%) пациентов, более 5 лет болели 8 (16,7%) пациентов.

У 44 (91,7%) обследованных больных имелись клинические проявления в виде снижения кожной температуры, у 4 (8,3%) кожная температура была сохранена. Снижение пульсации на сосудах нижних конечностей соответственно локализации поражения выявлено в 19 (39,6%) случаях, полное отсутствие пульсации в 28 (58,3%) случаях, в 1 (2,1%) случае пульсация определялась. У 36 (75,0%) пациентов определялось снижение чувствительности пальцев стоп пораженной конечности, чувствительность была сохранена у 12 (25,0%) пациентов. У всех включенных в исследование пациентов дистанция безболевой ходьбы составляла менее 200 м. Наличие болей в покое отмечали 15 (31,3%) пациентов.

Измерение лодыжечно-плечевого индекса продемонстрировало снижение показателя менее 0,91 у всех включенных в исследование больных. У 26 (54,2%) пациентов зафиксированы умеренно выраженные изменения ЛПИ в пределах 0,41-0,90, у 22 (45,8%) пациентов тяжелые изменения – ЛПИ составил менее 0,40.

Хроническая ишемия нижних конечностей соответствовала IIb степени по классификации Покровского в 33 (68,7%) случаях, III - в 6 (12,5%) случаях и IV в 9 (18,8%) случаях.

Сопутствующее поражение сердечно сосудистой системы в виде наличия ИБС зафиксировано у 11 (22,9%) пациентов, перенесенный в прошлом инфаркт миокарда у 5 (10,4%) пациентов. Патология сердечно-сосудистой ситемы, сопровождавшиеся развитием ХСН, выявлена у 16 (33,3%) больных. Ранее перенесенное ОНМК документировано у 4 (8,3%) пациентов. Артериальная гипертензия ранее установлена у 41 (85,4%) пациента. Заболевания желудочно-кишечного тракта и поражение легких наблюдались у 16 (33,3%) и 5 (10,4%) пациентов соответственно.

Курение как фактор риска сердечно-сосудистой патологии выявлено у большинства (46 (95,8%)) обследованных пациентов.

На стационарном этапе пациентам проводилось открытое хирургическое лечение, направленное на реваскуляризацию пораженной конечности: 33 (68,8%) пациентам выполнено бедренно-подколенное аутовенозное шунтирование in situ, дезоблитерация поверхностной бедренной артерии выполнена в 9 (18,7%) случаях, профундопластика в 6 (12,5%) случаях.

В результате лечения клиническое улучшение в виде увеличения дистанции безболевой ходьбы отмечено у 48 (100,0%) больных, увеличение лодыжечно-плечевого индекса достигнуто у 46 (95,8%) больных.

Достижение целевых значений липидного спектра зафиксировано у 31 (64,5%) пациента. Повторной операции в раннем послеоперационном периоде подвергнуты 4 (8,3%) больных, которым была выполнена тромбэктомия. За период наблюдения случаев летального исхода и повтороной госпитализации не было.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Характеристика показателей поглощения кислорода крови у больных периферическим атеросклерозом

Ранее продемонстрировано, что одним из центральных неспецифических механизмов развития атеросклероза является стимуляция свободнорадикальных процессов [261, 263]. Атерогенез сопровождается усилением образования активных кислородных метаболитов, при этом антиоксидантная активность крови противодействует развитию свободнорадикальных реакций.

При индуцированном окислении крови, содержащей различные водо- и жирорастворимые антиоксиданты, происходит одновременно радикально-цепная реакция генерации свободных радикалов при воздействии инициатора на субстраты окисления и торможение образования радикалов компонентами антиоксидантной защиты крови. Таким образом, окисление нефракционированной плазмы позволяет в большей мере учитывать сложность окислительных процессов, протекающих в живом организме.

Изучение показателей индуцированного окисления крови у пациентов с периферическим атеросклерозом позволило установить наличие статистически значимых отличий всех изучаемых показателей у пациентов с периферическим атеросклерозом в сравнении с группой контроля (Таблица 6).

Результаты исследования свидетельствуют об увеличении скорости окисления крови (2,1 (1,9; 2,5)>1,9 (1,7; 2,2); p<0,001), скорости поглощения кислорода за 1 минуту (0,64 (0,57; 0,74)>0,57 (0,5; 0,7); p<0,001), на 30 минуте (6,6 (6,0; 7,6)>5,8 (5,0; 6,6); p p<0,001) и на 40 минуте (6,4 (5,7; 7,5)>5,7 (5,0; 6,5); p=0,003) у пациентов с периферическим атеросклерозом в сравнении с показателями группы контроля. Закономерно, что в группе наблюдения зарегистрировано меньшее время полупоглощения кислорода, чем в группе здоровых доноров (78,1 (67,6; 87,7)<87,8 (76,4; 101,0); p<0,001).

Таблица 6 – Характеристика показателей поглощения кислорода у больных атеросклерозом

Показатель	**Контроль (n=25)**	**Атеросклероз (n=108)**	***P***
Скорость окисления крови (R_{ox}), ммоль/л·с	1,9 (1,7; 2,2)	2,1 (1,9; 2,5)*	<0,001
Поглощение кислорода крови за 1 мин. (C_1), %	0,57 (0,5; 0,7)	0,64 (0,57; 0,74)*	<0,001
Поглощение кислорода крови на 30 минуте (C_{30}), %	5,8 (5,0; 6,6)	6,6 (6,0; 7,6)*	0,007
Поглощение кислорода крови на 40 минуте (C_{40}), %	5,7 (5,0; 6,5)	6,4 (5,7; 7,5)*	0,003
Период полупоглощения кислорода крови ($T_{1/2}$), мин	87,8 (76,4;101,0)	78,1 (67,6; 87,7)*	<0,001
Примечание: * - p<0,05 по сравнению с контролем			

3.1.1. Характеристика показателей поглощения кислорода у больных атеросклерозом с преимущественным поражением брахиоцефальных сосудов

Результаты тестирования биопроб пациентов, страдающих атеросклерозом БЦА, свидетельствуют о статистически значимом отличии всех показателей индуцированного окисления крови в сравнении с группой контроля (Таблица 7).

У больных с атеросклерозом БЦА при поступлении в стационар отмечено увеличение скорости окисления крови (2,2 (2,0; 2,5)>1,9 (1,7; 2,2); p<0,001), а также показателей поглощения кислорода за 1 минуту (0,66 (0,6; 0,8)>0,57 (0,5; 0,7); p<0,001), поглощения кислорода на 30 минуте (6,7 (6,1; 7,7)>5,8 (5,0; 6,6); p=0,007) и на 40 минуте (6,5 (6,0; 7,6)>5,7 (5,0; 6,5); p=0,003) в сравнении с группой контроля. Также у пациентов с атеросклерозом БЦА зарегистрировано меньшее время полупоглощения кислорода (75,8 (65,8; 82,0)<87,8 (76,4; 101,0); p<0,001), чем в контрольной группе.

При выписке из стационара у пациентов с атеросклерозом БЦА в сравнении с группой контроля зафиксированы более высокие скорости окисления крови (2,2

(1,9; 2,4)>1,9 (1,7; 2,2); p=0,01), поглощения кислорода за 1 минуту (0,65 (0,6; 0,7)>0,57 (0,5; 0,7); p=0,01), на 30 минуте (6,5 (5,7; 7,4)>5,8 (5,0; 6,6); p=0,009) и на 40 минуте (6,3 (5,7; 7,1)>5,7 (5,0; 6,5); p=0,01). Время полупоглощения кислорода было выше в группе контроля (76,9 (68,5; 87,7)<87,8 (76,4; 101,0); p=0,01).

Таблица 7 – Характеристика показателей поглощения кислорода у больных атеросклерозом БЦА в периоперационном периоде

Показатель	**Контроль (n=25)**	**I. При поступлении**	**II. При выписке**	**III. Через 6 месяцев**	***P***		
					I-II	**I-III**	**II-III**
Скорость окисления крови (R_{ox}), ммоль/л·с	1,9 (1,7; 2,2)	2,2* (2,0; 2,5)	2,2* (1,9; 2,4)	2,2* (1,9; 2,6)	0,38	0,74	0,76
Поглощение кислорода крови за 1 мин. (C_1), %	0,57 (0,5; 0,7)	0,66* (0,6; 0,8)	0,65* (0,6; 0,7)	0,67* (0,6; 0,8)	0,39	0,73	0,68
Поглощение кислорода крови на 30 минуте (C_{30}), %	5,8 (5,0; 6,6)	6,7* (6,1; 7,7)	6,5* (5,7; 7,4)	6,9* (5,9; 8,0)	0,25	0,85	0,55
Поглощение кислорода крови на 40 минуте (C_{40}), %	5,7 (5,0; 6,5)	6,5* (6,0; 7,6)	6,3* (5,7; 7,1)	6,4* (5,6; 7,7)	0,49	0,79	0,72
Период полупоглощения кислорода крови ($T_{1/2}$), мин	87,8 (76,4;101,0)	75,8* (65,8;82,0)	76,9* (68,5;87,7)	74,6* (64,9;86,2)	0,32	0,72	0,38
Примечание: * - p<0,05 по сравнению с контролем							

Анализ показателей поглощения кислорода у пациентов с атеросклерозом БЦА через 6 месяцев также выявил повышение скорости окисления крови (2,2 (1,9; 2,6)>1,9 (1,7; 2,2); p=0,003), поглощения кислорода за 1 минуту (0,67 (0,6; 0,8)>0,57 (0,5; 0,7); p=0,002), на 30 минуте (6,9 (5,9; 8,0)>5,8 (5,0; 6,6); p=0,002) и на 40 минуте (6,4 (5,6; 7,7)>5,7 (5,0; 6,5); p=0,009) в сравнении с группой

контроля. Время полупоглощения кислорода в группе контроля было выше (74,6 (64,9; 86,2)<87,8 (76,4; 101,0); p=0,003).

При сравнении показателей поглощения кислорода в группе пациентов с атеросклерозом БЦА при поступлении в стационар, при выписке и через 6 месяцев после госпитализации достоверных различий выявлено не было.

3.1.2. Характеристика показателей поглощения кислорода у больных атеросклерозом с преимущественным поражением артерий нижних конечностей

Результаты оценки параметров поглощения кислорода у пациентов с атеросклерозом АНК приведены в Таблице 8.

Согласно полученным данным, на момент поступления в стационар статистически значимых отличий показателей поглощения кислорода у пациентов с атеросклерозом и группой контроля выявлено не было.

При выписке из стационара в группе пациентов с атеросклерозом АНК установлено повышение показателей поглощения кислорода крови в сравнении с группой контроля: увеличение скорости окисления (2,4 (1,9; 2,5)>1,9 (1,7; 2,2); p<0,001), равно как и скорости поглощения кислорода за 1 минуту (0,7 (0,6; 0,8)>0,57 (0,5; 0,7); p<0,001), скорости поглощения кислорода на 30 минуте (7,0 (5,7; 7,5)>5,8 (5,0; 6,6); p<0,001) и на 40 минуте (6,9 (6,1; 7,6)>5,7 (5,0; 6,5); p<0,001) и снижение времени полупоглощения кислорода (71,5 (66,7; 86,2)<87,8 (76,4; 101,0); p<0,001).

Через 6 месяцев после выписки из стационара в группе пациентов с атеросклерозом АНК в сравнении с группой контроля выявлено статистически значимое повышение только одного из изучаемых параметров – скорости поглощения кислорода на 30 минуте (6,2 (5,9; 7,6)>5,8 (5,0; 6,6); p<0,05).

Таблица 8 – Характеристика показателей поглощения кислорода у больных атеросклерозом АНК в периоперационном периоде

Показатель	**Контроль (n=25)**	**I. При поступлении**	**II. При выписке**	**III. Через 6 месяцев**	***P***		
					I-II	**I-III**	**II-III**
Скорость окисления крови (R_{ox}), ммоль/л·с	1,9 (1,7; 2,2)	2,0 (1,8; 2,5)	2,4* (1,9; 2,5)	2,0 (1,5; 2,3)	*0,06*	0,24	**0,02**
Поглощение кислорода крови за 1 мин. (C_1), %	0,57 (0,5; 0,7)	0,6 (0,5; 0,7)	0,7* (0,6; 0,8)	0,6 (0,4; 0,7)	*0,06*	0,25	**0,01**
Поглощение кислорода крови на 30 минуте (C_{30}), %	5,8 (5,0; 6,6)	6,4 (5,4; 7,6)	7,0* (5,7; 7,5)	6,2* (5,9; 7,6)	0,15	0,53	0,57
Поглощение кислорода крови на 40 минуте (C_{40}), %	5,7 (5,0; 6,5)	6,0 (5,2; 7,3)	6,9* (6,1; 7,6)	6,1 (4,5; 7,3)	**0,02**	0,61	**0,04**
Период полупоглощения кислорода крови ($T_{1/2}$), мин	87,8 (76,4;101)	83,3 (67,6;94,3)	71,5* (66,7;86,2)	85,4 (76,8;100)	**0,04**	0,34	**0,01**
Примечание: * - p<0,05 по сравнению с контролем							

Проведенный сравнительный анализ показателей поглощения кислорода в группе пациентов с атеросклерозом АНК при поступлении и при выписке из стационара установил повышение скорости поглощения кислорода на 40 минуте (6,9 (6,1; 7,6)>6,0 (5,2; 7,3); p=0,02) и снижение времени полупоглощения кислорода (71,5 (66,7; 81,2)<83,3 (67,6; 94,3); p=0,04), свидетельствующих об увеличении интенсивности кислородзависимых реакций в раннем послеоперационном периоде в сравнении с предоперационными значениями.

При сравнении показателей поглощения кислорода при выписке из стационара и через 6 месяцев после проведенной операции зафиксировано снижение интенсивности процессов окисления в отдаленном послеоперационном периоде: уменьшение скорости окисления крови (2,0 (1,5; 2,3)<2,4 (1,9; 2,5);

p=0,02), замедление поглощения кислорода за 1 минуту (0,6 (0,4; 0,7)<0,7 (0,6; 0,8); p=0,01) и на 40 минуте (6,1 (4,5; 7,3)<6,9 (6,1; 7,6); p=0,04), а также увеличение времени полупоглощения кислорода (85,4 (76,8; 100,3)>71,5 (66,7; 86,2); p=0,01).

3.2. Сравнительная характеристика показателей поглощения кислорода у больных атеросклерозом в зависимости от локализации атеросклеротического поражения

Динамика параметров индуцированного окисления крови у больных атеросклерозом с поражением периферических сосудистых бассейнов представлена на Рисунках 1,2,3,4,5.

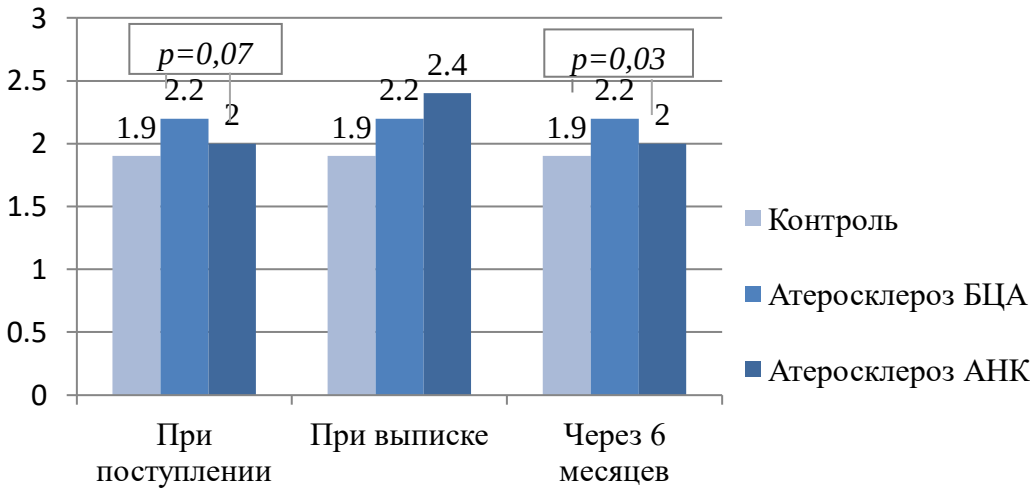

Рисунок 1 – Динамика скорости окисления крови (ммоль/л·с) у пациентов с атеросклерозом в ходе лечения

Согласно данным, приведенным на Рисунках 3,4,5,6,7, при поступлении в стационар у пациентов с атеросклерозом БЦА наблюдалась тенденция к увеличению скорости окисления крови (2,2 (2,0; 2,5)>2,0 (1,8; 2,5); p=0,07), большее потребление кислорода за 1 минуту (0,66 (0,6; 0,8)>0,6 (0,5; 0,7); p=0,082), а также поглощение кислорода крови на 40 минуте (6,5 (6,0;7,6)>6,0 (5,2; 7,3); p=0,078) в сравнении с группой пациентов с атеросклерозом АНК.

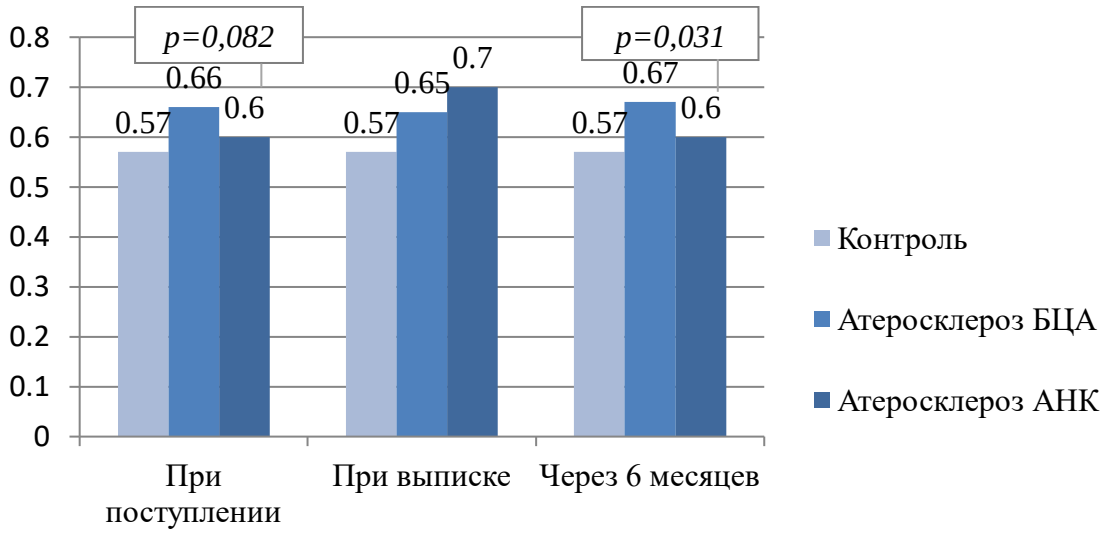

Рисунок 2 – Поглощение кислорода крови за 1 минуту (%) у пациентов с атеросклерозом в ходе лечения

При этом имелась тенденция к снижению времени полупоглощения кислорода у пациентов с атеросклерозом БЦА в сравнении с пациентами с облитерирующим атеросклерозом АНК (75,8 (65,8; 82,0)<83,3 (67,6; 94,3); p=0,07).

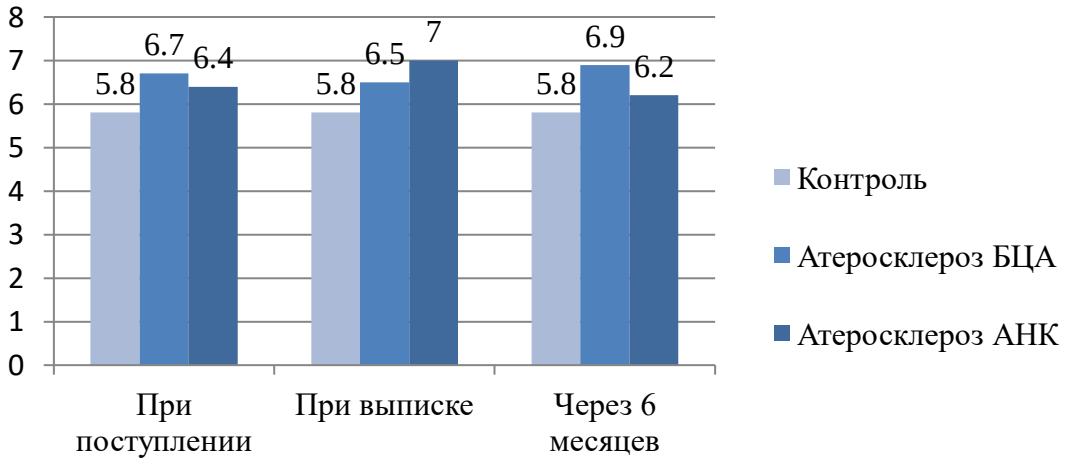

Рисунок 3 – Поглощение кислорода крови на 30 минуте (%) у пациентов с атеросклерозом в ходе лечения

При изучении поглощения кислорода крови при выписке из стационара у больных атеросклерозом различной локализации не было обнаружено статистически значимых различий исследуемых показателей.

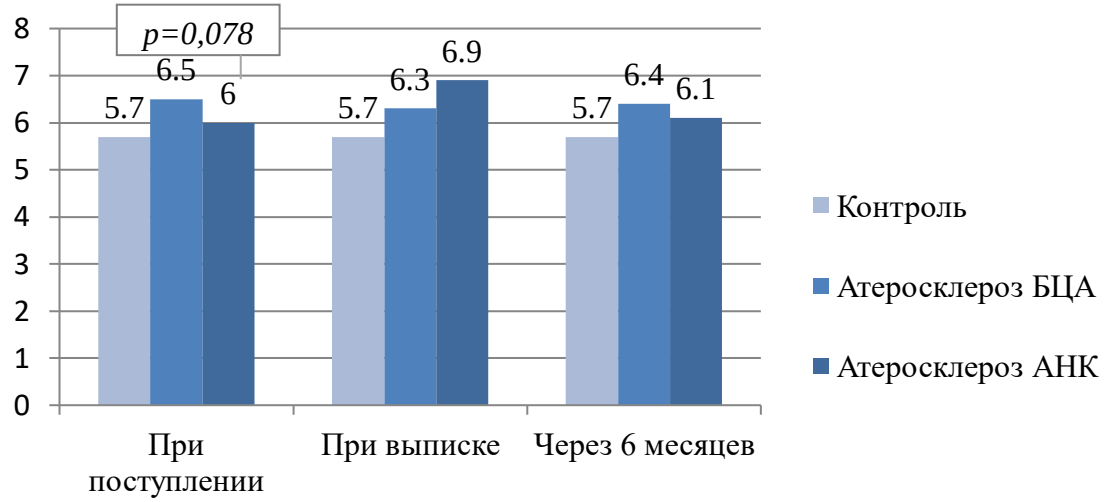

Рисунок 4 – Поглощение кислорода крови на 40 минуте (%) у пациентов с атеросклерозом в ходе лечения

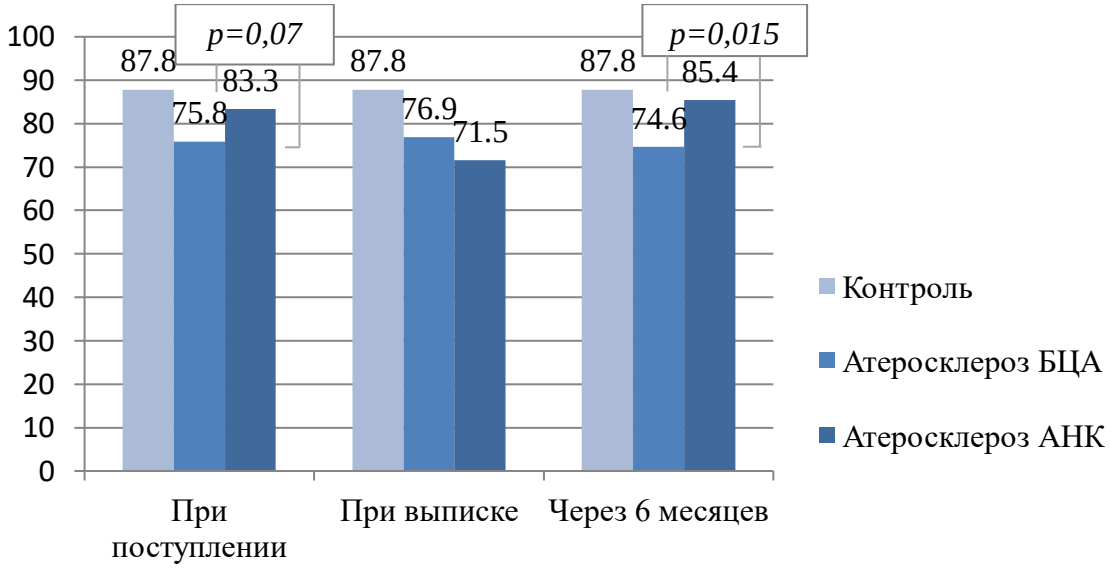

Рисунок 5 – Время полупоглощения кислорода (мин.) крови у пациентов с атеросклерозом в ходе лечения

Межгрупповое сравнение параметров поглощения кислорода в отдаленном послеоперационном периоде свидетельствуют о статистически значимом ($p<0,05$) отличии изучаемых показателей. В группе пациентов с атеросклерозом БЦА отмечена более высокая скорость окисления крови (2,2 (1,9; 2,6)>2,0 (1,5; 2,3); $p=0,03$) в сравнении с пациентами с атеросклерозом АНК. В этой же группе зафиксировано увеличение поглощения кислорода за 1 минуту (0,67 (0,6; 0,8)>0,6

(0,4; 0,7); p=0,031). Увеличение времени полупоглощения кислорода было выявлено у пациентов с преимущественным поражением АНК (85,4 (76,8; 100,3)>74,6 (64,9; 86,2); p=0,015).

3.3. Характеристика показателей поглощения кислорода крови у больных атеросклерозом брахиоцефальных артерий в зависимости от степени сосудисто-мозговой недостаточности

В Таблице 9 представлены параметры индуцированного окисления крови у пациентов с атеросклерозом БЦА в зависимости от степени сосудисто-мозговой недостаточности.

Таблица 9 – Характеристика показателей поглощения кислорода у больных атеросклерозом БЦА в зависимости от степени сосудисто-мозговой недостаточности

Показатель	**Контроль (n=25)**	**ХСМН I-II (n=10)**	**ХСМН III-IV (n=50)**	***P***
Скорость окисления крови (R_{ox}), ммоль/л·с	1,9 (1,7; 2,2)	2,0 (1,85; 2,1)	2,3***** (2,0; 2,7)	0,067
Поглощение кислорода крови за 1 мин. (C_1), %	0,57 (0,5; 0,7)	0,59 (0,55; 0,63)	0,69***** (0,61; 0,8)	**0,045**
Поглощение кислорода крови на 30 минуте (C_{30}), %	5,8 (5,0; 6,6)	6,1 (5,6; 6,4)	7,0***** (6,2; 8,0)	0,069
Поглощение кислорода крови на 40 минуте (C_{40}), %	5,7 (5,0; 6,5)	5,85 (5,4; 6,2)	6,7***** (6,1; 7,9)	**0,041**
Период полупоглощения кислорода ($T_{1/2}$), мин	87,8 (76,4; 101,0)	84,0 (79,6; 92,4)	72,5***** (62,5; 82,0)	**0,045**
Примечание: * - p<0,05 по сравнению с контролем				

Сравнительный анализ показателей поглощения кислорода у больных атеросклерозом БЦА с недостаточностью мозгового кровообращения III-IV

степени продемонстрировал статистически значимые отличия всех исследуемых показателей в сравнении с группой контроля. Отмечены увеличение скорости окисления крови (2,3 (2,0; 2,7)>1,9 (1,7; 2,2), p<0,001), повышение поглощения кислорода за 1 минуту (0,69 (0,61; 0,8)>0,57 (0,5; 0,7), p<0,001), на 30 минуте (7,0 (6,2; 8,0)>5,8 (5,0; 6,6), p<0,001) и на 40 минуте (6,7 (6,1; 7,9)>5,7 (5,0; 6,5) p<0,001) и снижение времени полупоглощения кислорода (72,5 (62,5; 82,0)<87,8 (76,4; 101,0), p<0,001).

У пациентов группы наблюдения с нарастанием степени недостаточности мозгового кровообращения (ХСМН I-II степени vs III-IV степени) отмечалось повышение скорости поглощения кислорода крови за 1 минуту (0,69 (0,61; 0,8)>0,59 (0,55; 0,63), p=0,045), повышение поглощения кислорода крови на 40 минуте (6,7 (6,1; 7,9)>5,85 (5,4; 6,2), p=0,041) и уменьшение периода полупоглощения кислорода (72,5 (62,5; 82,0)<84,0 (79,6; 92,4), p=0,045).

3.4. Характеристика показателей поглощения кислорода крови у больных атеросклерозом артерий нижних конечностей в зависимости от степени ишемии нижних конечностей

Характеристика параметров индуцированного окисления крови в зависимости от степени ишемии нижних конечностей у больных атеросклерозом АНК представлена в Таблице 10.

Результаты исследования свидетельствуют о наличии статистически значимых различий показателей поглощения кислорода у больных атеросклерозом АНК с хронической ишемией 2б степени по классификации Покровского в сравнении с группой контроля. В группе исследования отмечено увеличение скорости окисления крови (2,1 (1,8; 2,6)>1,9 (1,7; 2,2), p=0,04), повышение поглощения кислорода за 1 минуту (0,64 (0,54; 0,78)>0,57 (0,5; 0,7), p=0,04), на 30 минуте (6,7 (5,7; 8,0)>5,8 (5,0; 6,6), p=0,01) и снижение времени полупоглощения кислорода (78,1 (64,1; 92,6)<87,8 (76,4; 101,0), p=0,04).

У пациентов группы наблюдения с хронический ишемией нижних конечностей 3-4 степени по Покровскому значимых отличий показателей поглощения кислорода в сравнении с группой контроля не выявлено.

Таблица 10 – Характеристика показателей поглощения кислорода у больных атеросклерозом АНК в зависимости от степени ишемии нижних конечностей

Показатель	**Контроль (n=25)**	**ХИНК 2b (n=33)**	**ХИНК 3-4 (n=15)**	***P***
Скорость окисления крови (R_{ox}), ммоль/л·с	1,9 (1,7; 2,2)	2,1***** (1,8; 2,6)	1,8 (1,4; 2,1)	0,078
Поглощение кислорода крови за 1 мин. (C_1), %	0,57 (0,5; 0,7)	0,64***** (0,54; 0,78)	0,53 (0,43; 0,63)	*0,056*
Поглощение кислорода крови на 30 минуте (C_{30}), %	5,8 (5,0; 6,6)	6,7***** (5,7; 8,0)	5,4 (4,4; 6,4)	*0,056*
Поглощение кислорода крови на 40 минуте (C_{40}), %	5,7 (5,0; 6,5)	6,3 (5,4; 7,7)	5,2 (4,2; 6,4)	0,08
Период полупоглощения кислорода ($T_{1/2}$), мин	87,8 (76,4; 101,0)	78,1***** (64,1; 92,6)	94,3 (79,4; 116,3)	*0,05*
Примечание: * - p<0,05 по сравнению с контролем				

У пациентов с хронической ишемией нижних конечностей отмечена тенденция к увеличению скорости поглощения кислорода крови за 1 минуту (0,64 (0,54; 0,78)>0,53 (0,43; 0,63), p=0,056), повышение поглощения кислорода крови на 30 минуте (6,7 (5,7; 8,0)>5,4 (4,4; 6,4), p=0,056) и уменьшение периода полупоглощения кислорода (78,1 (64,1; 92,6)<94,3 (79,4; 116,3), p=0,05) у пациентов с хронический ишемией нижних конечностей 2б по классификации Покровского в сравнении с пациентами с хронической ишемией 3-4 степени.

3.5. Взаимосвязь цитобиохимических показателей и показателей поглощения кислорода крови у больных периферическим атеросклерозом

Определение гематологических и биохимических показателей крови является обязательным этапом при подготовке пациента к плановому хирургическому вмешательству. Мониторинг компонентов крови в послеоперационном периоде необходим для своевременного выявления изменений метаболического и воспалительного характера, возникающих в организме на фоне операционного стресса.

Являясь основным переносчиком малых молекул, кровь не только играет главную роль в обмене растворенных газов, эффекторных гормонов, питательных веществ и конечных продуктов метаболизма, но также сохраняет оптимальный уровень pH и ионный состав интерстициальной жидкости, участвует в защите организма против токсинов и инфекционных агентов [245]. Важное клиническое значение приобретает тот факт, что изменения в цитологическом или биохимическом составе крови на фоне дисфункции органов и тканей или при развитии патологического состояния приводят к изменению интенсивности кислородзависимых реакций. По этой причине представляется интересной оценка взаимозависимости цитобиохимических показателей и показателей индуцированного окисления крови у больных атеросклерозом в периоперационном периоде. Анализ полученных взаимосвязей необходим для определения значимости отдельных лабораторных показателей для изменения редокс-состояния организма пациента на этапах предоперационной подготовки и послеоперационного периода.

3.5.1. Взаимосвязь лабораторных показателей и показателей поглощения кислорода у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий

Таблица 11 содержит результаты корреляционного анализа, который был проведен с целью выявления взаимозависимостей между показателями

поглощения кислорода и цитобиохимическими показателями крови у пациентов с атеросклерозом БЦА при поступлении в стационар.

Данные, представленные в Таблице 11, демонстрируют статистически значимые отрицательные корреляции между скоростью окисления крови (r=-0,43, p<0,05), показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту (r=-0,41, p<0,05), на 30 минуте (r=-0,42, p<0,05), на 40 минуте (r=-0,41, p<0,05) и индексом атерогенности, а также прямую слабую корреляцию между периодом полупоглощения кислорода (r=0,44, p<0,05) и индексом атерогенности. Выявлена слабая взаимосвязь между поглощением кислорода крови на 30 минуте и КФК (r=-0,40, p<0,05).

Таблица 11 – Корреляционная матрица поглощения кислорода и цитобиохимических показателей у больных атеросклерозом БЦА (n=60) при поступлении в стационар

Показатель	**Индекс атерогенности**	**КФК**	**Эритроциты**
Скорость окисления крови (R_{ox}), ммоль/л·с	**- 0,43***	- 0,37	- 0,39
Поглощение кислорода крови за 1 мин. (C_1), %	**- 0,44***	- 0,39	**- 0,41***
Поглощение кислорода крови на 30 минуте (C_{30}), %	**- 0,42***	**- 0,40***	**- 0,45***
Поглощение кислорода крови на 40 минуте (C_{40}), %	**- 0,41***	- 0,38	**- 0,41***
Период полупоглощения кислорода ($T_{1/2}$),мин	**0,44***	0,39	**0,41***
Примечание: * - p<0,05 по сравнению с контролем			

Обнаружена средняя отрицательная корреляция показателей поглощения кислорода крови за 1 минуту (r=-0,41, p<0,05), на 30 минуте (r=-0,45, p<0,05) и на 40 минуте (r=-0,41, p<0,05) и числом эритроцитов, а также умеренная прямая корреляция между временем полупоглощения кислорода (r=0,41, p<0,05) и числом эритроцитов крови у пациентов с атеросклерозом БЦА при поступлении в стационар.

Данные о статистически значимых корреляциях между параметрами индуцированного окисления крови и лабораторными показателями в группе пациентов с атеросклерозом БЦА при выписке из стационара представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Корреляционная матрица показателей поглощения кислорода и цитобиохимических показателей у больных атеросклерозом БЦА (n=60) при выписке из стационара

Показатель	**Мочевина**	**АсАТ**	**АлАТ**	**ЛДГ**
Скорость окисления крови (R_{ox}), ммоль/л·с	**0,55***	**- 0,46***	**- 0,44***	- 0,37
Поглощение кислорода крови за 1 мин. (C_1), %	**0,56***	**- 0,46***	**- 0,45***	- 0,31
Поглощение кислорода крови на 30 минуте (C_{30}), %	**0,55***	**- 0,44***	**- 0,48***	**- 0,40***
Поглощение кислорода крови на 40 минуте (C_{40}), %	**0,56***	**- 0,47***	**- 0,41***	- 0,38
Период полупоглощения кислорода крови ($T_{1/2}$), мин	**- 0,56***	**0,46***	**0,46***	0,31
Примечание: * - $p<0,05$ по сравнению с контролем				

Приведенные данные свидетельствуют о наличии статистически значимых корреляционных связей между скоростью окисления крови ($r=0,55$, $p<0,05$), показателями поглощения кислорода за 1 минуту ($r=0,56$, $p<0,05$), на 30 минуте ($r=0,55$, $p<0,05$), на 40 минуте ($r=0,56$, $p<0,05$), периодом полупоглощения кислорода ($r=-0,56$, $p<0,05$) и уровнем мочевины. Коэффициенты корреляции указывают на среднюю силу связи между показателями.

Зафиксирована статистически значимая обратная корреляция между скоростью окисления ($r=-0,46$, $p<0,05$), поглощением кислорода крови за 1 минуту ($r=-0,46$, $p<0,05$), поглощением кислорода крови на 30 минуте ($r=-0,44$, $p<0,05$) и на 40 минуте ($r=-0,47$, $p<0,05$) и уровнем АсАТ, а также прямая корреляционная

зависимость между периодом полупоглощения кислорода крови (r=0,46, p<0,05) и уровнем АсАТ.

Одновременно с этим прослеживается отрицательная корреляция между скоростью окисления крови (r=-0,44, p<0,05), поглощением кислорода крови за 1 минуту (r=-0,45, p<0,05), поглощением кислорода крови на 30 минуте (r=-0,48, p<0,05), поглощением кислорода крови на 40 минуте (r=-0,41, p<0,05) и уровнем АлАТ и слабая прямая связь между периодом полупоглощения кислорода крови (r =0,46, p<0,05) и содержанием АлАТ. Наблюдалась слабая отрицательная корреляция показателей поглощения кислорода крови на 30 минуте (r=-0,40, p<0,05) и уровнем ЛДГ.

Данные о взаимосвязи между показателями поглощения кислорода крови и лабораторными показателями в группе пациентов с атеросклерозом БЦА через 6 месяцев после выписки из стационара представлены в Таблице 13.

При анализе данных, приведенных в Таблице 13, у больных атеросклерозом с преимущественным поражением БЦА через 6 месяцев после госпитализации выявлена прямая корреляция средней силы между скоростью окисления крови (r=0,45, p<0,05), показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту (r=0,47, p<0,05) и на 30 минуте (r=0,52, p<0,05) и уровнем тромбоцитов; обратная связь между периодом полупоглощения кислорода крови (r=-0,49, p<0,05) и уровнем тромбоцитов.

Уровень ЛПНП прямо коррелировал со скоростью окисления крови (r=0,43, p<0,05), показателями поглощения кислорода за 1 минуту (r=0,44, p<0,05), на 30 минуте (r=0,55, p<0,05) и обратно коррелировал с периодом полупоглощения кислорода (r=-0,44, p<0,05).

Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем общего белка и скоростью поглощения кислорода (r=-0,44, p<0,05), показателями поглощения кислорода за 1 минуту (r=-0,43, p<0,05) и на 40 минуте (r=-0,56, p<0,05); прямая слабая корреляция между уровнем общего белка и временем полупоглощения кислорода (r=0,42, p<0,05).

Уровень АсАТ обратно коррелировал со скоростью поглощения кислорода (r=-0,49, p<0,05), показателями поглощения кислорода за 1 минуту (r=-0,47, p<0,05) и на 30 минуте (r=-0,53, p<0,05) и прямо коррелировал с периодом полупоглощения кислорода (r=0,49, p<0,05). Выявлена слабая обратная связь между показателями поглощения кислорода за 1 минуту (r=-0,40, p<0,05) и на 30 минуте (r=-0,45, p<0,05) и слабая прямая связь между временем полупоглощения кислорода (r=0,42, p<0,05) и уровнем ЩФ.

Таблица 13 – Корреляционная матрица показателей поглощения кислорода и цитобиохимических показателей у больных атеросклерозом БЦА (n=60) через 6 месяцев после операции

Показатель	**Тромб.**	**ЛПНП**	**Общ. белок**	**АсАТ**	**ЩФ**
Скорость окисления крови (R_{ox}), ммоль/л·с	**0,45***	**0,43***	**- 0,44***	**- 0,49***	- 0,38
Поглощение кислорода крови за 1 мин. (C_1), %	**0,47***	**0,44***	**- 0,43***	**- 0,47***	**- 0,40***
Поглощение кислорода крови на 30 минуте (C_{30}), %	**0,52***	**0,55***	- 0,30	**- 0,53***	**- 0,45***
Поглощение кислорода крови на 40 минуте (C_{40}), %	0,36	0,26	**- 0,56***	- 0,39	- 0,31
Период полупоглощения кислорода крови ($T_{1/2}$), мин	**- 0,49***	**- 0,44***	**0,42***	**0,49***	**0,42***
Примечание: * - p<0,05 по сравнению с контролем					

3.5.2. Взаимосвязь лабораторных показателей и показателей поглощения кислорода у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей

Данные о наличии корреляционной зависимости между параметрами индуцированного окисления крови и лабораторными показателями у пациентов с атеросклерозом АНК при поступлении в стационар приведены в Таблице 14.

Таблица 14 – Корреляционная матрица показателей поглощения кислорода и цитобиохимических показателей у больных атеросклерозом АНК (n=48) при поступлении в стационар

Показатель	Триглицериды	ЛПОНП	Билирубин
Скорость окисления крови (R_{ox}), ммоль/л·с	**0,52***	**0,56***	**- 0,60***
Поглощение кислорода крови за 1 мин. (C_1), %	**0,51***	**0,55***	**- 0,59***
Поглощение кислорода крови на 30 минуте (C_{30}), %	0,41	**0,52***	**- 0,52***
Поглощение кислорода крови на 40 минуте (C_{40}), %	**0,54***	**0,55***	**- 0,59***
Период полупоглощения кислорода крови ($T_{1/2}$), мин	**- 0,52***	**- 0,55***	**0,59***
Примечание: * - $p<0,05$ по сравнению с контролем			

Приведенные данные свидетельствуют о наличии обратной корреляции между скоростью окисления крови ($r=-0,47$, $p<0,05$), показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту ($r=-0,48$, $p<0,05$), на 30 минуте ($r=-0,46$, $p<0,05$), на 40 минуте ($r=-0,42$, $p<0,05$) и уровнем лейкоцитов, а также слабой прямой корреляции между периодом полупоглощения кислорода ($r=0,48$, $p<0,05$) и уровнем лейкоцитов крови.

У пациентов с атеросклерозом АНК при поступлении в стационар выявлена взаимосвязь липидного спектра с показателями поглощения кислорода. Прямая корреляция средней силы зафиксирована между скоростью окисления крови ($r=0,52$, $p<0,05$), показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту ($r=0,51$, $p<0,05$) и на 40 минуте ($r=0,54$, $p<0,05$) и уровнем триглицеридов, обратная корреляция средней силы между периодом полупоглощения кислорода ($r=-0,52$, $p<0,05$) и уровнем триглицеридов.

Кроме того, обнаружена прямая связь средней силы между скоростью окисления крови ($r=0,56$, $p<0,05$), показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту ($r=0,55$, $p<0,05$), на 30 минуте ($r=0,52$, $p<0,05$) и на 40 минуте ($r=0,55$,

p<0,05) и уровнем ЛПОНП, обратная связь средней силы между периодом полупоглощения кислорода (r=-0,55, p<0,05) и уровнем ЛПОНП.

Выявлена средней силы статистически значимая обратная связь между скоростью окисления крови (r=-0,60, p<0,05), показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту (r=-0,59, p<0,05), на 30 минуте (r=-0,52, p<0,05), на 40 минуте (r=-0,59, p<0,05) и уровнем билирубина, и прямая корреляция средней силы между периодом полупоглощения кислорода (r=0,59, p<0,05) и концентрацией билирубина.

Таблица 15 – Корреляционная матрица показателей поглощения кислорода и цитобиохимических показателей у больных атеросклерозом АНК (n=48) при выписке из стационара

Показатель	**Нейтрофилы (сегменто-ядерные)**	**Общий белок, г/л**	**ЛДГ$_1$, Ед**
Скорость окисления крови (R_{ox}), ммоль/л·с	0,39	0,43	**0,47***
Поглощение кислорода крови за 1 мин. (C_1), %	0,37	0,41	**0,48***
Поглощение кислорода крови на 30 минуте (C_{30}), %	0,32	**0,45***	**0,46***
Поглощение кислорода крови на 40 минуте (C_{40}), %	**0,42***	0,39	**0,46***
Период полупоглощения кислорода крови ($T_{1/2}$), мин	- 0,37	- 0,41	**- 0,48***
Примечание: * - p<0,05 по сравнению с контролем			

Данные в Таблице 15 демонстрируют статистически значимые корреляции между показателями поглощения кислорода и цитобиохимическими показателями крови у больных атеросклерозом АНК при выписке из стационара.

Результаты исследования свидетельствуют о существовании прямой корреляции средней силы между показателями поглощения кислорода на 40 минуте и уровнем сегментоядерных нейтрофилов (r=0,42; p<0,05) и прямой взаимосвязи средней силы между поглощением кислорода крови на 30 минуте и

уровнем общего белка (r=0,45; p<0,05). Также выявлена корреляция всех показателей окисления крови с уровнем $ЛДГ_1$: скоростью окисления крови (r=0,47, p<0,05), показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту (r=0,48, p<0,05), на 30 минуте (r=0,46, p<0,05), на 40 минуте (r=0,46, p<0,05) и периодом полупоглощения кислорода (r=-0,48, p<0,05).

Таблица 16 – Корреляционная матрица показателей поглощения кислорода и цитобиохимических показателей у больных атеросклерозом АНК (n=48) через 6 месяцев после операции

Показатель	**Нейтрофилы**	**Лимфоциты**	**Моноциты**	**КФК**
Скорость окисления крови (R_{ox}), ммоль/л·с	0,42	0,40	**0,50***	0,26
Поглощение кислорода крови за 1 мин. (C_1), %	**0,43***	0,41	**0,51***	0,27
Поглощение кислорода крови на 30 минуте (C_{30}), %	0,30	0,26	0,29	0,34
Поглощение кислорода крови на 40 минуте (C_{40}), %	0,32	0,28	0,26	**0,52***
Период полупоглощения кислорода крови ($T_{1/2}$), мин	**- 0,48***	**- 0,44***	**- 0,56***	- 0,27
Примечание: * - p<0,05 по сравнению с контролем				

Данные о взаимосвязи между показателями поглощения кислорода крови и лабораторными показателями в группе пациентов с атеросклерозом АНК через 6 месяцев после операции представлены в Таблице 16. У пациентов с атеросклерозом АНК через 6 месяцев после реваскуляризации выявлена связь между показателями поглощения кислорода за 1 минуту (r=0,43, p<0,05), периодом полупоглощения кислорода (r=-0,48, p<0,05) и уровнем нейтрофилов.

Также обнаружена обратная связь между периодом полупоглощения кислорода и уровнем лимфоцитов ($r=-0,44$, $p<0,05$). Зафиксирована прямая корреляция средней силы между скоростью окисления крови ($r=0,50$, $p<0,05$), показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту ($r=0,51$, $p<0,05$) и обратная корреляция средней силы между периодом полупоглощения кислорода ($r=-0,56$, $p<0,05$) и уровнем моноцитов. Показатели поглощения кислорода крови на 40 минуте имели связь средней силы с уровнем КФК ($r=0,52$, $p<0,05$).

ГЛАВА 4. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Повышение эффективности борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями диктует необходимость получения социального портрета пациента с атеросклерозом, который может быть использован как для раннего выявления пациентов с факторами риска на этапе диспансеризации, так и при формировании целевых групп для проведения профилактических мероприятий. Важным результатом настоящего исследования явился комплексный анализ широкого спектра факторов, который позволил выделить особенности социологического портрета сложной группы пациентов сосудистого профиля, нуждающихся в реваскуляризации. Учет индивидуальных медико-социальных характеристик пациентов, позволяет реализовать персонифицированный подход с целью формирования индивидуальной траектории обследования и лечения каждого больного.

Результаты исследования позволили составить медико-социальный профиль (социологический портрет) больных некардиальным атеросклерозом, проживающих на территории Ярославской области, и установить ведущие индивидуальные факторы риска, оказывающие влияние на течение послеоперационного периода и развитие неблагоприятных событий.

Анонимное анкетирование пациентов было проведено с использованием специально разработанной статистической карты. В опросе приняли участие 108 больных атеросклерозом, направленных на хирургическое лечение в отделение сосудистой хирургии ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница», в том числе 77 (71,3%) мужчин и 31 (28,7%) женщина, в возрасте от 45 до 74 лет (в среднем 58,2±6,5 года) (Рисунок 6).

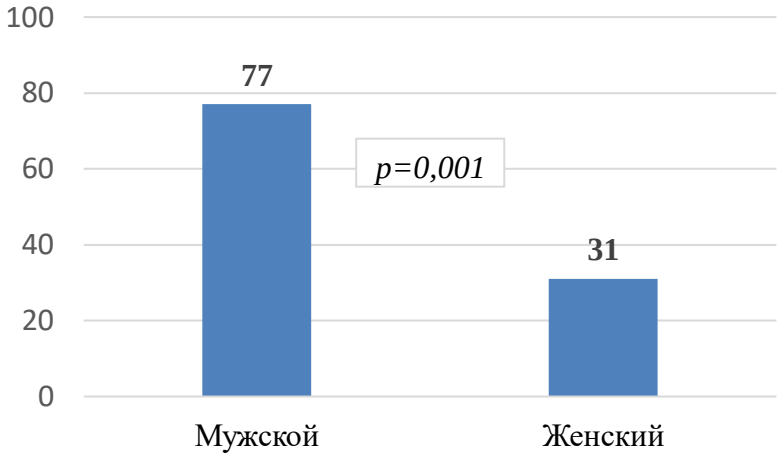

Рисунок 6 – Распределение пациентов в зависимости от пола

Согласно современной классификации возрастных периодов, принятой ВОЗ, пациенты были распределены на группы молодого (20-44 года), среднего/зрелого (45-59 лет), пожилого (60-74 года) и старческого (75-90 лет) возраста. Результаты статистического исследования распределения больных атеросклерозом (n=108) в зависимости от возрастных групп представлены на Рисунке 7.

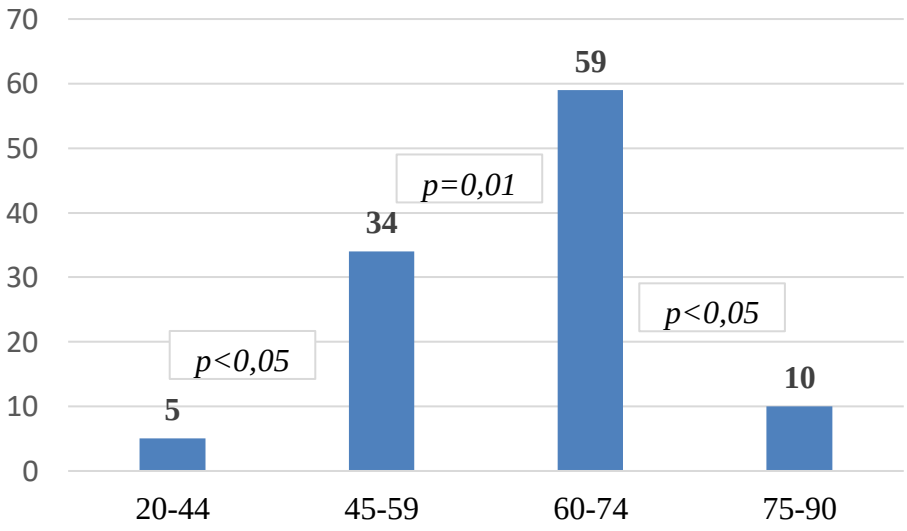

Рисунок 7 – Распределение больных в зависимости от возраста

Средний возраст участников исследования составил 62,6 года, при этом средний возраст женщин был выше, чем у мужчин – 65,5 года, и 58,2 года

соответственно. Обследованная группа характеризовалась преобладанием лиц в возрасте от 45 до 74 лет процент которых составил 86,1%. Доля пациентов в возрасте менее 45 лет составила 4,6%, а в возрасте старше 75 лет – 9,3%.

Наблюдалось статистически значимое ($p<0,05$) преобладание больных атеросклерозом среднего/зрелого и пожилого возрастов в сравнении с больными молодого и старческого возрастов, направленных на хирургическое лечение. При этом число больных пожилого возраста статистически значимо ($p=0,01$) превышало число больных среднего/зрелого возраста.

Большинство опрошенных пациентов - 74 (68,6%) - являлись городскими жителями, в сельской местности проживали 34 (31,4%) респондента, что может свидетельствовать о различиях в доступности и качестве медицинской помощи между городом и сельской местностью (Рисунок 8). Городское население, как правило, имеет более высокий уровень дохода, более развитую инфраструктуру здравоохранения и больший доступ к специализированной медицинской помощи по профилю сосудистая хирургия. Перечисленные факторы могут способствовать более ранней диагностике и эффективному лечению атеросклероза у лиц, проживающих в городских населенных пунктах.

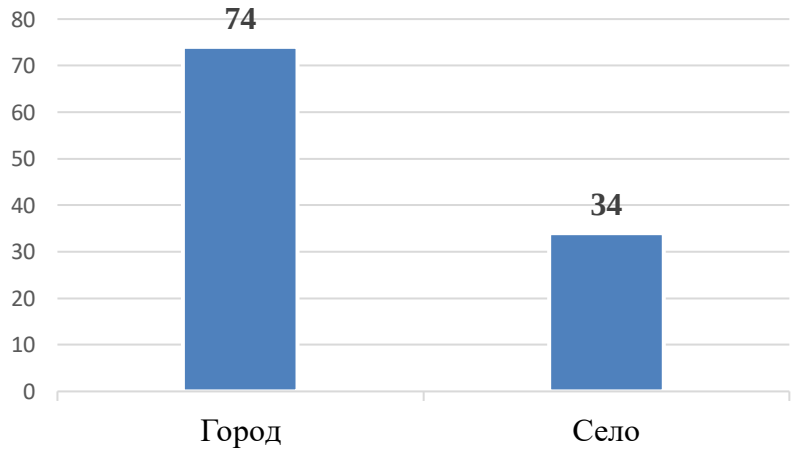

Рисунок 8 – Распределение больных в зависимости от места жительства

При изучении образовательного статуса среди пациентов с периферическим атеросклерозом установлено, что среднее образование имели 43 (39,8%)

респондента, среднее специальное – 41 (38,0%), высшее – 24 (22,2%) участника исследования (Рисунок 9).

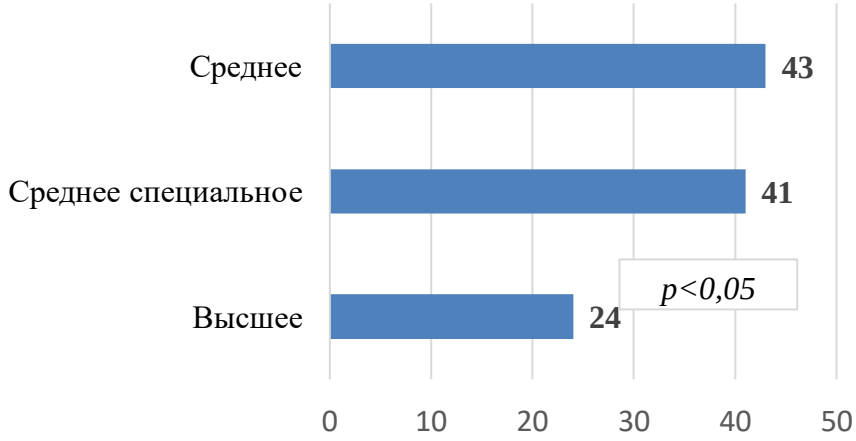

Рисунок 9 – Распределение пациентов в зависимости от уровня образования

В группе наблюдения статистически значимо (p<0,05) преобладали пациенты со средним и средним специальным образованием в сравнении с пациентами с высшим образованием – 24 (22,2%).

Социальное положение пациентов с атеросклерозом, участвующих в анкетировании, было следующим: рабочие – 19,6%, пенсионеры (неработающие) – 70,6%, служащие – 5,9%, частные предприниматели – 3,9%. Распределение обследованных в зависимости от трудового анамнеза представлено на Рисунке 10.

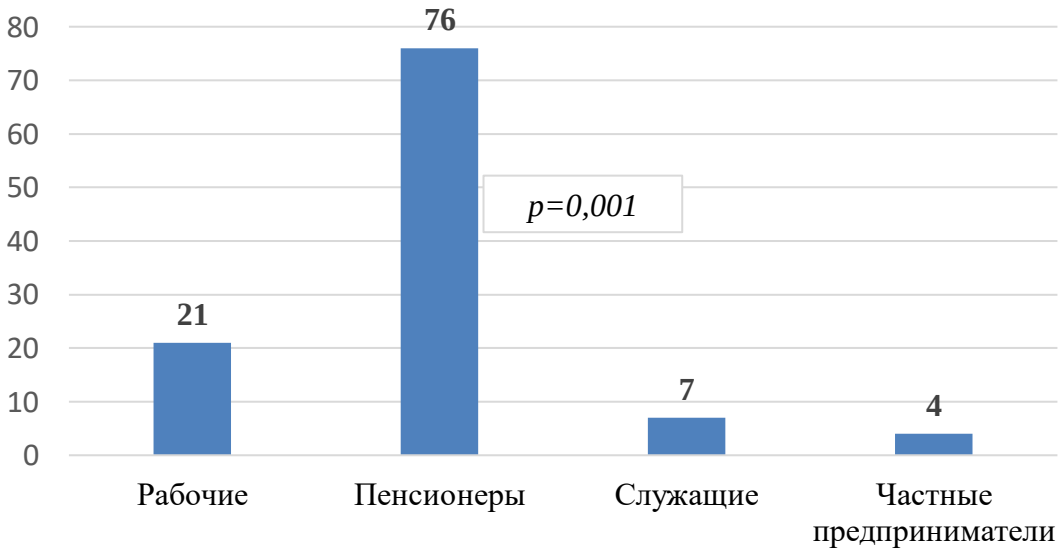

Рисунок 10 – Распределение пациентов в зависимости от трудового анамнеза

Анализируя распределение пациентов в зависимости от типа профессиональной деятельности в соответствии с классификацией Е.А. Климова (1996 г.), в рамках которой выделяются пять типов профессий в соответствии с предметом труда (технономические, социономические, биономические, сигномические и артономические), были получены следующие результаты (Рисунок 11).

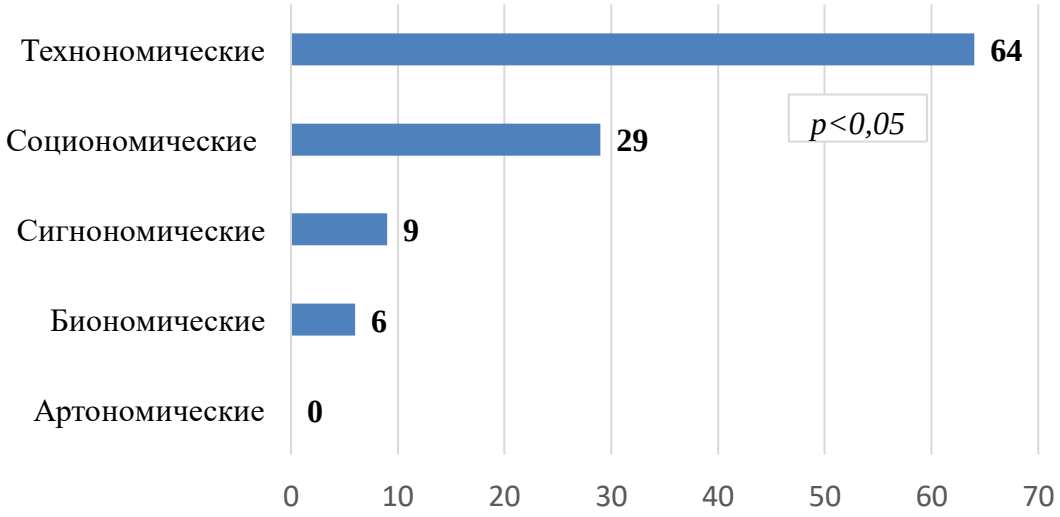

Рисунок 11 – Распределение пациентов в зависимости от типа профессиональной деятельности

Подавляющее большинство пациентов ($p<0,05$) относилось к категории технономических профессий 64 (59,3%). Профессии данного типа объединяют в себе те виды деятельности, в которых происходит активное взаимодействие с приборами, машинами, механизмами. Они связаны с проектированием и производством, монтажом, ремонтом и обслуживанием технических объектов. Социономической деятельностью было занято 26,9% респондентов, сигномической деятельностью занимались 8,3% опрошенных, биономическую деятельность осуществляли 5,6% пациентов, представителей артономических профессий среди пациентов с атеросклерозом не было, что, возможно, связано с объемом и случайностью выборки.

Распределение больных атеросклерозом в зависимости от самооценки условий труда отражено на Рисунке 12.

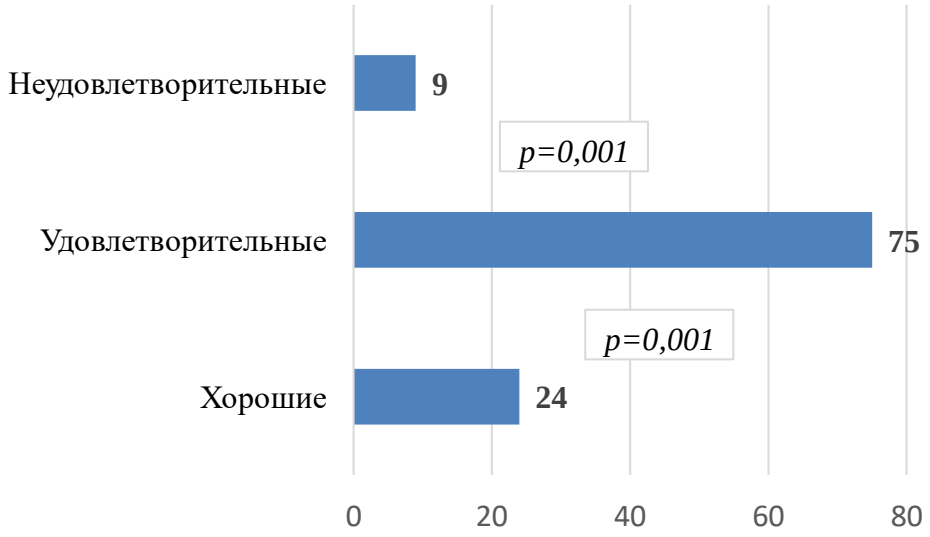

Рисунок 12 – Распределение больных периферическим атеросклерозом в зависимости от самооценки условий труда

В зависимости от самооценки условий труда больные атеросклерозом, направленные на хирургическое лечение, статистически значимо чаще (p=0,001) указывают удовлетворительные условия трудовой деятельности – 75 (69,4%).

Распределение больных атеросклерозом в зависимости от наличия неблагоприятных производственных факторов представлено на Рисунке 13.

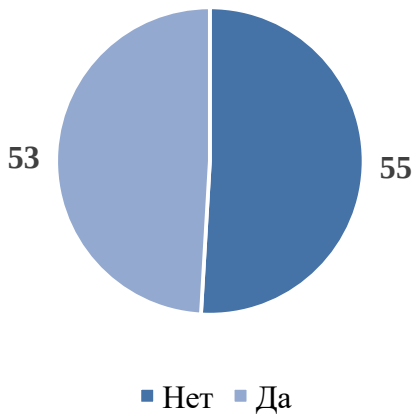

Рисунок 13 – Распределение больных периферическим атеросклерозом в зависимости от наличия неблагоприятных производственных факторов

В зависимости от наличия неблагоприятных производственных факторов больные атеросклерозом распределились следующим образом: наличие неблагоприятных факторов – 53 (49,0%), отсутствие неблагоприятных факторов – 55 (51,0%).

Распределение больных атеросклерозом в зависимости от вида неблагоприятных производственных факторов (Рисунок 14).

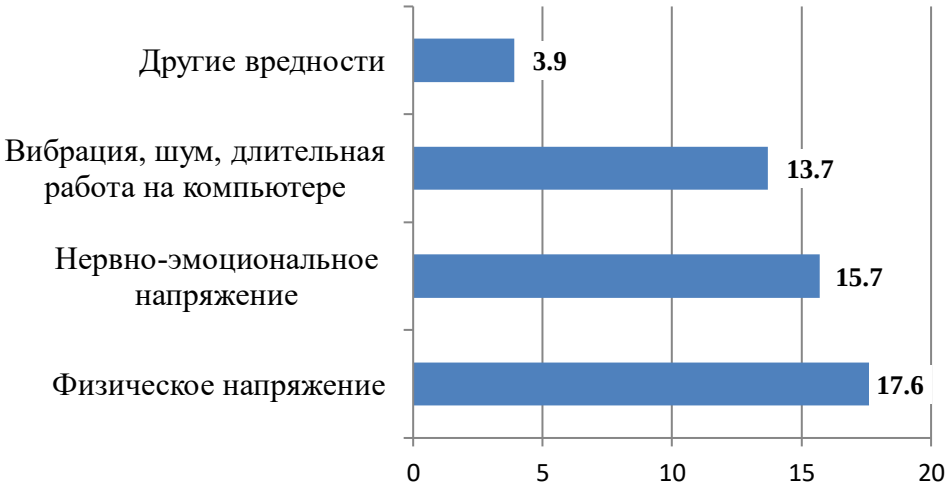

Рисунок 14 – Распределение больных периферическим атеросклерозом в зависимости от неблагоприятных производственных факторов

Среди видов неблагоприятных производственных факторов в группе больных атеросклерозом регистрировались физическое напряжение (17,6%); нервно-эмоциональное напряжение (15,7%); наличие вибрации, шума, длительной работы на компьютере (13,7%); другие факторы (3,9%).

Распределение больных периферическим атеросклерозом в зависимости от самооценки жилищно-бытовых условий представлено на Рисунке 15. Жилищно-бытовые условия расценены пациентами как неудовлетворительные в 4 (3,7%) случаях, удовлетворительные – 64 (59,3%) случая, хорошие – 40 (37,0%) случаев. Пациенты значительно ($p<0,001$) реже оценивали жилищно-бытовые условия как неудовлетворительные в сравнении с удовлетворительной и хорошей оценкой данного показателя.

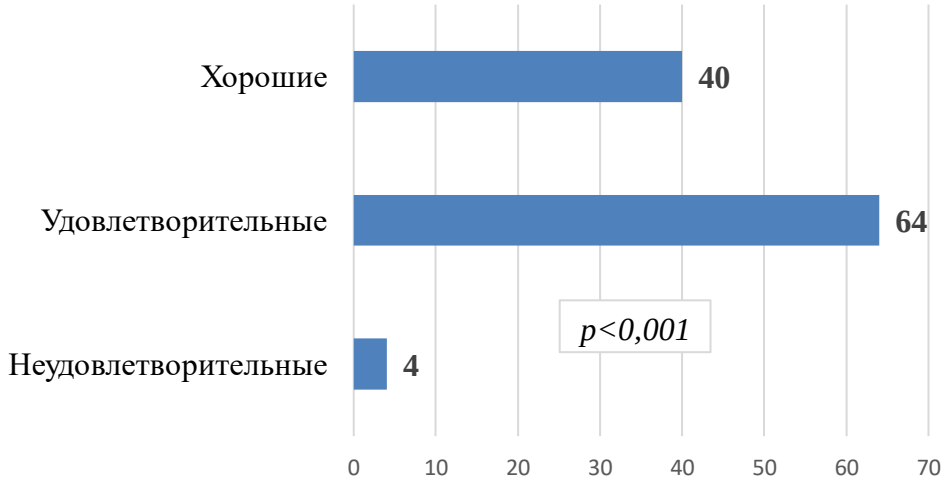

Рисунок 15 – Распределение больных периферическим атеросклерозом в зависимости от самооценки жилищно-бытовых условий

Распределение больных атеросклерозом в зависимости от самооценки материального обеспечения отражено на Рисунке 16. Согласно полученным данным, большинство пациентов с атеросклерозом оценивают свое материальное положение как удовлетворительное 73 (67,6%) или хорошее 26 (24,1%). Только 9 (8,3%) опрошенных указали, что их материальное положение является неудовлетворительным.

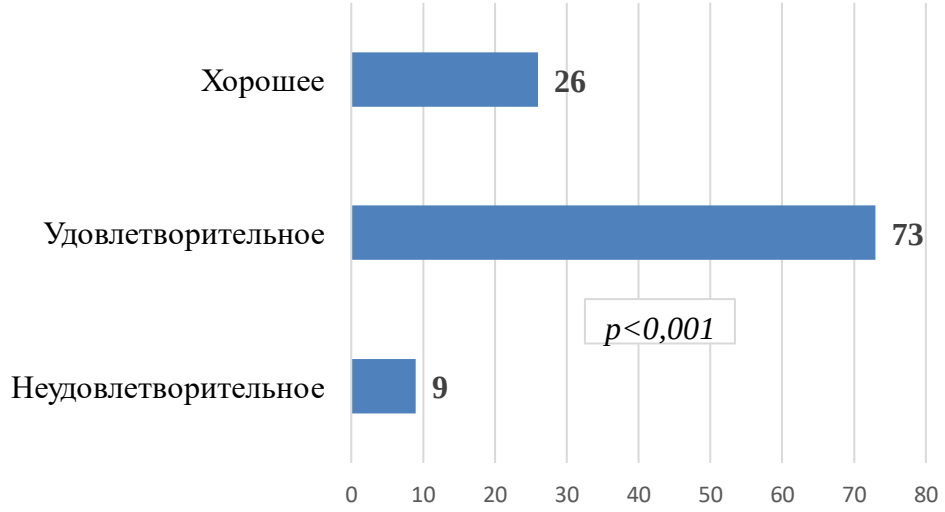

Рисунок 16 – Распределение больных периферическим атеросклерозом в зависимости от самооценки материального обеспечения

Таким образом, группа пациентов с периферическим атеросклерозом характеризовалась преобладанием среднего или хорошего уровня материального обеспечения.

Распределение больных атеросклерозом в зависимости от самооценки состояния здоровья продемонстрировано на Рисунке 17.

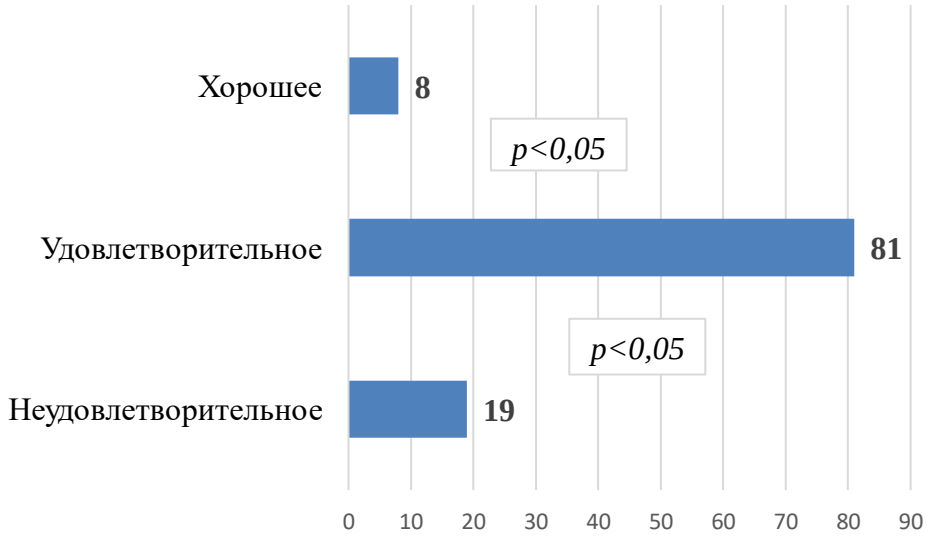

Рисунок 17 – Распределение больных периферическим атеросклерозом в зависимости от самооценки состояния здоровья

Самооценка здоровья, будучи достоверным показателем здоровья, независимым предиктором инвалидности и смертности, является важным психосоциальным вектором, определяющим состояние здоровья и динамику здоровья. Самооценка здоровья имеет всесторонний характер и отражает не только физическое состояние респондента, но и его психологическое состояние, а также социальное благополучие [159, 208].

В группе больных атеросклерозом статистически значимо ($p<0,05$) чаще наблюдалась удовлетворительная (81 (75,0%)) самооценка состояния здоровья в сравнении с хорошей (8 (7,0%)) и неудовлетворительной (19 (18,0%)) оценками.

Распределение больных периферическим атеросклерозом в зависимости от длительности клинических проявлений заболевания отображено на Рисунке 18. Статистически значимо чаще выявлялись больные атеросклерозом, клиническая

симптоматика у которых прогрессировала в течение 1-5 лет (72 (66,7%)). 17 (15,8%) пациентов страдали сосудистой патологией более 5 лет, у 19 (17,5%) респондентов атеросклероз был выявлен менее 1 года назад.

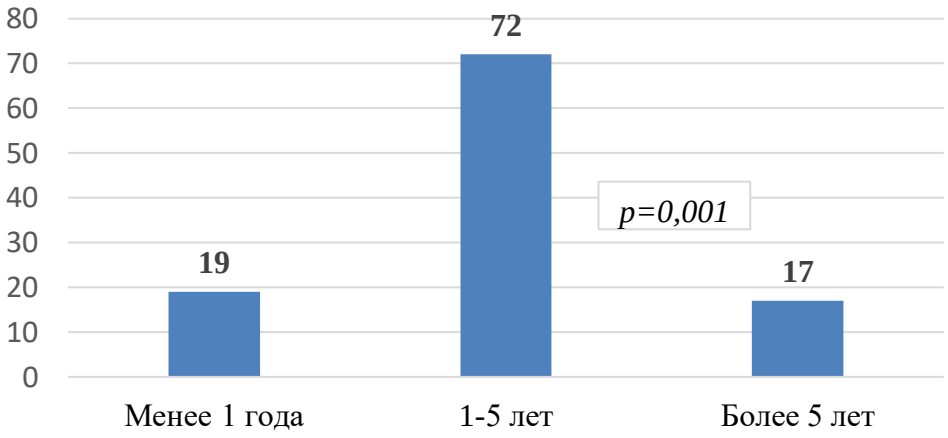

Рисунок 18 – Распределение больных периферическим атеросклерозом в зависимости от длительности клинических проявлений заболевания

Результаты анкетирования позволили установить распространенность факторов риска развития атеросклероза у обследованной группы пациентов.

Распределение больных атеросклерозом в зависимости от наличия поведенческих факторов риска – курение и употребление алкоголя – представлено на Рисунках 19,20.

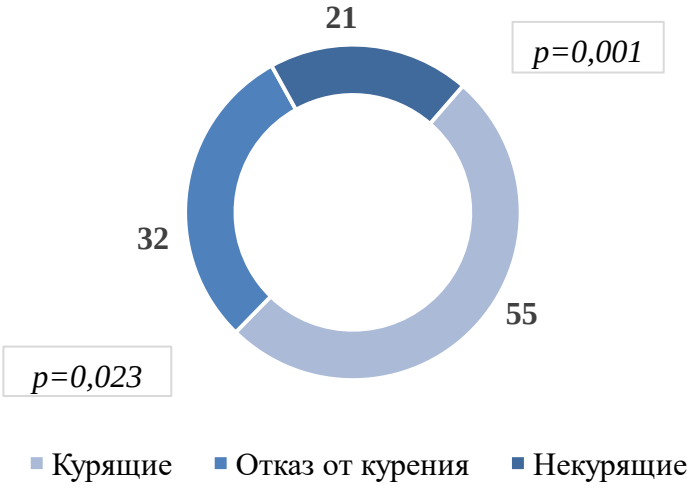

Рисунок 19 – Распределение больных периферическим атеросклерозом в зависимости от курения

В группе больных атеросклерозом, требующих хирургического лечения, статистически значимо преобладали курящие пациенты (55 (50,9%)) в сравнении с некурящими (21 (19,3%)) и отказавшимися от курения больными (32 (29,8%)).

В группе наблюдения пациенты статистически значимо чаще употребляли алкоголь 1-2 раза в месяц (64 (59,6%)).

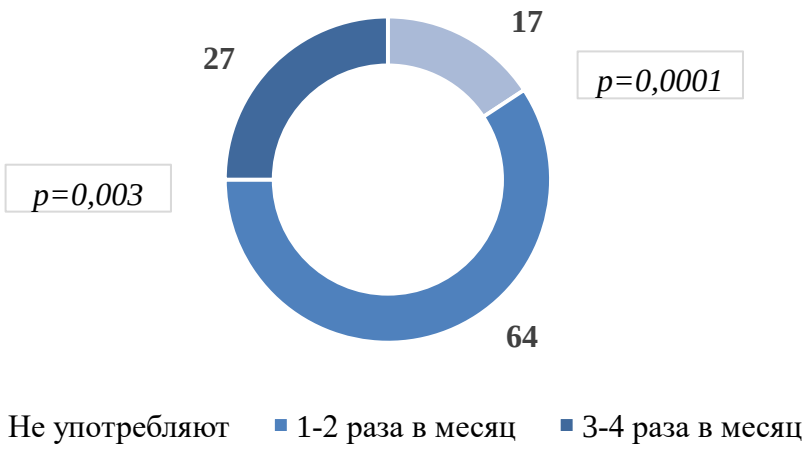

Рисунок 20 – Распределение больных периферическим атеросклерозом в зависимости от употребления алкоголя

Обследованная когорта пациентов характеризовалась широким распространением конвенционных факторов риска и коморбидным фоном. В результате исследования отмечено, что нарушение липидного обмена (дислипидемию) имели 69 (63,9%) респондентов, 72 (66,7%) пациента с атеросклерозом имели избыточный вес, на наличие артериальной гипертензии указало 96 (88,9%), сахарного диабета – 21 (19,4%) опрошенных (Рисунки 21,22,23).

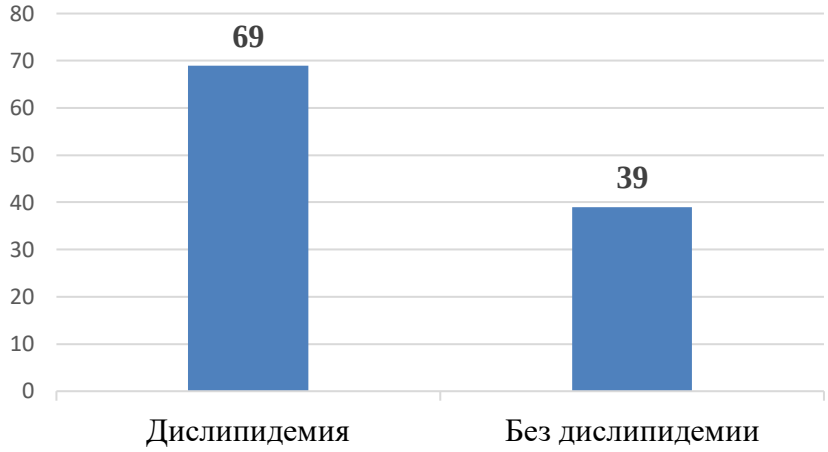

Рисунок 21 – Распределение больных периферическим атеросклерозом в зависимости от наличия дислипидемии

В группе больных атеросклерозом, направленных на хирургическое лечение, статистически значимо (p=0,0001) чаще встречались пациенты с нарушшениями липидного обмена (69 (63,9%)), чем с нормальными показателями холестерина (39 (36,1%)).

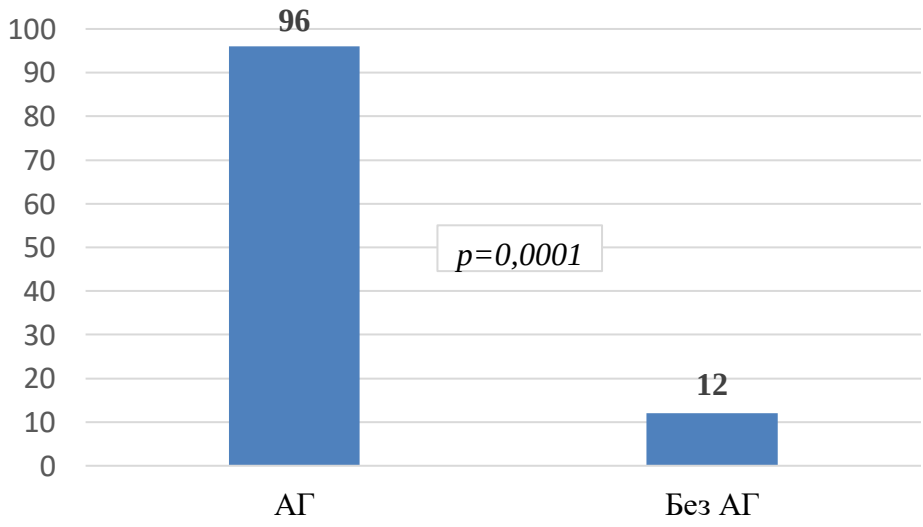

Рисунок 22 – Распределение больных периферическим атеросклерозом в зависимости от наличия артериальной гипертензии

В группе наблюдения статистически значимо (p=0,0001) чаще наблюдались пациенты с наличием артериальной гипертензии (96 (88,9%)).

Распределение больных атеросклерозом в зависимости от индекса массы тела отражено на Рисунке 23.

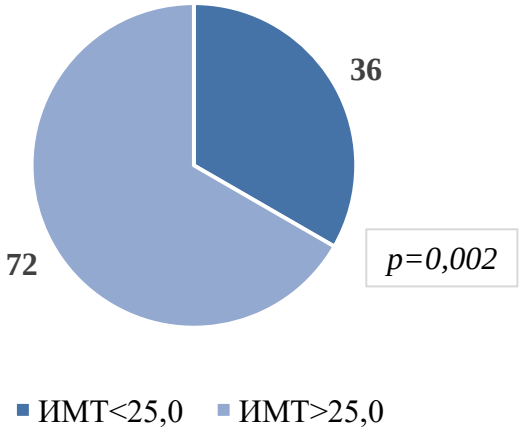

Рисунок 23 – Распределение пациентов в зависимости от индекса массы тела

Исследование распределения больных атеросклерозом в зависимости от индекса массы тела продемонстрировало статистически значимое (p=0,002) превалирование числа пациентов с ИМТ>25,0 кг/м^2 (72 (66,7%)) в сравнении с группой пациентов с ИМТ<25,0 кг/м^2 (36 (33,3%)).

Обращает внимание высокий процент сочетанной патологии в обследованной группе больных. Коморбидные состояния были представлены как различными вариантами комбинаций сердечно-сосудистых заболеваний, так и не сердечно-сосудистой патологии (Рисунок 24).

Статистически значимо (p<0,05) чаще в группе больных атеросклерозом встречались коронарная болезнь сердца (32 (29,6%)), что говорит о вовлеченности в патологический процесс коронарного русла, свидетельствуя о мультифокальном характере заболевания. Больше трети пациентов (38,8%) ранее перенесли острое сердечно-сосудистое событие, из них 16 (14,8%) имели в анамнезе ОИМ, 26 (24,1%) - ОНМК. У 32 (29,6%) пациентов выявлено сочетание трех сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС+АГ+ХСН). Выявлен высокий процент распространенности заболеваний органов пищеварения (27,8%), что необходимо учитывать при назначении сопутствующей медикаментозной терапии.

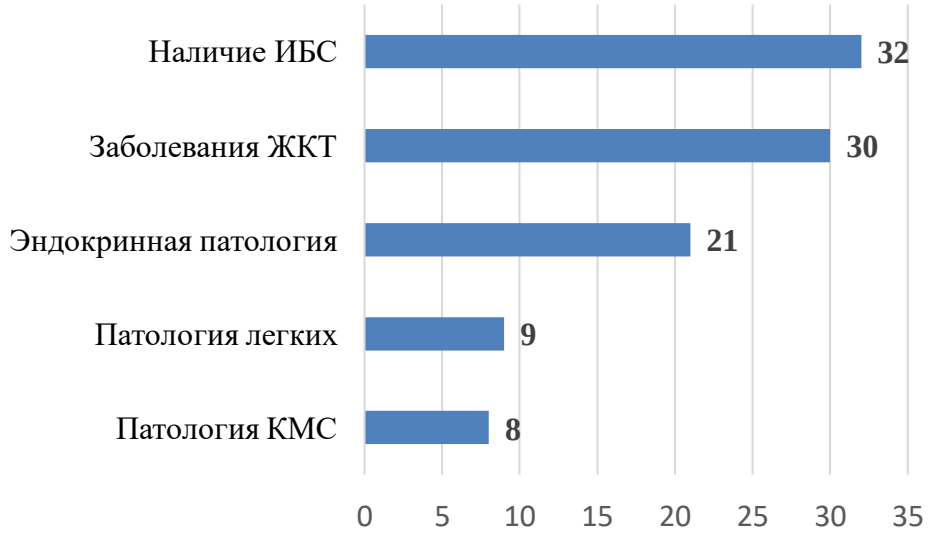

Рисунок 24 – Распределение больных атеросклерозом в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

Высокий процент коморбидности среди пациентов с болезнями системы кровообращения был выявлен при анализе регистров REACH [132], CLARIFY [276, 277], EORP CICD-LT [241]. В регистрах REACH и AGATHA [79], включавших пациентов со стабильными формами атеросклеротических заболеваний, факторами риска развития мультифокального атеросклероза, либо с симптомным поражением артерий было обнаружено, что вовлечение в атеротромботический процесс более одного сосудистого бассейна приводит к значительному росту частоты последующих сердечно-сосудистых катастроф [259].

По данным регистра CLARIFY в странах Восточной Европы крайне высокой оказалась частота диагностики проявлений мультифокального атеросклероза. Так, доля пациентов с поражением прецеребральных артерий на фоне ИБС составила 10,0%, артерий нижних конечностей 13,0%. В популяции пациентов исследования COMPASS у каждого пятого пациента с диагностированной коронарной болезнью сердца имелось атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей или сонных артерий. Коморбидные состояния у пациентов с атеросклерозом являются маркерами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза [18, 129]. Для пациентов хирургического профиля

высокая коморбидность увеличивает хирургический риск и вероятность развития неблагоприятного исхода.

На Рисунках 25,26 представлено распределение больных атеросклерозом в зависимости от оценки качества амбулаторной и стационарной помощи.

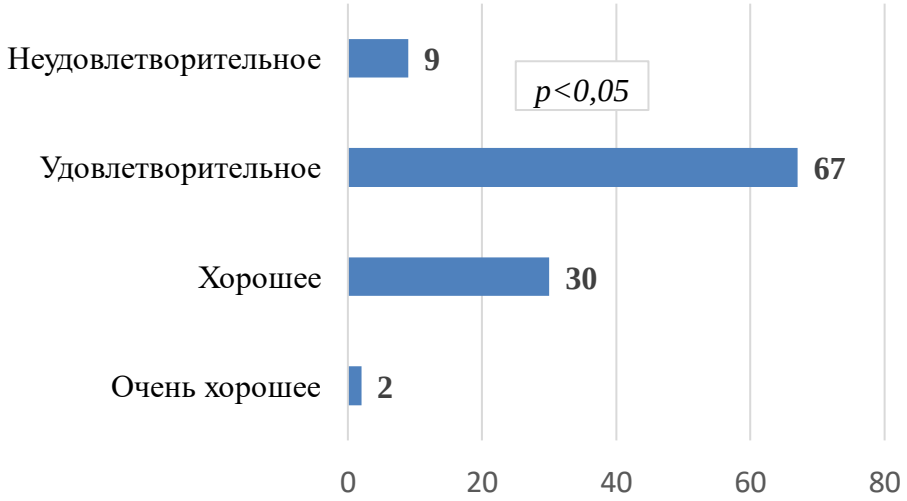

Рисунок 25 – Распределение больных атеросклерозом в зависимости от оценки качества амбулаторной помощи

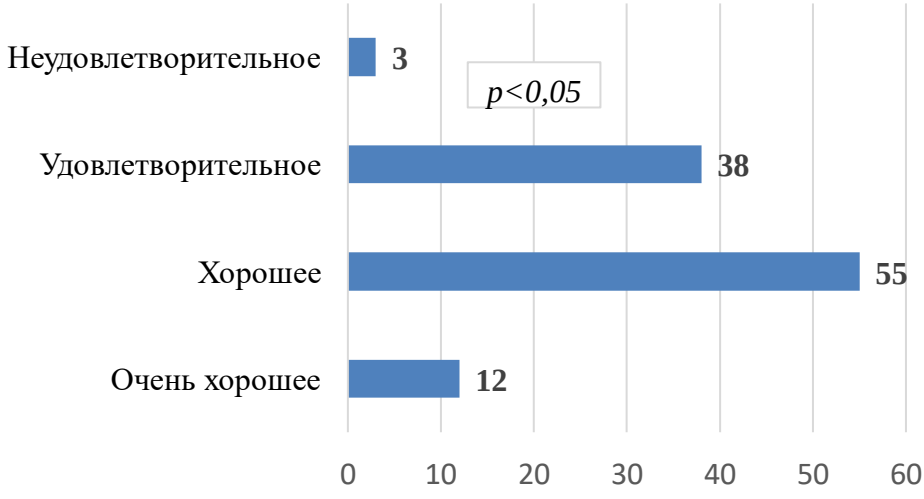

Рисунок 26 – Распределение больных атеросклерозом в зависимости от оценки качества стационарной помощи

Качество амбулаторной помощи больные атеросклерозом, направленные на хирургическое лечение, значительно ($p<0,05$) чаще оценивали, как удовлетворительное - 67 (62,0%). Качество стационарной помощи больными

атеросклерозом чаще оценивалось как хорошее - 55 (51,0%) и удовлетворительное - 38 (35,2%).

Полученные нами обобщенные характеристики пациентов согласуются с данными, полученными в работах других отечественных авторов. В исследовании А.В. Демьянова проводилось изучение социального портрета пациентов с факторами риска инсульта среди населения Оренбургской области [45]. Установлено, что в данной категории преобладают мужчины старшего возраста (более 50 лет), со средним профессиональным или средним образованием, преимущественно рабочие, состоящие в браке, с удовлетворительным материальным положением, имеющие собственное жилье, с наличием вредных привычек, главным образом, в виде табакокурения.

В работе А.В. Зубко, посвященной анализу медико-социальных характеристик пациентов сосудистых отделений Москвы и Московской области, среди обследованной группы больных отмечено преобладание мужчин в возрасте старше 50 лет, при этом превалировала доля пациентов со средним образованием [59]. При анализе факторов риска установлено достоверное влияние табакокурения и употребления алкоголя на частоту окклюзирующих заболеваний артерий нижних конечностей. При этом для каждого проанализированного заболевания отмечено своеобразие структуры факторов риска.

Следует отметить, что все ССЗ, характеризующиеся формированием атеросклеротической бляшки, имеют единую структуру факторов риска. Наибольший вклад в преждевременную смертность вносят артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение, недостаточное потребление фруктов и овощей, избыточная масса тела, избыточное потребление алкоголя и гиподинамия, что отражено в Российских национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике [74]. Распространенность среди пациентов таких факторов риска как нарушение липидного обмена, избыточный вес, табакокурение и наличие артериальной гипертензии нашло подтверждение в нашем исследовании [104].

Таким образом, по результатам проведенного исследования был составлен медико-социальный профиль (социологический портрет) пациента с периферическим атеросклерозом, проживающего на территории Ярославской области, госпитализированного в отделение сосудистой хирургии:

возраст от 45 до 74 лет (в среднем - 58,2±6,5 года);

мужской пол (71,3%);

среднее/среднее специальное образование (77,8%);

пенсионер (70,4%);

технономический тип профессиональной деятельности (59,3%);

удовлетворительные условия труда (69,4%);

отсутствие неблагоприятных производственных факторов (51,0%);

удовлетворительные жилищно-бытовые условия (59,3%);

удовлетворительное материальное обеспечение (67,6%);

удовлетворительная самооценка состояния здоровья (75,0%);

длительность клинических проявлений заболевания от 1 до 5 лет (66,7%);

индекс массы тела >25,0 кг/м^2 (66,7%);

курящий (50,9%);

употребляющий алкоголь 1-2 раза в месяц (59,6%);

имеющий повышенное артериальное давление (88,9%);

оценивший качество амбулаторной помощи как удовлетворительное (62,0%);

оценивший как хорошее качество стационарной помощи (51,0%).

ГЛАВА 5. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

5.1. Медико-социальные предикторы развития осложнений при проведении реваскуляризации у больных периферическим атеросклерозом

Для оценки прогностической значимости показателей медико-социального профиля и их влияния на развитие неблагоприятных событий в послеоперационном периоде, проведен анализ комбинированной конечной точки, представляющей собой совокупность послеоперационных осложнений, в том числе острое нарушение мозгового кровообращения и рестеноз для группы больных атеросклерозом БЦА; тромбоз зоны реконструкции, необходимость выполнения повторной реваскуляризации, лимфорреи из области послеоперационной раны для группы больных атеросклерозом АНК.

В контексте исследования влияния медико-социальных параметров на вероятность развития послеоперационных осложнений был проведен факторный анализ методом главных компонент, который используется для выявления скрытых связей между набором переменных и позволяет объяснить большую часть изменчивости в наборе данных. При анализе в один фактор объединяются сильно коррелирующие между собой переменные, как следствие происходит перераспределение дисперсии между компонентами. Таким образом, факторный анализ позволил определить сочетание признаков, более существенно влияющих на вероятность развития неблагоприятных событий, чем каждый признак, взятый отдельно.

На первом этапе было установлено, что группа больных атеросклерозом структурно неоднородна и существует возможность построения модели с использованием метода «каменистой осыпи», который позволяет выделить пять значимых интегральных факторов (Рисунок 27).

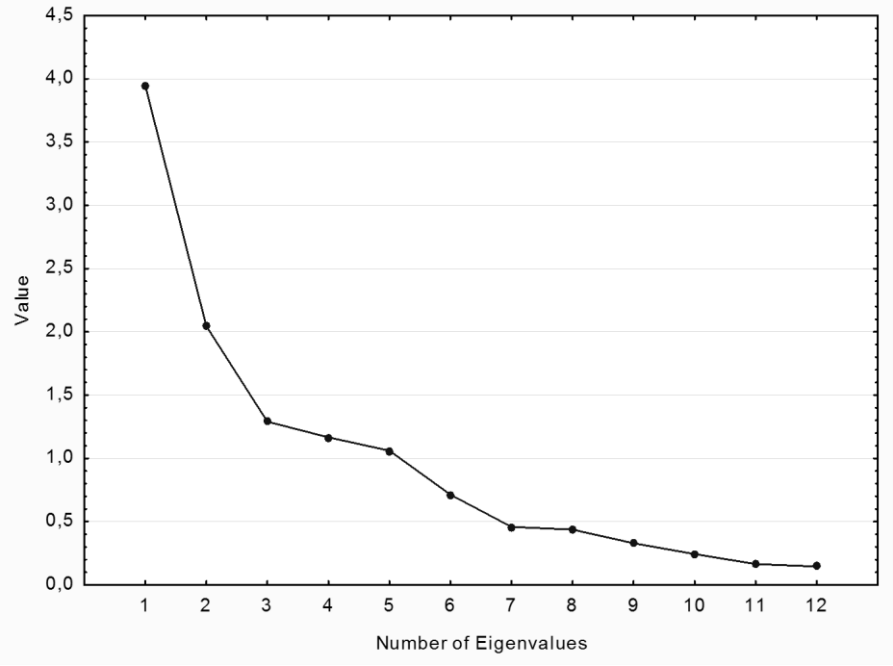

Рисунок 27 – Значимые факторы в группе больных атеросклерозом

Факторные веса значимых переменных в группе больных периферическим атеросклерозом приведены в Таблице 17.

Таблица 17 – Факторные веса значимых переменных у больных периферическим атеросклерозом

	Собственное значение	**% общей выборки**	**Кумулятивное собственное значение**	**Кумулятивное значение (%)**
1	3,9	32,8	3,9	32,8
2	2,0	17,0	5,9	49,9
3	1,3	10,7	7,3	**60,7**
4	1,2	9,7	8,4	**70,4**
5	1,1	8,8	9,5	**79,2**

Доля объясненной дисперсии достаточно высока для факторов 3-5 и находится уровне от 60,7% (фактор 3) до 79,2% (фактор 5). Факторы 1 и 2 объясняют менее 50,0% вариаций зависимой переменной и не являются сильными предикторами для данной модели.

Особенности каждой из групп подчеркивает специфика факторных нагрузок (Таблица 18).

Таблица 18 – Специфика факторных нагрузок в группе больных периферическим атеросклерозом

	Фактор 1	**Фактор 2**	**Фактор 3**	**Фактор 4**	**Фактор 5**
Пол	0,11	-0,32	0,47	0,57	0,41
Возраст	-0,18	-0,74	-0,41	0,09	0,06
ИМТ	0,24	-0,46	0,69	0,14	-0,10
Образование	-0,75	0,04	0,26	0,14	-0,21
Профессия	-0,01	-0,08	-0,53	0,69	-0,04
Условия труда	-0,34	0,79	0,19	0,19	-0,13
Жилищно-бытовые	-0,81	0,13	-0,13	0,33	-0,05
Материальные	-0,87	0,01	0,13	-0,01	-0,16
Самооценка здоровья	-0,57	-0,56	-0,03	-0,33	0,11
Амбулаторная	-0,85	-0,06	0,01	-0,14	0,11
Стационарная	-0,83	-0,09	0,02	-0,03	0,21
Наличие осложнений	0,07	-0,42	0,04	0,07	-0,83
Expl.Var	3,94	2,05	1,29	1,16	1,06
Prp.Totl	0,32	0,17	0,10	0,09	0,08

Вращение при нормализации варимакса (Varimax normalized) приводит к более равномерному наполнению факторов, которое лучше трактуется и более точно отражает взаимосвязь признаков (Таблица 19).

Согласно приведенным данным, наибольший вклад в развитие послеоперационных осложнений (0,93) у больных атеросклерозом, имеющих показания к хирургическому лечению, вносят пол (-0,89); тип профессиональной деятельности (0,87) и индекс массы тела (-0,74) в рамках представленной факторной модели (Таблица 19).

Таблица 19 – Специфика факторных нагрузок при нормализации варимакса в группе больных периферическим атеросклерозом

	Фактор 1	**Фактор 2**	**Фактор 3**	**Фактор 4**	**Фактор 5**
Пол	-0,02	0,06	-0,89	0,17	-0,18
Возраст	0,14	0,79	-0,03	0,31	0,10
ИМТ	-0,11	0,08	-0,74	-0,28	0,35
Образование	0,79	-0,18	-0,08	0,01	0,17
Профессия	-0,02	0,08	-0,01	0,87	0,04
Условия труда	0,35	-0,82	0,14	0,07	-0,10
Жилищно-бытовые	0,80	-0,12	0,09	0,38	-0,04
Материальные	0,88	-0,04	0,07	-0,05	0,11
Самооценка здоровья	0,56	0,63	0,01	-0,25	0,02
Амбулаторная	0,83	0,14	0,12	-0,09	-0,15
Стационарная	0,81	0,17	0,01	-0,01	-0,22
Наличие осложнений	-0,02	0,15	-0,01	0,05	0,93
Expl.Var	3,87	1,85	1,39	1,21	1,17
Prp.Totl	0,32	0,15	0,11	0,10	0,09

Результаты многомерного логистического регрессионного анализа, позволяющего установить характер влияния медико-социальных показателей на развитие осложнений и прогнозировать их возникновение в послеоперационном периоде у больных периферическим атеросклерозом, представлены в Таблице 20.

Таблица 20 – Результаты многомерного логистического регрессионного анализа в группе больных периферическим атеросклерозом

	Сумма квадратов (SS)	**Средний квадрат (MS)**	**F-критерий Фишера**	***p***
Пол	0,29	0,29	1,75	0,19
Возраст	0,27	0,27	1,65	0,21
ИМТ	0,78	0,78	4,73	0,035
Образование	0,06	0,06	0,04	0,83
Профессия	0,05	0,05	0,30	0,58
Условия труда	0,24	0,24	1,35	0,25
Жилищно-бытовые	0,03	0,03	0,14	0,71
Материальные	0,15	0,15	0,87	0,36
Самооценка здоровья	0,01	0,01	0,08	0,78
Амбулаторная	0,04	0,04	0,20	0,65
Стационарная	0,15	0,15	0,83	0,37

По результатам многомерного логистического регрессионного анализа в группе больных атеросклерозом установлено, что наибольшим влиянием на развитие послеоперационных осложнений обладает индекс массы тела (F=4,73; p=0,035), что соотносится с результатами факторного анализа и позволяет использовать данный показатель в качестве предиктора возникновения неблагоприятных событий у больных атеросклерозом, нуждающихся в хирургическом лечении.

5.2. Клинико-лабораторные предикторы развития осложнений при проведении реваскуляризации у больных периферическим атеросклерозом

На первом этапе анализа проведено исследование корреляционных связей и выявлены цитобиохимические показатели, статистически значимо коррелирующие с параметрами индуцированного окисления крови дискретно для групп наблюдения с поражением БЦА и АНК в динамике (Раздел 3.5, Глава 3).

На втором этапе выполнен регрессионный анализ, позволяющий установить характер влияния цитобиохимических показателей на параметры поглощения кислорода крови у больных атеросклерозом с преимущественным поражением различных сосудистых бассейнов.

На третьем этапе определены показатели индуцированного окисления крови, позволяющие прогнозировать развитие неблагоприятных событий у больных периферическим атеросклерозом в периоперационном периоде [103].

Результаты исследования влияния показателей поглощения кислорода на развитие осложнений при проведении реваскуляризации у больных атеросклерозом в общей группе представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Влияние показателей поглощения кислорода на развитие осложнений при проведении реваскуляризации у больных периферическим атеросклерозом

	Распределение случайной величины (b*)	Станд ошибка (b*)	Вероятность распределения (b)	Станд ошибка (b)	Критерий t (41)	*p*
Скорость окисления крови (R_{ox}), ммоль/л·с	-1,76	2,35	-1,68	2,25	-0,75	0,46
Поглощение кислорода крови за 1 мин. (C_1), %	8,32	4,40	26,6	14,08	1,89	0,07
Поглощение кислорода крови на 30 минуте (C_{30}), %	-1,49	1,31	-0,47	0,41	-1,14	0,26
Поглощение кислорода крови на 40 минуте (C_{40}), %	-5,18	2,67	-1,65	0,85	-1,94	0,06
Период полупоглощения кислорода крови ($T_{1/2}$), мин	-0,07	0,57	-0,002	0,01	-0,13	0,90

Регрессионный анализ, в который в качестве зависимой переменной были включены послеоперационные осложнения в виде совокупной конечной точки, а также параметры индуцированного окисления крови в качестве независимых предикторов, не продемонстрировал статистически значимых результатов.

Таблица 22 содержит результаты анализа влияния показателей поглощения кислорода на развитие осложнений при проведении реваскуляризации у больных атеросклерозом с преимущественным поражением БЦА.

Таблица 22 – Влияние показателей поглощения кислорода на развитие осложнений при проведении реваскуляризации у больных атеросклерозом БЦА

	Распределение случайной величины (b*)	Станд ошибка (b*)	Вероятность распределения (b)	Станд ошибка (b)	Критерий t (41)	*p*
Скорость окисления крови (R_{ox}), ммоль/л·с	-6,80	2,64	-5,60	2,17	-2,58	**0,018**
Поглощение кислорода крови за 1 мин. (C_1), %	18,28	7,97	49,77	21,71	2,29	**0,034**
Поглощение кислорода крови на 30 минуте (C_{30}), %	-1,91	2,98	-0,50	0,79	-0,64	0,53
Поглощение кислорода крови на 40 минуте (C_{40}), %	-7,98	4,03	-2,18	1,10	-1,98	0,06
Период полупоглощения кислорода крови ($T_{1/2}$), мин	1,58	1,07	0,04	0,03	1,48	0,15

По результатам регрессионного анализа установлено, что скорость окисления крови (R_{ox}) и поглощение кислорода за 1 минуту (C_1) оказывают статистически значимое ($p<0,05$) влияние на развитие послеоперационных осложнений у больных атеросклерозом с преимущественным поражением БЦА.

По результатам логистического регрессионного анализа не обнаружено предикторной значимости показателей поглощения кислорода в отношении развития осложнений у больных атеросклерозом с преимущественным поражением АНК.

Таблица 23 – Влияние показателей поглощения кислорода на развитие осложнений при проведении реваскуляризации у больных атеросклерозом АНК

	Распределение случайной величины (b*)	Станд ошибка (b*)	Вероятность распределения (b)	Станд ошибка (b)	Критерий t (41)	*p*
Скорость окисления крови (R_{ox}), ммоль/л·с	2,80	4,25	3,04	4,61	0,66	0,52
Поглощение кислорода крови за 1 мин. (C_1), %	3,47	6,68	12,64	24,34	0,52	0,61
Поглощение кислорода крови на 30 минуте (C_{30}), %	-1,84	1,91	-0,65	0,67	-0,96	0,35
Поглощение кислорода крови на 40 минуте (C_{40}), %	-5,51	4,37	-1,98	1,57	-1,26	0,23
Период полупоглощения кислорода крови ($T_{1/2}$), мин	-0,86	1,08	-0,02	0,03	-0,80	0,44

Таким образом, высокие значения параметров индуцированного окисления крови (скорость окисления крови более 2,6 ммоль/л·с и поглощение кислорода за 1 минуту более 0,77%) на дооперационном этапе можно использовать в качестве лабораторных маркеров, позволяющих прогнозировать развитие острого нарушения мозгового кровообращения и рестеноза у больных атеросклерозом с преимущественным поражением БЦА [135].

ГЛАВА 6. ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ

Для изучения организации специализированной медико-санитарной помощи больным атеросклерозом периферических артерий проводился системный анализ взаимодействия пациента и медицинского персонала и регулирующих этот процесс нормативных документов. Основными методологическими приемами, использованными в работе, являлись метод натурного наблюдения и контент-анализ нормативно-правовой документации.

Организационные аспекты специализированной медико-санитарной помощи больным атеросклерозом периферических артерий изучались по следующим документам:

1. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 14 марта 2018 №143н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-сердечно-сосудистый хирург»;
2. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №918н (ред. от 21.02.2020) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (Зарегистрировано в Минюсте России 29.12.2012 №26483);
3. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей 2019 (утверждены Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России, Российским обществом ангиологов и сосудистых хирургов, Российским обществом хирургов, Российским кардиологическим обществом, Российской ассоциацией эндокринологов);
4. Национальные клинические рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий 2013 (утверждены Российским обществом ангиологов и сосудистых хирургов, Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России, Российским научным обществом

рентгенэндоваскулярных хирургов и интервенционных радиологов, Всероссийским научным обществом кардиологов, Ассоциацией флебологов России);

5. Приказ Минздравсоцразвития России от 22.11.2004 №239 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным атеросклерозом»;

6. Приказ Минздравсоцразвития России от 21.07.2006 №552 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с закупоркой и стенозом прецеребральных артерий, не приводящих к инфаркту мозга»;

7. Приказ от 26 мая 2006 года №401 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным атеросклерозом, другими болезнями периферических сосудов, эмболиями и тромбозами артерий, другими поражениями артерий и артериол, поражением артерий, артериол и капилляров при болезнях, классифицированных в других рубриках»;

8. Приказ ДЗиФ ЯО от 22.06.2023 №649 «О порядке маршрутизации взрослого населения с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Ярославской области».

При анализе имеющейся нормативно-правовой базы установлено:

1. Приказ Минздравсоцразвития России «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным атеросклерозом» датирован 2004 годом.

2. Стандарт оказания медицинской помощи больным атеросклерозом, другими болезнями периферических сосудов, эмболиями и тромбозами артерий, другими поражениями артерий и артериол, поражением артерий, артериол и капилляров при болезнях, классифицированных в других рубриках» *признан утратившим силу* на основании приказа Минздрава России от 29 июня 2016 года №432. Аналогичных документов, регулирующих стандарты оказания медицинской помощи больным с периферическим атеросклерозом, в настоящее время не зарегистрировано.

3. Национальные клинические рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий, принятые в 2013 г., не пересматривались.

4. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей приняты в 2019 г., не актуализированы. При этом действующими нормативно-правовыми документами предусматривается регулярное обновление национальных клинических рекомендаций не реже 1 раза в 3 года.

5. В соответствии с Приказом Минздрава России от 15.11.2012 №918н (ред. от 21.02.2020) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями» отделения сосудистой хирургии отсутствуют (не прописаны) как структурные подразделения медицинских организаций.

6. Согласно приказу ДЗиФ ЯО от 22.06.2023 №649 «О порядке маршрутизации взрослого населения с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Ярославской области» утвержден регламент маршрутизации пациентов со стенотическим поражением экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий. Однако данный документ не регламентирует порядок оказания медицинской помощи больным с облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей.

На момент проведения исследования прием врача-сердечно-сосудистого хирурга на клинической базе осуществлялся в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. №918н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (с изменениями и дополнениями).

Изучение существующих подходов к оказанию хирургической помощи больным атеросклерозом периферических артерий в ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (г. Ярославль) показало, что организация приема и направления больных атеросклерозом на хирургическое лечение имеет следующие особенности.

При первичном обращении пациента к врачу поликлиники проводится общеклиническое обследование и установление предварительного клинического диагноза, основанного на наличии характерных жалоб, данных анамнеза и

объективного осмотра. На следующем этапе пациент направляется скрининговое инструментальное обследование (ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов) [30].

С учетом того, что специфичных для атеросклероза БЦА симптомов не существует, а объективный осмотр не позволяет верифицировать диагноз, для пациентов с атеросклерозом БЦА характерно выявление заболевания врачами терапевтического профиля (кардиологами, неврологами, эндокринологами, врачами общей практики (семейной медицины)) при проведении ультразвукового исследования в рамках стандартов оказания медицинской помощи по профильной патологии. Выполнение дуплексного сканирования экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий предусматривают стандарты специализированной медицинской помощи при стабильной ишемической болезни сердца (Приказ МЗ РФ №410н от 28 апреля 2021), артериальной гипертензии (Приказ МЗ РФ №1193н от 02 ноября 2020) инсулиннезависимом сахарном диабете (Приказ МЗ РФ №858н от 09 ноября 2012), транзиторной ишемической атаке (Приказ МЗ РФ №1693н от 29 декабря 2012) и инфаркте мозга (Приказ МЗ РФ №1740н от 29 декабря 2012).

Показаниями для проведения консультации врача-сердечно-сосудистого хирурга являются признаки гемодинамически значимого (более 50,0%) атеросклеротического поражения периферических артерий по данным УЗДС, наряду с наличием значимых клинических проявлений заболевания (наличие общемозговой симптоматики, стойкой или преходящей очаговой неврологической симптоматики для пациентов с атеросклерозом БЦА; перемежающей хромоты с дистанцией безболевой ходьбы менее 500 м, трофических изменений кожного покрова, снижения ЛПИ менее 0,9 для пациентов с ХОЗАНК). Запись на консультативный прием проводится через региональную систему ЕГИСЗ Ярославской области (введена в эксплуатацию согласно постановлению Правительства Ярославской области от 30.05.2022 №413-п).

Для принятия обоснованного решения о необходимости реваскуляризации дополнительно могут быть использованы КТ ангиография, магнитно-резонансная

ангиография или ангиография с контрастным усилением. Направление пациентов в медицинские организации для проведения КТ- и МРТ-исследований осуществляется в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Ярославской области от 11.07.2023 №712 «О порядке направления на отдельные диагностические исследования при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях в рамках базовой программы ОМС».

Для пациентов с атеросклерозом БЦА согласно действующим национальным клиническим рекомендациям установлены четкие показания к проведению каротидной реконструкции. Хирургическое лечение показано симптомным пациентам (перенесшим ТИА или ишемический инсульт в бассейне стенозированной сонной артерии в течение последних 6 месяцев) со стенозами более 60,0%, пациентам со стенозом ВСА от 50,0% до 60,0% с учетом морфологической нестабильности атеросклеротической бляшки и бессимптомным пациентам со стенозами сонных артерий от 70,0% до 99,0%.

У пациентов с атеросклерозом АНК показанием к хирургическому лечению является наличие хронической ишемии нижних конечностей IIб стадии и выше по классификации Покровского. Однако при отборе пациентов для реваскуляризации учитываются такие факторы, как тяжесть функциональных нарушений, неэффективность консервативной терапии, анатомия сосудистого русла, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии. При этом сопутствующий диагноз устанавливается на основании сообщенных пациентом данных, результатов клинико-инструментального комплекса и заключений специалистов.

В рамках предоперационной подготовки проводятся общеклинические лабораторные исследования (анализы крови и мочи клинические, анализ крови биохимический, коагулограмма), инструментальные исследования (ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, ФГДС), осмотр терапевта для определения противопоказаний к хирургическому лечению. Консультации врачей-специалистов проводится с учетом наличия сопутствующей патологии.

Таким образом, порядок выявления и клинического обследования пациентов с периферическим атеросклерозом для определения показаний к хирургическому лечению может быть представлен в виде схемы (Рисунок 28).

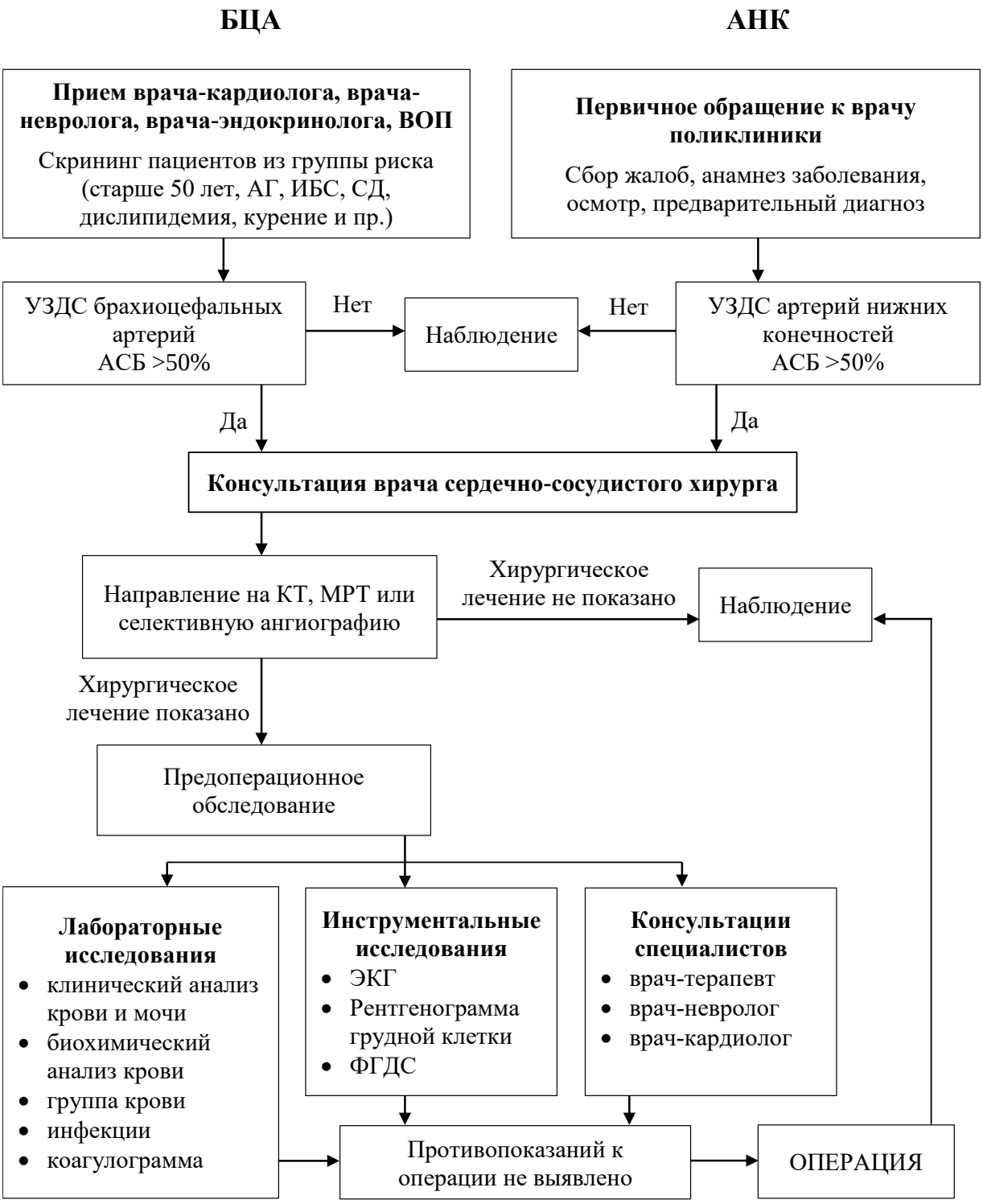

Рисунок 28 – Алгоритм оказания медицинской помощи при периферическом атеросклерозе

Изучение прогностического значения медико-социальных факторов, проведенное на предыдущих этапах настоящего исследования, позволило установить, что увеличение индекса массы тела более 25,0 кг/м^2 повышает риск возникновения послеоперационных осложнений у пациентов с периферическим атеросклерозом. Согласно полученным данным избыточную массу тела (ИМТ 25,0-30,0 кг/м^2) имели 53 (49,1%) пациента, включенных в исследование. Ожирение (ИМТ более 30,0 кг/м^2) выявлено у 19 (17,6%) пациентов. При этом повышение ИМТ более 25,0 кг/м^2 отмечено у 24 (50,0%) пациентов с атеросклерозом АНК и 48 (80,0%) пациентов с атеросклерозом БЦА (Рисунок 29).

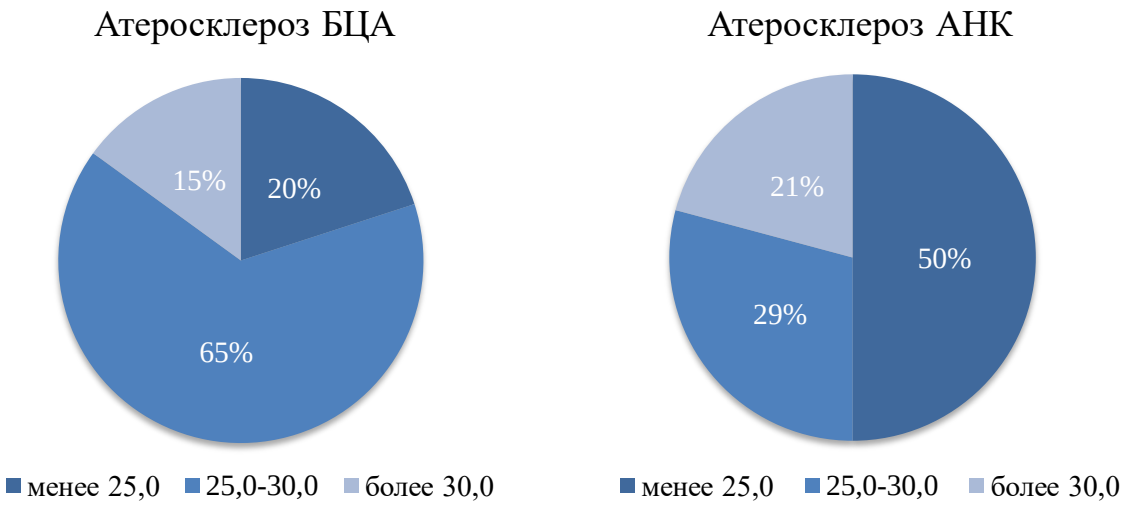

Рисунок 29 – Распределение пациентов с периферическим атеросклерозом в зависимости от ИМТ (кг/м^2)

Таким образом, только треть обследованных больных атеросклерозом периферических артерий имела нормальный индекс массы тела. Доля пациентов группы риска развития послеоперационных осложнений при проведении сосудистой реконструкции суммарно составила 66,7% (72 пациента).

Полученные данные о высокой распространенности избыточной массы тела и ожирения среди обследованного контингента согласуются с данными общероссийских скринингов и региональных исследований. При изучении эпидемиологии ожирения в Российской Федерации по данным крупного эпидемиологического проекта ЭССЕ-РФ, изучающего распространенность

сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их возникновения, установлено, что распространенность заболевания остается высокой и продолжает увеличиваться, достигая к 2017 году 27,9% среди мужчин и 31,8% среди женщин [4].

В 2020 г. были опубликованы результаты обсервационного исследования распространенности ожирения среди населения Ярославской области. Среди 13948 участников исследования в возрасте от 20 до 79 лет, прошедших антропометрическое исследование, только треть респондентов (31,6%) имели нормальную массу тела, в то время как распространенность избыточной массы тела составила 34,2%, а ожирения 31,6% [176].

В соответствии с Национальными клиническими рекомендациями «Ожирение» (2022) целями лечения ожирения являются снижение массы тела до такого уровня, при котором достигается максимально возможное уменьшение риска для здоровья и улучшение течения заболеваний. Рекомендуется снижение массы тела на 5,0-10,0% за 3–6 месяцев терапии и удержание результата в течение года, что позволяет уменьшить риски для здоровья, а также улучшить течение заболеваний, ассоциированных с ожирением [77].

Первым этапом медицинской помощи пациентам и основой лечения ожирения является немедикаментозная терапия, направленная на изменение образа жизни посредством коррекции питания и увеличения физической активности.

Согласно приказа Министерства здравоохранения РФ от 29 октября 2020 г. № 1177н «Об утверждении порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях» установлены правила осуществления профилактики неинфекционных заболеваний, предусматривающие выявление и коррекцию основных факторов риска и мероприятия по формированию здорового образа жизни. Данный порядок регламентирует работу отделений (кабинетов) медицинской профилактики,

центров здоровья и центров общественного здоровья и медицинской профилактики субъектов Российской Федерации.

Одним из направлений работы центров здоровья является индивидуальное консультирование и углубленное профилактическое консультирование граждан по вопросам здорового образа жизни, включая рекомендации по рациональному питанию с оценкой фактического питания, обследованием состава тканей и основного обмена, консультации по двигательной активности, занятиям физической культурой и спортом, оказание медицинской помощи по оптимизации массы тела и коррекции нарушений питания.

На территории Ярославской области с 2010 г. в рамках Федеральной программы по формированию здорового образа жизни открыт Центр здоровья, оказывающий медицинскую помощь взрослому населению региона. Центр здоровья проводит комплексное обследование граждан, включая скрининг-оценку уровня психофизиологического и соматического здоровья, функциональных и адаптивных резервов организма с измерением веса и роста на аппаратно-программном комплексе «Здоровье-экспресс». По результатам обследования проводится консультация врача центра с оценкой степени риска различных заболеваний, рекомендациями по здоровому образу жизни, в том числе рациональному питанию, двигательной активности, занятиям спортом.

Приказом Министерства здравоохранения РФ от 25 мая 2022 г. № 352н утвержден Стандарт медицинской помощи взрослым при ожирении, согласно которому оказание первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи больным с ожирением проводит врач-эндокринолог.

В консультативной поликлинике ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» ведется ежедневный прием врача-эндокринолога, оказывающего консультативную помощь больным ожирением. Наряду с лабораторными и инструментальными исследованиями для углубленной диагностики заболевания, включающими определение гормонального статуса, микронутриентной недостаточности, выявления ассоциированных заболеваний, эндокринолог определяет показания для применения лекарственных препаратов и

хирургических методов лечения ожирения на базе хирургического отделения ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница».

Консультирование по вопросам коррекции рациона и режима питания, расширения объема физических нагрузок, фармакологической поддержки способствует последовательному и безопасному снижению веса, своевременной психологической коррекции, повышению и поддержанию мотивации пациента.

Согласно профессиональному стандарту, врач-сердечно-сосудистый хирург проводит обследование пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, требующих хирургического лечения, включая направление пациентов на инструментальное и лабораторное обследование, а также направляет на консультацию к врачам-специалистам в соответствии с действующими порядками оказания медицинской помощи.

При обнаружении у пациентов заболеваний или патологических состояний других органов и систем, способных вызвать тяжелые осложнения при проведении хирургического лечения, врач-сердечно-сосудистый хирург разрабатывает лечебную тактику с целью их предотвращения.

В целях совершенствования организации оказания специализированной медико-санитарной помощи больным атеросклерозом периферических артерий и улучшения прогноза при проведении их хирургического лечения на этапе предоперационной подготовки пациентам с избыточной массой тела предлагаются следующие мероприятия:

1. Избыточная масса тела (ИМТ 25,0-30,0 кг/м^2) является основанием для направления пациента на консультацию специалиста Центра здоровья для коррекции поведенческих факторов (питания и физической активности).
2. Наличие ожирения (ИМТ более 30,0 кг/м^2) предполагает направление пациента на консультацию эндокринолога для назначения лечебного питания (диета с пониженной калорийностью) и установления показаний к приему лекарственных препаратов для лечения ожирения.

Исходя из вышеизложенного, предлагается алгоритм действий врача-сердечно-сосудистого хирурга на амбулаторном приеме при направлении пациента на хирургическое лечение (Рисунок 30).

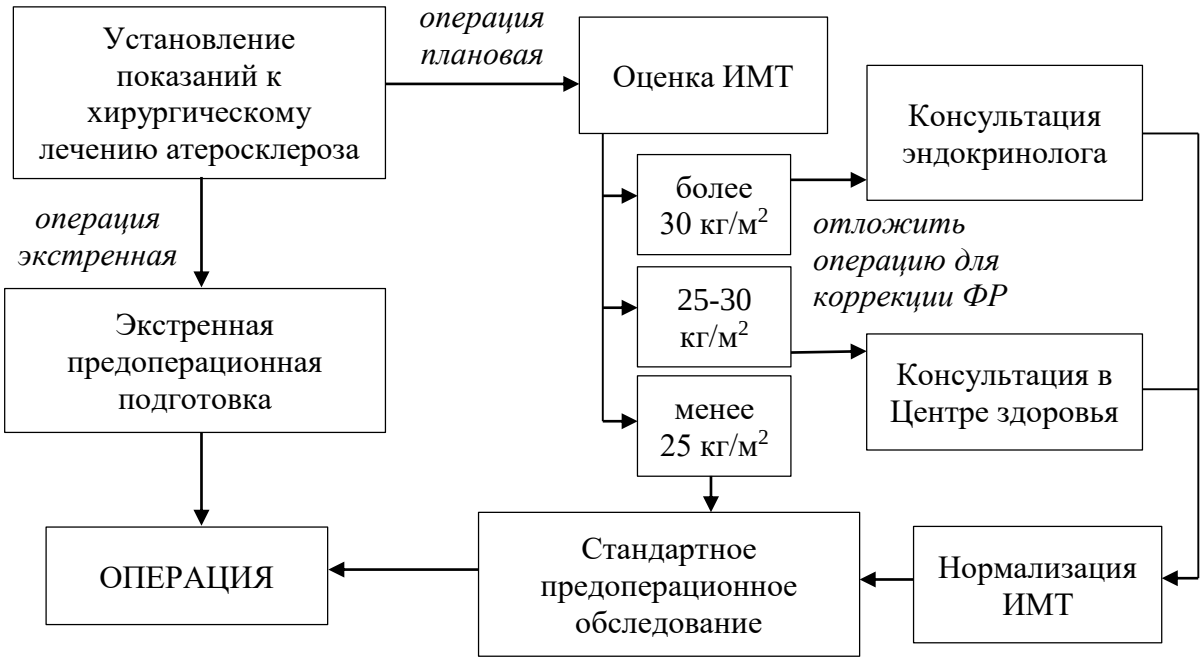

Рисунок 30 – Алгоритм действий врача-сердечно-сосудистого хирурга при планировании хирургического лечения атеросклероза

При этом важно отметить, что нормализация массы тела не должна значительно увеличивать сроки предоперационной подготовки и может проводиться параллельно со стандартным предоперационным обследованием у пациентов без факторов риска ухудшения основного заболевания. При этом снижение веса должно быть безопасным. Голодание не рекомендуется в связи с отсутствием данных о его эффективности и безопасности в лечении ожирения в долгосрочном прогнозе. В связи с вышеизложенным, гипотетически, снижение массы тела, достигнутое за ограниченное время предоперационной подготовки, позволит уменьшить риск хирургического вмешательства, что требует проведения дополнительных исследований для верификации.

Таким образом, при изучении системы оказания медицинской помощи больным атеросклерозом на территории Ярославской области выявлены

проблемы на организационном уровне в виде отсутствия или устаревания регламентирующих документов, отсутствия в Порядках оказания помощи сосудистого отделения в качестве структурного подразделения.

В связи с выявлением негативного влияния повышенного ИМТ на развитие операционных осложнений при проведении плановой сосудистой реконструкции, рекомендовано оптимизировать схему маршрутизации пациентов на этапе предоперационной подготовки и включить дополнительную консультацию специалиста центра здоровья или эндокринолога с целью коррекции модифицируемых факторов риска.

Следует отметить, что кроме прогностического значения при хирургическом лечении периферического атеросклероза, ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения являются самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа [191].

Борьба с факторами риска неинфекционных болезней, в том числе реализация мер, направленных на борьбу с ожирением, является одной из приоритетных задач развития здравоохранения РФ. Основными направлениями работы в этой области являются формирование здоровой среды (в том числе развитие индивидуализированных программ здорового питания), совершенствование деятельности медицинских организаций, осуществляющих профилактику и раннее выявление неинфекционных заболеваний, формирование новой модели работы с населением в центрах здоровья, с акцентом на выявление предрисков и факторов риска и их модификацию.

Таким образом, предлагаемые мероприятия, направленные на коррекцию избыточной массы тела, позволят не только оптимизировать отбор пациентов с периферическим атеросклерозом для хирургического лечения и улучшить их послеоперационный прогноз, но будут способствовать развитию системы профилактики неинфекционных заболеваний населения Ярославской области.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно современным представлениям патогенез, клинические проявления и исход атеросклероза во многом зависят от нарушений метаболизма, возникающих в результате ишемии различных органов и тканей, включая нарушение обмена липидов, системы гемостаза, накопление активных форм кислорода [234, 254]. Основным механизмом атерогенеза и атеротромбоза является оксидативный стресс, инициируемый активацией неспецифического иммунитета, что вызывает воспалительный процесс в стенках сосудов, и, как результат, прогрессирующую эндотелиальную дисфункцию, которая манифестирует развитием ишемии и/или тромбообразованием [10, 32].

Известно, что развитие атеросклеротических повреждений стенки сосудов происходит на фоне окислительного стресса, для которого характерны резкое увеличение синтеза высокореактивных прококсидантов и накопление продуктов свободнорадикального окисления в клетках и тканях [221, 282]. До настоящего времени недостаточно хорошо изучена роль окислительного стресса при атерогенном стенозе брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей, а также влияние хирургического лечения на редокс-гомеостаз [195].

На современном этапе известно, что реакции образования и утилизации АФК постоянно протекают в организме в нормальных физиологических условиях. Окислительный стресс является следствием чрезмерной генерации АФК, либо недостаточной их инактивации. Результатом сопряженного функционирования систем генерации АФК и антиокислительной защиты, а также мембранных систем транспорта окислителей и восстановителей является достижение окислительно-восстановительного баланса или редокс-состояния [192].

В условиях окислительного стресса концентрация АФК повышается и поддерживается на высоком уровне за счет усиления активности систем генерации АФК или недостаточной активности АОС. Окислительный стресс наблюдается в начальных стадиях и сохраняется в течение всего периода протекания многих заболеваний, в том числе атеросклероза.

В нашем исследовании для оценки редокс-гомеостаза проанализирована способность крови к поглощению кислородных радикалов. При этом при исследовании процессов окисления нельзя пренебречь вкладом ни одной из липопротеиновых фракций, а также влиянием факторов плазмы крови, к которым относятся ферменты, водо- и жирорастворимые антиоксиданты. Окисление всей плазмы позволяет в большей мере учитывать роль всех перечисленных факторов и приблизиться к условиям in vivo [192, 195].

Для получения временных характеристик индуцированного окисления плазмы крови нами использован гидрофильный индуктор радикалов ААРН, который при температуре $37,0^0$С спонтанно распадается с формированием углеродцентрированных радикалов. Последние при взаимодействии с кислородом образуют пероксильные радикалы. В данном случае окисление пробы ингибируется восстановителями, присутствующими в плазме. В присутствии инициатора радикальных частиц поглощение кислорода в биопробе происходит с постоянной скоростью, значительно превышающей скорость инициирования радикалов, что подтверждает радикально-цепной механизм окисления. Кроме того, под воздействием индуктора также происходит окисление липидной фракции плазмы, что позволяет мониторировать перекисное окисление липидов [192, 195].

Параметры индуцированного окисления крови у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий

Полученные нами данные указывают на статистически значимое увеличение скорости окисления крови на 15,8% ($p<0,001$), поглощения кислорода за 1 минуту на 15,8% ($p<0,001$), поглощения кислорода на 30 минуте на 15,5% ($p=0,0007$) и на 40 минуте на 14,0% ($p=0,003$) у пациентов с атеросклерозом БЦА при поступлении в стационар в сравнении с контрольной группой. Время полупоглощения кислорода было выше на 15,8% в группе контроля ($p<0,001$).

Высокая интенсивность окислительных процессов головного мозга связана с его высокой метаболической активностью. При этом мозг потребляет до 25,0%

поступающего в организм кислорода, что делает его особенно уязвимым для окислительного стресса [14]. Высокое содержание в мозговой ткани липидов, ненасыщенные связи которых являются субстратом для перекисного окисления, является дополнительным провоцирующим фактором окислительного стресса. Повышению вероятности окислительного повреждения также способствует высокое содержание в мозговой ткани аскорбата, участвующего в качестве прооксиданта в неферментативных процессах ПОЛ, наряду с низкой активностью ферментативных антиоксидантных систем (глутатионпероксидазы, каталазы) [5].

При оценке редокс-состояния пациентов с атеросклерозом БЦА в зависимости от степени сосудисто-мозговой недостаточности у пациентов группы наблюдения с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью I-II степени не выявлено статистически значимых различий показателей окисления в сравнении с группой контроля. В группе пациентов с недостаточностью мозгового кровообращения III-IV степени продемонстрировано статистически значимое отличие всех исследуемых показателей в сравнении с группой контроля. Отмечено увеличение скорости окисления крови на 21,1% ($p=0,0002$), повышение поглощения кислорода за 1 минуту на 21,1% ($p=0,0002$), на 30 минуте на 20,7% ($p=0,0002$) и на 40 минуте на 17,5% ($p=0,0008$) и снижение времени полупоглощения кислорода на 21,1% ($p=0,0002$).

Церебральный атеросклероз до определенной стадии своего развития протекает бессимптомно и становится клинически значимым по мере прогрессирования атеросклеротической ангиопатии и снижения мозгового кровотока. Недостаточное поступление макроэргических фосфатов приводит к снижению активности Na^+/K^+ насоса, играющего ключевую роль в регуляции трансмембранного потенциала клетки. В результате происходит деполяризация клеточных мембран и нарушение их проницаемости. Для поддержания энергосинтеза происходит изменение кислородного метаболизма, заключающееся в переходе на анаэробный гликолиз, который обеспечивает сохранение синтеза АТФ, но приводит к накоплению молочной кислоты и лактоацидозу. Ацидоз способствует высвобождению ионов металлов, которые становятся

катализаторами свободно-радикальных реакций [69, 166]. В условиях персистирующей ишемии мозга при невозможности нейтрализовать избыток АФК происходит активация каскада реакций, вызывающих хаотическую (некроз) или запрограммированную (апоптоз) гибель клеток.

У пациентов с хронической сосудисто-мозговой недостаточностью изменения свободно-радикальных процессов проходят ряд последовательных стадий. На начальной стадии нарушение кровотока и гипоксия приводят к интенсификации свободно-радикальных реакций и мобилизации антиоксидантной системы. С нарастанием гипоксии мозга происходит увеличение генерации АФК и истощение эндогенных антиоксидантных ресурсов, обусловливая развитие дестабилизации клеточных мембран, окислительного повреждения ДНК и апоптоза нейронов [84, 155].

Таким образом, нарушение редокс-гомеостаза является ключевым патогенетическим механизмом развития и прогрессирования цереброваскулярных заболеваний от асимптомного течения через стадию выраженных клинических проявлений до сосудистых катастроф.

В подтверждении изложенного в нашем исследовании при проведении сравнительного анализа показателей поглощения кислорода у пациентов группы наблюдения с нарастанием степени недостаточности мозгового кровообращения отмечалось повышение скорости поглощения кислорода крови за 1 минуту на 16,9% ($p=0,04$), повышение поглощения кислорода крови на 40 минуте на 14,5% ($p=0,041$) и уменьшение периода полупоглощения кислорода на 15,9% ($p=0,04$).

«Золотым стандартом» реваскуляризации головного мозга остается каротидная эндартерэктомия [44, 170]. Процессы ишемии-реперфузии, сопровождающие хирургическую реваскуляризацию, напрямую связаны с наработкой высокореактивных прооксидантов. Достоверное увеличение реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты, каталазы и глутатионовой пероксидазы по сравнению с предоперационными значениями наблюдается через 5 минут после удаления каротидного зажима [57]. На этапе пережатия сонных артерий наблюдается нарастание содержания в артериальной крови лактата, что

свидетельствует о гипоксии ткани мозга и развитии метаболического и лактат-ацидоза. Однако дальнейшее нарастание содержание лактата происходит после пуска кровотока и вымывания накопившегося лактата из ишемизированной мозговой ткани [75].

Интраоперационный нейромониторинг и церебральная протекция позволяют минимизировать нейрональную гипоксию и снизить количество реперфузионных осложнений [126]. Следует отметить, что интенсификация редокс-процессов в раннем послеоперационном периоде после выполнения реваскуляризирующих операций на брахиоцефальных сосудах, может быть нивелирована увеличением объемной скорости мозгового кровотока, что способствует ликвидации энергетического дефицита, ингибированию окислительного стресса и усилению антиоксидантной защиты клеток головного мозга [85, 138, 186].

По сравнению с контрольной группой в группе наблюдения выявлено увеличение скорости окисления крови на 15,8% (p=0,01), скорости поглощения кислорода за 1 минуту на 14,0% (p=0,01), скорости окисления на 30 минуте на 12,1% (p=0,009) и на 40 минуте на 10,5% (p=0,01). Время полупоглощения кислорода в группе контроля было выше на 14,2% (p=0,01). Однако результаты исследования не продемонстрировали статистически значимых различий показателей индуцированного окисления крови у пациентов с атеросклерозом БЦА в предоперационном и раннем послеоперационном периодах. Таким образом, по нашим данным проведение каротидной реваскуляризации не приводит к аугментации окислительного стресса в раннем послеоперационном периоде.

Анализ показателей индуцированного окисления крови у пациентов с атеросклерозом БЦА через 6 месяцев после операции выявил повышение скорости окисления крови на 15,8% (p=0,003), поглощения кислорода за 1 минуту на 17,5% (p=0,002), скорости окисления на 30 минуте на 19,0% (p=0,002) и на 40 минуте на 12,3% (p=0,009) по сравнению с группой контроля. Время

полупоглощения кислорода в группе контроля было выше на 17,7% (p=0,003), чем у больных атеросклерозом БЦА.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что, несмотря на эффективное хирургическое лечение, в отдаленном послеоперационном периоде редокс-состояние больных атеросклерозом БЦА не нормализуется. В данном контексте очевидна пролонгация оксидативного стресса после выполнения реваскуляризирующих операций на сосудах экстракраниального бассейна на фоне дисметаболических нарушений, сопутствующих атеросклерозу.

Параметры индуцированного окисления крови у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей

Стенозирование и последующая облитерация артерий является важнейшим патологическим процессом, обусловливающим развитие хронической гипоксии тканей при атеросклеротическом процессе в артериях нижних конечностей (АНК). В исследовании О.А. Алуханян и соавт. установлено, что выраженность отклонения показателей антиоксидантной системы зависит от степени выраженности гипоксии тканей, обусловленной стадией хронической артериальной недостаточности [3].

Согласно данным, полученным в результате исследования, у пациентов с облитерирующим атеросклерозом АНК с хронической ишемией 2б степени по классификации Покровского отмечено увеличение скорости окисления крови на 10,5% (p=0,04), повышение поглощения кислорода за 1 минуту на 12,3% (p=0,04), на 30 минуте на 15,5% (p=0,01), и снижение времени полупоглощения кислорода на 12,4% (p=0,04) в сравнении с группой контроля. В то же время в группе пациентов с критической ишемией нижних конечностей, соответствующей хронической ишемии 3-4 степени по классификации Покровского, статистически значимых отличий исследуемых показателей от группы контроля выявлено не было.

Подобные результаты получены в работе Н.Н. Иоскевича [65]. По данным проведенного им исследования, прогрессирование ишемических расстройств в

нижних конечностях сопровождалось пропорциональной активацией свободно-радикальных процессов. Вместе с тем у лиц с гангреной нижних конечностей содержание первичных и вторичных продуктов реакций ПОЛ в крови оказалось более низким. На основании полученных данных автор делает вывод о прямой зависимости активации пероксидации липидов от стадии хронической недостаточности артериального кровообращения и исчезновении этой зависимости при возникновении у пациента трофических расстройств.

Результаты исследования свидетельствуют о значительном повышении интенсивности кислородзависимых реакций у пациентов с атеросклерозом АНК в раннем периоде после проведения сосудистой реконструкции. В группе наблюдения обнаружено увеличение скорости окисления на 26,3% ($p<0,001$), скорости поглощения кислорода за 1 минуту на 22,8% ($p<0,001$), скорости поглощения кислорода на 30 минуте на 20,7% ($p=0,0009$) и на 40 минуте на 21,1% ($p=0,001$) в сравнении с группой контроля. Время полупоглощения кислорода в группе контроля было на 22,8% ($p<0,001$) выше, чем в группе пациентов с атеросклерозом АНК.

Полученные данные отражают развитие реперфузионно-реоксигенационного синдрома (РРС) в ранние сроки после выполнения хирургической реваскуляризации инфраингвинальных артерий. При восстановлении кровообращения в длительно ишемизированной конечности происходит активация сложных биохимических и морфофункциональных процессов, которые приводят к парадоксальному ухудшению перфузии тканей [86, 220]. Причиной возникновения РРС после реваскуляризации является возникновение несоответствия между количеством кислорода в артериальной крови и возможностями реоксигенированных тканей к его переработке в реакциях физиологического метаболизма [56]. Интенсивное поглощение кислорода клетками длительно ишемизированных тканей приводит к образованию большого количества свободных радикалов и продуктов окисления, с которым не способна справиться антиоксидантная система. В результате комплекс патобиохимических реакций приводит к свободно-радикальному некробиозу клеток.

Синтез цитотоксичных оксидантов при ишемии-реперфузии скелетных мышц происходит в результате функционирования ферментных систем полиморфноядерных нейтрофилов, таких как НАДФН-оксидазная система и миелопероксидаза. Источником продуктов ПОЛ является тканевая ксантиноксидаза, локализованная в эндотелиальных клетках капилляров. Повышение адгезивной способности нейтрофилов и разрушение эндотелиальных клеток при увеличении продолжительности ишемического периода приводят к усилению ксантиноксидазной активности [116]. Патогенетическая роль оксида азота (NO) в развитии РРС связана с его способностью к трансформации в пероксинитрит или гидроксильный радикал при взаимодействии с активными метаболитами кислорода.

Таким образом, восстановление перфузии тканей после успешно выполненной хирургической реконструкции сопровождается сдвигом редокс-гомеостаза в сторону интенсификации свободно-радикальных процессов. При этом свободные радикалы выступают в качестве медиаторов реперфузионно-ассоциированных повреждений.

Установлено, что пик интенсивности патобиохимических реакций при РРС приходится на ранний послеоперационный период. По данным Н.Н. Иоскевича содержание продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов и оснований Шиффа) в венозной крови достигало максимальных значений на 6-е сутки после операции. Затем их уровень снижался, однако оставался выше предоперационных значений к моменту выписки на амбулаторное лечение. В отдаленные сроки после успешной артериальной реконструкции концентрация антиоксидантов в крови практически не отличается от показателей у здоровых лиц, что может свидетельствовать о стабилизации редокс-состояния организма пациента [65, 66].

При измерении интенсивности индуцированного окисления крови у пациентов с атеросклерозом АНК в раннем послеоперационном периоде было обнаружено повышение скорости поглощения кислорода на 40 минуте на 15,0% ($p=0,02$) и снижение времени полупоглощения кислорода на 16,5% ($p=0,04$) в сравнении с дооперационными значениями. На основании полученных данных

можно сделать вывод о неспособности антиоксидантной системы эффективно лимитировать свободно-радикальные процессы, ассоциированные с восстановлением артериального кровообращения, у пациентов с поражением инфраингвинальных артерий.

Через 6 месяцев после выполнения артериальной реконструкции отмечено снижение скорости окисления на 20,0%, уменьшение поглощения кислорода за 1 минуту на 16,7%, поглощения кислорода на 40 минуте на 13,1% и увеличение времени полупоглощения кислорода на 19,4% по сравнению с показателями в раннем послеоперационном периоде. Эти изменения были статистически значимыми (p=0,02, p=0,01, p=0,04, p=0,01 соответственно). Через 6 месяцев после артериальной реконструкции у пациентов с атеросклерозом АНК повышение скорости поглощения кислорода на 30 минуте составило 6,9% (p=0,03) в сравнении с группой контроля. На основании полученных данных был сделан вывод о нормализация показателей редокс-гомеостаза в течение 6 месяцев после реваскуляризации артерий нижних конечностей.

Взаимосвязь показателей индуцированного окисления крови и цитобиохимических параметров у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий

Корреляционный анализ показателей индуцированного окисления и цитобиохимических компонентов крови позволяет дополнить данные о причинах изменения редокс-состояния больных атеросклерозом БЦА и его динамике в периоперационном периоде.

По результатам настоящего исследования у пациентов с атеросклерозом БЦА при поступлении в стационар обнаружена умеренная отрицательная корреляция показателей поглощения кислорода крови за 1 минуту (r=-0,41), на 30 минуте (r=-0,45) и на 40 минуте (r=-0,41) и числом эритроцитов, а также прямая корреляция между временем полупоглощения кислорода и числом эритроцитов крови (r=0,41).

По данным ранее проведенных исследований изменения эритроцитарного метаболизма имеют место уже на ранних стадиях хронической ишемии головного мозга [62]. Значительные изменения затрагивают липидный спектр мембран эритроцитов. В первую очередь снижается содержание мембранных глицерофосфолипидов и сфингомиелинов, которые составляют основу липидного каркаса клеточной мембраны и играют важную роль в упорядочивании белковых структур и нормальном метаболизме эритроцитов.

Окислительный стресс проявляется внутриэритроцитарным повышением процессов ПОЛ и содержания стабильных метаболитов оксида азота. Указанные нарушения приводят к компенсаторному возрастанию в эритроцитах активности антиоксидантных ферментов: каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионредуктазы [136]. Изменения антиоксидантной системы эритроцитов направлены на сдерживание накопления АФК и, в меньшей степени, на усиление восстановительного потенциала эритроцитов. Активация антиоксидантных ферментов эритроцитов имеет адаптивный характер и необходима для поддержания метаболической, функциональной и структурной стабильности эритроцитов в условиях патологии [267].

У обследованных нами пациентов более высокое содержание эритроцитов в крови сопровождалось снижением параметров окисления, что можно объяснить высокой активностью антиоксидантных ферментов эритроцитов.

В группе пациентов с атеросклерозом БЦА после выполнения эндартерэктомии в раннем послеоперационном периоде выявлена средняя корреляция между скоростью окисления (r=0,55), показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту (r=0,56), на 30 минуте (r=0,55), на 40 минуте (r=0,56), периодом полупоглощения кислорода (r=-0,56) и уровнем мочевины.

Мочевина относится к низкомолекулярным антиоксидантам. Антиоксидантный эффект мочевины связан со стабилизацией мембран и модификацией ферментов, приводящих к сокращению числа железосодержащих центров ПОЛ [189]. Следует отметить, что в раннем послеоперационном периоде повышение уровня остаточного азота (креатинин, мочевина) является

закономерным. При благоприятном исходе лечения биохимические параметры возвращаются к исходным значениям [100, 184].

При оценке показателей цитолиза зафиксирована обратная корреляция средней силы между скоростью окисления (r=-0,46), поглощением кислорода крови за 1 минуту (r=-0,46), поглощением кислорода крови на 30 минуте (r=-0,44) и на 40 минуте (r=-0,47) и уровнем трансаминаз, а также прямая корреляционная зависимость между периодом полупоглощения кислорода крови и уровнем трансаминаз (r=0,46). В отдаленные сроки после реваскуляризации сохраняется обратная корреляция между уровнем АсАТ и скоростью поглощения кислорода (r=-0,49), показателями поглощения кислорода за 1 минуту (r=-0,47) и на 30 минуте (r=-0,53); прямая корреляция АсАТ с периодом полупоглощения кислорода (r=0,49). При этом в обследованной группе пациентов уровни АсАТ и АлАТ находились в пределах референсных значений без существенных внутригрупповых различий.

АсАТ и АлАТ являются наиболее распространенными из существующих в организме аминотрансфераз, локализованных в цитозоле и митохондриях клеток. Трансаминазы играют ключевую роль в реакции переаминирования, то есть обратимого переноса аминогруппы (NH2) с α-аминокислоты на α-кетокислоту, в результате чего образуются новые α-кетокислота и α-аминокислота. Субстратами обратимого переаминирования при помощи АлАТ и АсАТ являются критически важные для энергосинтеза аспарагиновая, глютаминовая, щавелевоуксусная и пировиноградная кислоты и аланин. При этом уровень белково-энергетического обмена, динамика АсАТ и АлАТ и интенсивность синтеза АТФ имеют коррелирующие значения [199].

Доминирующим метаболическим ферментом в живом организме является АсАТ, который взаимодействует со всеми ферментами цикла трикарбоновых кислот и путем образования надферментных комплексов-метаболонов обеспечивает всю биоэнергетику и термогенез. АлАТ является вторым по значимости ферментом магистральных путей метаболизма, обеспечивая субстратами синтез глюкозы de novo (глюконеогенез).

Нарушение образования макроэргических соединений является одним из патогенетических звеньев изменения активности трансаминаз в сыворотке крови. Активированное гипоксией свободно-радикальное окисление приводит к снижению мембранного потенциала митохондрий и синтеза АТФ. При этом наблюдается одновременное повышение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ), катализирующей окисление сукцината, дополнительного источника энергии при гипоксии. Поддержание анаэробного образования сукцината способствует замедлению прогрессирующей деэнергизации митохондрий, позволяя сохранить редокс-превращения субстратов и дыхательных переносчиков и интенсивное функционирование множества ферментных систем цикла Кребса, а также связанных с ним трансаминаз, что способствует динамической стабилизации митохондрий во время анаэробиоза [23, 55, 125].

В отдаленном послеоперационном периоде в группе пациентов с атеросклерозом БЦА обнаружены положительные корреляции между скоростью окисления крови (r=0,45), скоростью поглощения кислорода крови за 1 минуту (r=0,47) и на 30 минуте (r=0,52) и уровнем тромбоцитов; обратные корреляции между периодом полупоглощения кислорода крови и уровнем тромбоцитов (r=-0,49).

Тромбоциты человека продуцируют свободные радикалы, как в неактивном состоянии, так и при АДФ-индуцированной агрегации [48, 151]. Активация синтеза свободных радикалов при агрегации тромбоцитов является одним из ключевых механизмов внутриклеточной сигнализации. Собственные микропероксисомы тромбоцитов обеспечивают эндогенный синтез пероксида водорода и его высвобождение в кровяное русло, регулируя процессы реорганизации цитоскелета и гранулярной секреции в ходе агрегации-дезагрегации тромбоцитов. Таким образом, АФК являются модуляторами тромбоцитарной активности [236].

Прямая корреляция средней силы выявлена между скоростью окисления крови (r=0,43), показателями поглощения кислорода за 1 минуту (r=0,44), на 30

минуте (r=0,55) и уровнем ЛПНП; отмечена обратная корреляция ЛПНП с периодом полупоглощения кислорода (r=-0,44).

Взаимосвязь между уровнем атерогенных липопротеидов и вероятностью сердечно-сосудистых событий вследствие прогрессирования атеросклероза не вызывает сомнений [230]. Длительно существующая дислипидемия способна нарушать деятельность антиоксидантной системы за счет компенсаторного истощения резервов антиоксидантной защиты [285]. В эксперименте на биологической модели индукция у животных атерогенной дислипидемии наряду с резким дисбалансом липидного обмена сопровождалась интенсификацией процессов ПОЛ и накоплением продуктов пероксидации.

Проатерогенные характеристики присущи в первую очередь химически модифицированным ЛПНП, в частности, окисленным формам [99, 120]. При атеросклерозе в условиях интенсификации свободнорадикальных процессов содержание антиоксидантов в ЛПНП снижается и происходит активация ПОЛ, что в конечном итоге приводит к окислительной модификации ЛПНП [60].

Накопление окисленных ЛПНП в интиме стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, индуцирует миграцию и дифференциацию моноцитов, усиливает пролиферацию гладкомышечных клеток. Конечным результатом данного процесса является формирование атероматозной бляшки.

В проведенном нами исследовании присутствие в крови повышенного количества ЛПНП, как основного субстрата перекисного окисления, приводило к интенсификации свободно-радикальных процессов и росту показателей поглощения кислорода.

Выявлена обратная корреляционная зависимость средней силы между уровнем общего белка и скоростью поглощения кислорода (r=-0,44), показателями поглощения кислорода за 1 минуту (r=-0,43) и на 40 минуте (r=-0,56); прямая корреляция между уровнем общего белка и временем полупоглощения кислорода (r=0,42).

Данные о возможной роли окислительно модифицированных белков в атерогенезе немногочисленны, хотя процессы перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков тесно взаимосвязаны [169]. Различные составляющие окислительной модификации белков по-разному реагируют на стресс, проявляя прооксидантные либо антиоксидантные свойства, в зависимости от вида белка, подвергшегося окислительной модификации.

Примерно 60,0% всех плазменных белков приходится на долю альбумина. Молекула альбумина содержит 34 остатка цистеина, образующие дисульфидные связи, и одну свободную SH-группу. Благодаря наличию этой группы альбумин является мощным антиоксидантом [96]. Антиоксидантная активность сывороточного альбумина обусловлена как связыванием ионов металлов переменной валентности, так и реакцией со свободными радикалами с образованием при окислительной модификации продуктов, обладающих антиоксидантными свойствами [165]. Этим можно объяснить данные об обратной корреляции общего белка и показателей окисления крови у пациентов с атеросклерозом БЦА, полученные в нашем исследовании.

Взаимосвязь показателей индуцированного окисления крови и цитобиохимических параметров у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей

Приведенные данные свидетельствуют о взаимосвязи показателей окисления и липидного профиля у пациентов с атеросклерозом АНК при поступлении в стационар. Умеренная прямая корреляция зафиксирована между скоростью окисления крови (r=0,52), показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту (r=0,51), на 40 минуте (r=0,54) и уровнем триглицеридов, обратная корреляция наблюдается между периодом полупоглощения кислорода и уровнем триглицеридов (r=-0,52). Кроме того, обнаружена прямая связь средней силы между скоростью окисления крови (r=0,56), показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту (r=0,55), на 30 минуте (r=0,52) и на 40 минуте (r=0,55) и

уровнем ЛПОНП, обратная связь средней силы между периодом полупоглощения кислорода и уровнем ЛПОНП (r=-0,55).

В плазме крови в составе триглицеридов, находящихся в липопротеиновых комплексах (липопротеинах очень низкой плотности и хиломикронах), циркулируют свободные жирные кислоты (СЖК) [141, 152]. СЖК являются доступным субстратом для перекисного окисления активными формами кислорода. В результате атаки сопряженных двойных связей ненасыщенных жирных кислот (ЖК) кислородными радикалами возникает липидный радикал, который может реагировать с кислородом с образованием пероксильного радикала. Последний в результате взаимодействия с новыми молекулами ненасыщенных ЖК приводит к появлению липидных пероксидов. Скорость этих реакций лимитируется активностью системы антиоксидантов. В свою очередь гидроперекиси липидов под воздействием ионов металлов переменной валентности превращаются в активные радикалы, продолжающие цепь окисления липидов [287]. Процессы перекисного окисления в липопротеинах сыворотки крови приводят к их усиленному поглощению макрофагами и лежат в основе атерогенеза [283].

Вероятно, уровень ТГ крови в значительной мере детерминирует содержание мелких плотных частиц ЛПНП в плазме крови [215, 271]. Под действием липопротеинлипазы обогащенные триглицеридами ЛПОНП превращаются в липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), а затем при участии печеночной липазы в атерогенные малые плотные ЛПНП (мпЛПНП), которые благодаря своим малым размерам способны проникать в субэндотелиальное пространство артериальной стенки, а, кроме того, имеют низкое сродство к ЛПНП-рецепторам печени и периферических тканей, длительно циркулируют в кровотоке и подвергаются окислительному повреждению, играя важную роль в прогрессировании атеросклероза [178, 212, 249].

Обнаружена обратная связь средней силы между скоростью окисления крови (r=-0,60), показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту (r=-0,59),

на 30 минуте (r=-0,52), на 40 минуте (r=-0,59) и уровнем билирубина, а также прямая корреляция средней силы между периодом полупоглощения кислорода и концентрацией билирубина (r=0,59).

Желчные пигменты в физиологической концентрации ингибируют развитие процессов окисления при различных патологических состояниях: ишемии-реперфузии, атеросклерозе, инсульте [20]. S.J. Kang et al. в экспериментах на животных и у людей in vitro обнаружили, что билирубин ингибирует окисление холестерина, хемотаксическую активность моноцитов, адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и продукцию провоспалительных цитокинов [246, 250]. Даже в малых концентрациях билирубин способен предупреждать накопление продуктов ПОЛ и предотвращать окисление альбуминсвязанных жирных кислот и самого белка. Низкий уровень билирубина является независимым фактором риска ИБС [257]. По результатам исследования О.Е. Горбуновой и соавт. антиоксидантный статус у больных ИБС с нормальным уровнем общего билирубина в 1,3 раза выше, чем у больных с низким уровнем билирубина. Кроме того, уровень общего билирубина крови находится в обратной зависимости с проатерогенными изменениями липидного спектра [38].

В раннем послеоперационном периоде у пациентов с атеросклерозом АНК выявлена корреляция между поглощением кислорода крови на 30 минуте и уровнем общего белка (r=0,45). Как было отмечено ранее, белки крови крайне гетерогенны по своему составу и в зависимости от условий могут проявлять антиоксидантную активность либо служить субстратом окисления.

Окислительное повреждение белков представляет собой цепную реакцию, в ходе которой гидроксипроизводные, образующиеся при взаимодействии АФК с аминокислотами, распадаются на карбонильные фрагменты. При воздействии АФК происходит нарушение конформации ряда белковых доменов, что приводит к формированию белковых конгломератов либо фрагментации белка. Гидроксильный радикал чаще вызывает конгломерацию белка, а воздействие супероксида приводит к фрагментации с образованием низкомолекулярных фрагментов [60, 169].

Реперфузия ранее ишемизированной мышечной ткани сопровождается гипероксидемией, что в условиях истощения антиоксидантной системы приводит к запуску каскада окислительных реакций, в том числе окислительному повреждению белков. Согласно результатам настоящего исследования в раннем послеоперационном периоде в результате развития РРС белковые молекулы крови выступают в роли субстратов окисления.

В отдаленном периоде после выполнения реконструктивных операций на артериях нижних конечностей выявлена взаимосвязь показателей поглощения кислорода и клеточного состава периферической крови. Нами обнаружена прямая корреляция средней силы между скоростью окисления крови (r=0,50), показателями поглощения кислорода крови за 1 минуту (r=0,51) и обратная корреляция средней силы между периодом полупоглощения кислорода (r=-0,56) и уровнем моноцитов. Кроме того, период полупоглощения кислорода имел слабую обратную корреляцию с уровнем лимфоцитов (r=-0,44).

Моноциты-макрофаги и лимфоциты являются ключевыми клетками, формирующими атеросклеротическую бляшку [157]. С позиции иммунного воспаления межклеточное взаимодействие при атерогенезе протекает по цепи макрофаг, Т-лимфоцит, гладкомышечная клетка. Активированные моноциты также, как и активированные нейтрофилы, участвуют в «метаболическом взрыве», высвобождая активные радикалы, участвующие в реакциях ПОЛ. В свою очередь, окисленные ЛПНП являются аутоантигенами, стимулирующими продукцию антител и иммунных комплексов [109, 154].

Моноциты являются источником тканевых макрофагов в стенке аорты и играют наиболее важную роль в воспалительных процессах [97]. Хотя моноциты представляют лишь 5,0-10,0% лейкоцитов периферической крови, постоянный приток мононуклеартных фагоцитов характеризует хроническое воспаление в зоне атеросклеротического повреждения [233].

Т-клетки являются ключевыми иммунорегуляторными клетками, вовлеченными в атеросклерогенез. Презентируемые макрофагами и дендритными клетками ангигены вызывают активацию антигенспецифических Т-клеток в

артериальной стенке. Эти клетки способны продуцировать практически весь спектр цитокинов, в частности, интерлейкин-1 (ИЛ-1), к биологическим эффектам которого относятся активация клеток эндотелия, индукция экспрессии генов циклооксигеназы и липоксигеназы, что способствует усилению воспаления в стенке сосуда и дестаблизации бляшки [175]. ИЛ-1α является ключевым медиатором, стимулирующим экспрессию гена, кодирующего индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS), которая приводит к образованию оксида азота, АФК и свободно-радикальному повреждению клеток [109].

Приведенные данные свидетельствуют о гетерогенности клеточных процессов и значительной роли лейкоцитов при атеросклерозе.

В отдаленном послеоперационном периоде также выявлена прямая взаимосвязь средней силы между скоростью поглощения кислорода крови на 40 минуте и уровнем КФК (r=0,52). РРС-синдром, связанный с васкуляризацией длительно ишемизированной мышечной ткани, сопровождается интенсификацией свободно-радикальных реакций и повреждением клеточных мембран скелетных мышц, что проявляется увеличением активности ферментов в оттекающей от конечности венозной крови. При повреждении мембраны миоцитов, которая является чувствительной к проявлениям окислительного стресса и сопутствующей тканевой гипоксии, в крови обнаруживается увеличение активности креатинфосфокиназы (КФК) [6, 183]. При этом в нашем исследовании продемонстрировано, что интенсификация процессов окисления, отражающаяся в увеличении скорости индуцированного окисления крови, коррелирует с ростом содержания КФК как маркера мышечной дисфункции.

Медико-социальные предикторы развития осложнений реваскуляризации у больных атеросклерозом

Вопрос оценки риска периоперационных осложнений и поиск возможных предикторов неблагоприятных событий в ходе реваскуляризации у пациентов с сосудистой патологией сохраняет актуальность. Задачей проведенного исследования явилось определение медико-социальных предикторов развития

осложнений у больных атеросклерозом в полугодовом периоде наблюдения после выполнения реконструктивных сосудистых операций в рамках одноцентрового нерандомизированного открытого проспективного контролируемого исследования.

Установлено, что повышение индекса массы тела более 25,0 кг/м^2 является предиктором развития совокупности послеоперационных осложнений, в том числе острого нарушения мозгового кровообращения и рестеноза для группы больных атеросклерозом с преимущественным поражением БЦА; тромбоза зоны реконструкции, необходимости выполнения повторной реваскуляризации, кровотечения и лимфорреи для группы больных атеросклерозом с преимущественным поражением АНК.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является самым частым из «больших» осложнений КЭАЭ и может быть обусловлено эмболией фрагментом бляшки или тромбом, декомпенсацией мозгового кровотока при кроссклампинге ВСА, острым тромбозом или окклюзией артерии после операции. Частота развития данного осложнения составляет от 0,3 до 2,1%.

В отдаленном послеоперационном периоде КЭАЭ одним из самых частых осложнений является рестеноз. Рестеноз может быть резидуальным, связанным с техническими ошибками во время операции (<1,0%), а также являться следствием интимальной гиперплазии или прогрессирования атеросклероза. Прогностически доказанными факторами риска развития атеросклеротического рестеноза являются: возраст, наличие осложненной бляшки, гипер- и дислипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия, метаболический синдром (МС), курение, гиперагрегация тромбоцитов, низкий объемный кровоток в зоне реконструкции [126, 191].

Частота тромботических реокклюзий в реконструируемых артериях, шунтах и протезах артерий нижних конечностей по данным разных авторов колеблется в диапазоне от 4,0 до 25,0% [76] и возрастает до 60,0% с увеличением длительности наблюдения за пациентами [28, 68]. При этом реконструкции бедренно-подколенного сегмента в 10 раз чаще осложняются ранними тромбозами, чем

операции на аортоподвздошном сегменте. В течение первого года тромбируются до 25,0% аутовенозных шунтов и до 50,0% синтетических протезов бедренно-подколенного сегмента, что служит причиной повторного хирургического вмешательства [130].

Включенные в наше исследование пациенты с атеросклерозом периферических артерий, характеризовались наличием множественных факторов риска, о чем свидетельствуют особенности медико-социального портрета пациентов, представленные в соответствующих разделах диссертации. По результатам многомерного логистического регрессионного анализа в группе больных атеросклерозом было установлено, что наибольшим влиянием на развитие послеоперационных осложнений обладает индекс массы тела. Коморбидность, ассоциированная с повышенным ИМТ, обусловливает тесную ассоциацию сочетания периферического атеросклероза и ожирения с неблагоприятным прогнозом.

Полученные результаты согласуются с данными мировой литературы. В ряде работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных риск-стратификации пациентов с коронарным атеросклерозом, ИМТ является фактором предикции осложнений, смертности и повторных госпитализаций, в том числе связанных с выполнением коронарной реваскуляризации [106]. Так, в рамках ретроспективного одноцентрового исследования у 17919 больных ИБС к предикторам неблагоприятного исхода коронарного шунтирования относились возраст старше 65 лет, наличие артериальной гипертензии, дефицит массы тела (ИМТ <20,0 кг/м^2) и ожирение (ИМТ>30,0 кг/м^2) [280]. В исследовании S.J. Al'Aref et al. ИМТ>24,0 кг/м^2 являлся предиктором внутригоспитальной летальности [210]. При анализе 559004 больных из базы данных Society of Thoracic Surgeons, подвергнутых АКШ, наличие умеренного ожирения (ИМТ 35,0-39,9 кг/м^2) сопровождалось небольшим повышением риска операции, а при ИМТ≥40,0 кг/м^2 риск операции был заметно выше [63].

Неблагоприятные результаты реваскуляризации демонстрируют коморбидные больные при сочетании ИБС и МС, у которых вероятность развития

ХСН в отдаленном периоде реваскуляризации возрастает на 46,0%. Согласно данным шотландского регистра, после аортокоронарного шунтирования (АКШ) у пациентов с ИМТ более 30,0 кг/м^2 5-летняя смертность была выше на 41,0% по сравнению с больными с ИМТ 27,5–30,0 кг/м^2 [80].

Согласно результатам когортного 5-летнего исследования, больные с МС после АКШ, распределенные по наличию или отсутствию ожирения, значимо отличаются в показателях ранних послеоперационных осложнений (30,3 против 20,8%, ОШ 2,04) и 5-летней смертности (11,8 против 3,7%, ОШ 4,65) [143]. Эти данные подтверждают гипотезу об атерогенной и воспалительной активности висцеральной жировой ткани у пациентов с МС.

Больные с ожирением имеют повышенный риск развития фибрилляции предсердий (ФП) после кардиальных операций по сравнению с лицами с нормальным весом. В свою очередь наличие фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде связано с повышенным риском инсульта, респираторной недостаточности и летального исхода [63]. Повышенная встречаемость ФП среди больных с избыточной массой тела может быть объяснена увеличением размеров левого предсердия у данной категории больных.

Ожирение ассоциировано со снижением скорости клубочковой фильтрации в отдаленном периоде после АКШ у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза. ИМТ более 28,0 кг/м^2 может использоваться в качестве прогностического фактора ухудшения клубочковой функции почек у данной категории больных [179]. ИМТ также относится к факторам риска развития острого почечного повреждения. Увеличение ИМТ на 1,0 кг/м^2 приводит к увеличению возможности появления ОПП на 5,0% [179].

Данные о прогностической значимости повышенного ИМТ для пациентов с некоронарным атеросклерозом в медицинской литературе ограничены. Следует отметить, что у больных с мультифокальным атеросклерозом, при наличии атеросклероза артерий нижних конечностей отмечается снижение ИМТ. Однако у таких пациентов отмечается повышенный риск развития периоперационных осложнений, что отражено, в частности, в шкале EuroScore.

Каротидная эндартерэктомия характеризуется относительно низкой частотой развития периоперационных осложнений (5,0–6,0% при симптомном стенозе и до 3,0% для асимптомных больных) [11]. Ранее по результатам исследования CREST установлены факторы риска для периоперационных сердечно-сосудистых осложнений, которые характерны для КЭАЭ: возраст >75 лет, хирургический опыт оператора, легкие когнитивные дефициты или деменция, ранний период после острого коронарного синдрома [138, 170, 251].

Согласно другим исследованиям, ожирение наряду с возрастом (старше 68 лет) и наличием СД 2 типа оказывает влияние на прогрессирование атеросклероза брахиоцефальных артерий после выполненной односторонней КЭАЭ и инцидентность развития осложнений в 30-дневный период после операции [139]. При индексе массы тела (ИМТ) ≥25,0-30,0 кг/м^2 увеличивается частота летальных исходов [76].

Роль ожирения в развитии неврологической симптоматики в периоперационном периоде КЭАЭ неоднозначна, однако избыточная масса тела способна оказывать влияние на риск атеротромбоза [180]. Это связано со склонностью к гиперкоагуляции вследствие более высокого уровня в плазме крови пациентов с ожирением таких факторов, как фибриноген, тканевой фактор и фактор VII, а также ингибированию фибринолиза и повышенной агрегации тромбоцитов на фоне эндотелиальной дисфункции [63].

В то же время ИМТ более 25,0 кг/м^2 предрасполагал к наличию когнитивной дисфункции, что, наряду с микроэмболизацией в периоперационном периоде, может сопровождаться нарушениями когнитивной сферы у пациентов после КЭАЭ [121].

Залогом успешной реваскуляризации, ассоциированной с наименьшим риском возможных неблагоприятных событий, является комплексный анализ широкого спектра факторов, включая клинико-демографические, медико-социальные, инструментальные и лабораторные.

По результатам проведенного исследования составлен медико-социальный портрет больного периферическим атеросклерозом, проживающего на территории

Ярославской области. Установлено, что значимым влиянием на развитие неблагоприятных событий у больных атеросклерозом в послеоперационном периоде обладает повышение ИМТ.

Наличие избыточной массы тела характеризует тяжелый коморбидный фон данной группы пациентов, что увеличивает вероятность развития осложнений при проведении сосудистой реконструкции.

Внесение изменений в маршрутизацию пациентов с периферическим атеросклерозом, связанных с направлением больных с избыточной массой тела для ее коррекции на консультацию специалиста Центра здоровья или врача-эндокринолога, призвано обеспечить безопасность хирургического вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема атеросклероза не теряет актуальности на протяжении последних десятилетий. Однако преимущественное внимание исследователей нацелено на изучение коронарного атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний. В настоящей работе проведена комплексная оценка сложной группы пациентов хирургического профиля с атеросклерозом некардиальной локализации.

Установлено, что для данной группы пациентов характерными являются относительно благополучный социально-экономический фон. Вместе с тем наличие периферического атеросклероза ассоциировано с высокой коморбидностью и широким распространением факторов риска.

По данным проведенного лабораторного обследования у пациентов с некоронарным атеросклерозом установлена высокая интенсивность кислородного метаболизма. При этом выявлены различия показателей индуцированного окисления крови в зависимости от локализации атеросклеротического процесса. Для пациентов с атеросклерозом БЦА характерен фоновый сдвиг редокс-гомеостаза в сторону интенсификации процессов окисления, в то время как для пациентов с атеросклерозом АНК характерным является резкое усиление окислительных процессов в раннем послеоперационном периоде, отражающее развитие реперфузионно-реоксигенационного синдрома.

Таким образом, процессы окисления играют важную патогенетическую роль в развитии периферического атеросклероза, имея особенности в зависимости от преимущественной локализации патологического процесса.

Необходимость хирургического лечения сложной группы пациентов с периферическим атеросклерозом сопряжена с высоким риском развития послеоперационных осложнений, что актуализирует проблему поиска предикторов неблагоприятных событий в послеоперационном периоде.

В настоящем исследовании проведена комплексная оценка медико-социальных и клинико-лабораторных факторов, обладающих предиктивной способностью в отношении развития послеоперационных осложнений. Выявлено,

что увеличение показателей индуцированного окисления крови выше пороговых значений ассоциировано с развитием неблагоприятных послеоперационных событий у пациентов с атеросклерозом БЦА.

Среди медико-социальных факторов прогностическое значение имеет повышение индекса массы тела. Поскольку последний параметр является модифицируемым фактором риска, постольку нормализация массы тела перед планируемым хирургическим лечением способна снизить риск развития послеоперационных осложнений у пациентов с периферическим атеросклерозом.

В завершение работы изучены организационные аспекты оказания специализированной медицинской помощи пациентам с атеросклерозом периферических артерий. Проведен анализ существующей нормативно-правовой документации, регулирующей оказание данного вида помощи, и порядок маршрутизации больных периферическим атеросклерозом на этапе подготовки к хирургическому лечению.

Установлено, что сложившаяся практика лечебно-диагностического процесса при направлении пациента на хирургическую реваскуляризацию не обеспечивает влияния на факторы негативного прогноза. Предложен алгоритм маршрутизации больных атеросклерозом некоронарной локализации при планировании хирургического лечения, учитывающий коррекцию модифицируемых факторов риска, что позволит устранить несогласованность действия врачей при подготовке больных к хирургическому лечению и повысить его эффективность.

ВЫВОДЫ

1. У больных периферическим атеросклерозом наблюдается статистически значимое ($p<0,05$) увеличение показателей поглощения кислорода крови в сравнении с группой контроля, связанное со сдвигом редокс-гомеостаза в сторону процессов окисления и недостаточной эффективностью факторов антиоксидантной защиты, при этом интенсивность кислородзависимых реакций выше в группе пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий.
2. В группе пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей наблюдается увеличение показателей поглощения кислорода крови в раннем послеоперационном периоде в связи с развитием реперфузионного синдрома и интенсификацией свободно-радикальных процессов, с последующим возвратом к исходному уровню в течение шести месяцев после реваскуляризации.
3. Установлены взаимные связи между параметрами поглощения кислорода крови и цитобиохимическими показателями, отражающими как напряжение системы клеточной генерации активных прооксидантов (нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, тромбоциты) на фоне дислипопротеинемии (ТГ, ЛПОНП, ЛПНП), так и активацию факторов нейтрализации свободных радикалов (мочевина, билирубин).
4. В группе пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий наблюдается прямая зависимость активности индуцированного окисления крови от степени недостаточности мозгового кровообращения, в то время как в группе пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей нарастание степени артериальной недостаточности сопровождается пропорциональной активацией свободно-радикальных процессов только до стадии возникновения трофических расстройств, когда наблюдается исчезновение этой зависимости.
5. Медико-социальный профиль (социологический портрет) больного атеросклерозом, проживающего на территории Ярославской области, направляемого на хирургическое лечение, характеризуется преобладанием лиц мужского пола (71,3%) в возрасте от 45 до 74 лет (86,1%), имеющих

среднее/среднее специальное образование (77,8%) и удовлетворительное материальное обеспечение (67,6%), находящихся на пенсии (70,4%), демонстрирующих удовлетворительную самооценку состояния здоровья (75,0%).

6. Наиболее значимым (p=0,035) фактором риска развития послеоперационных осложнений у больных периферическим атеросклерозом является повышение ИМТ более 25,0 кг/м^2. Увеличение скорости окисления крови (>2,6 ммоль/л·с) и поглощения кислорода крови за 1 минуту (>0,77%) являются предикторами развития неблагоприятных событий у больных атеросклерозом с преимущественным поражением брахиоцефальных артерий.

7. К проблемам организации оказания специализированной медицинской помощи больным атеросклерозом относятся необходимость актуализации нормативно-правовой базы, а также отсутствие в Порядках оказания помощи сосудистого отделения в качестве структурного подразделения.

8. Разработанный алгоритм действий врача при планировании хирургического лечения периферического атеросклероза предусматривает необходимость оценки ИМТ, как индивидуального фактора риска возникновения послеоперационных осложнений, что позволяет оптимизировать схему маршрутизации пациентов на этапе предоперационной подготовки и включить дополнительную консультацию специалиста центра здоровья или эндокринолога с целью коррекции избыточной массы тела (ИМТ>25,0 кг/м^2).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокие показатели скорости окисления крови (>2,6 ммоль/л·с) и поглощения кислорода за 1 минуту (>0,77%) рекомендуется использовать в качестве лабораторных маркеров прогнозирования развития острого нарушения мозгового кровообращения и рестеноза в послеоперационном периде у больных атеросклерозом с преимущественным поражением брахиоцефальных артерий.
2. При установлении показаний к хирургическому лечению периферического атеросклероза в случае наличия показаний к экстренной операции проводится экстренная предоперационная подготовка и выполняется операция. В случае плановой операции рекомендуется оценка индекса массы тела.
3. При уровне ИМТ<25,0 кг/м^2 осуществляется стандартное предоперационное обследование и выполняется хирургическое вмешательство. Избыточная масса тела (ИМТ 25,0-30,0 кг/м^2) является основанием для направления пациента на консультацию специалиста Центра здоровья для коррекции поведенческих факторов (питания и физической активности), а наличие ожирения (ИМТ более 30,0 кг/м^2) предполагает направление пациента на консультацию врача-эндокринолога для назначения лечебного питания (диета с пониженной калорийностью) и установления показаний к приему лекарственных препаратов для лечения ожирения.
4. При выявлении у пациента с периферическим атеросклерозом повышения ИМТ более 25,0 кг/м^2, которое является предиктором неблагоприятных событий при проведении сосудистой реконструкции, рекомендуется отложить хирургическое лечение для снижения массы тела на 5,0-10,0% от исходного уровня за 3-6 месяцев терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АДФ – аденозиндифосфат

АКМ – активированные кислородные метаболиты

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АНК – артерии нижних конечностей

АО – абдоминальное ожирение

АОА – антиоксидантная активность

АОС – антиоксидантная система

АпоА1 – аполипопротеин А1

АпоВ-100 – апопротеин В-100

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

АФК – активные формы кислорода

БАП – баллонная ангиопластика

БСК – болезни системы кровообращения

БЦА – брахиоцефальные артерии

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВОП – врач общей практики

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖК – жирные кислоты

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИА – индекс атерогенности

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КАТ – каталаза

КФК – креатинфосфокиназа

КЭАЭ – каротидная эндартерэктомия

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

мпЛПНП – малые плотные липопротеиды низкой плотности

окЛПНП – окисленные липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

ЛППП – липопротеиды промежуточной плотности

МПО – миелопероксидаза

МДА – малоновый диальдегид

МФА – мультифокальный атеросклероз

МФР – модифицируемые факторы риска

МС – метаболический синдром

НАДН – никотинадениндинуклеотид

НАДФ – никотинадениндинуклеотидфосфат

НС – нервная система

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОС – окислительный стресс

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ПОЛ – перекисное окисление липидов

РРС – реперфузионно-реоксигенационный синдром

СЖК – свободные жирные кислоты

СД – сахарный диабет

СДГ – сукцинатдегидрогеназа

СОД – супероксиддисмутаза

СРБ – С - реактивный белок

СРО – свободно-радикальное окисление

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СЭС – социально-экономический статус

ТБК-РП – тиобарбитуровая кислота-реагирующие продукты

ТГ – триглицериды

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ФК – функциональный класс

ХОЗАНК – хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей

ХС – холестерин

ХСМН – хроническая сосудисто-мозговая недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВЗ – церебро - васкулярные заболевания

ЦНС – центральная нервная система

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭКГ – электрокардиограмма

ААРН – 2,2′-азобис (2-амидинопропан) дигидрохлорид

ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии 1 типа

iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота

LOX-1 – лектиноподобный рецептор 1 типа

NF-kB – ядерный фактор каппа В

SR-A – скавенджер-рецептор тип А

SR-B – скавенджер-рецептор тип В

t-PA – тканевой активатор плазминогена

VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аджигалиев, Р.Р. Влияние компонентов общей анестезии на системный воспалительный ответ при кардиохирургических вмешательствах / Р.Р. Аджигалиев, А.Е. Баутин, В.В. Пасюга. – Текст : непосредственный // Комплексные проблемы сердечно - сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 145-152.

2. Аймагамбетова, А.О. Атерогенез и воспаление / А.О. Аймагамбетова. – Текст : непосредственный // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 1. – С. 24-39.

3. Алуханян, О.А. Показатели антиоксидантной системы крови в дифференциальной диагностике облитерирующего атеросклероза и облитерирующего тромбангиита нижних конечностей / О.А. Алуханян, Ю.Г. Абрамов, С.П. Корочанская. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 25-30.

4. Алферова, В.И. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы) / В.И. Алферова, С.В. Мустафина. – Текст : непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 96-105.

5. Амелина, И.П. Этиопатогенетические и терапевтические аспекты церебральной микроангиопатии / И.П. Амелина, А.В. Романенко, Э.Ю. Соловьева. – Текст : непосредственный // Трудный пациент. – 2019. – Т. 17, № 11-12. – С. 15-23.

6. Анализ гипотез развития синдрома перетренированности / М.А. Дикунец, Г.А. Дудко, Е.Н. Шачнев [и др.]. – Текст : непосредственный // Спортивная медицина: наука и практика. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 5-14.

7. Аракелян, В.С. Ампутация как ожидаемое последствие заболеваний периферических артерий и пути улучшения прогноза сохранения конечностей / В.С. Аракелян. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 182-190.

8. Аракелян, В.С. Пути снижения частоты осложнений у больных, перенесших реконструктивные и эндоваскулярные операции на артериях нижних конечностей / В.С. Аракелян. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 165-173.

9. Ассоциация вариантов гаплогруппы H1 митохондриальной ДНК с риском сердечно-сосудистых катастроф / М.В. Голубенко, Н.П. Бабушкина, А.А. Зарубин [и др.]. – Текст : непосредственный // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – Т. 5, № 4. – С. 19-31.

10. Атеросклероз: иммуногенетические и метаболические аспекты патогенеза : монография / Е.П. Турмова, Е.В. Маркелова, Е.А. Чагина [и др.]. – Владивосток : Медицина ДВ, 2017. – 172 с. – Текст : непосредственный.

11. Атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий и вопросы хирургической коррекции симптомного и бессимптомного каротидного стеноза / Н.И. Глушков, М.А. Иванов, А.С. Артемова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии. – 2018. – Т. 177, № 5. – С. 17-20.

12. Аутофагия как механизм защиты при окислительном стрессе / Н.К. Зенков, А.В. Чечушков, П.М. Кожин [и др.]. – Текст : непосредственный // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 195-214.

13. Бабинцева, Я.Д. Модифицированные циркулирующие липопротеиды низкой плотности: патогенетическая значимость в ангиологии / Я.Д. Бабинцева, В.П. Карагодин, А.Н. Орехов. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 17-22.

14. Бадалян, К.Р. Особенности электрокинетических свойств эритроцитов у пациентов с хронической ишемией мозга / К.Р. Бадалян, А.И. Федин, И.А. Василенко. – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 2–2. – С. 13-18.

15. Бакулин, И.С. Эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс при церебральном атеросклерозе и возможности их патогенетической коррекции / И.С. Бакулин, М.М. Танашян, А.А. Раскуражев. – Текст : непосредственный // Нервные болезни. – 2018. – № 2. – С. 3-10.

16. Банзаракшеев, В.Г. Патофизиологическая оценка состояния антиоксидантной системы организма крыс при дислипидемии / В.Г. Банзаракшеев, Е.Г. Седунова. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – Т. 140, № 1. – С. 29-32.

17. Банзаракшеев, В.Г. Патофизиология и экспериментальная терапия нарушений липидного обмена / В.Г. Банзаракшеев, Е.Г. Седунова. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 48.

18. Барбараш, О.Л. Сердечно – сосудистая коморбидность: пациент с ишемической болезнью сердца и атеросклерозом периферических артерий. Как выявить и управлять рисками ишемических событий? / О.Л. Барбараш, В.В. Кашталап, И.А. Шибанова. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 607-613.

19. Бархатова, Н.А. Некоторые клинико–лабораторные факторы риска летального исхода при гангренах конечностей / Н.А. Бархатова, Ю.Б. Абдулова. – Текст : непосредственный // Инновационная наука. – 2020. – № 4. – С. 182-185.

20. Белая, И.Е. Значимость лабораторных показателей в прогнозировании исходов острого инфаркта миокарда / И.Е. Белая, В.И. Коломиец, Э.К. Мусаева. – Текст : непосредственный // Клиницист. – 2017. – Т. 11, № 4–1. – С. 29-35.

21. Бернс, С.А. Окислительный метаболизм липопротеинов у больных ишемической болезнью сердца / С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, Т.А. Хомякова. – Текст : непосредственный // Медицина в Кузбассе. – 2016. – Т.15, № 1. – С. 14-21.

22. Бернс, С.А. Окислительный метаболизм липопротеинов у больных мультифокальным атеросклерозом / С.А. Бернс, Е.А. Шмидт, О.В. Чувичкина. – Текст : непосредственный // Доктор.Ру. – 2016. – № 2 (119). – С. 70-74.

23. Бобылева, Е.С. Добавление к лечению сукцинатсодержащего препарата улучшает клинико–функциональное состояние печени у больных, перенесших внебольничную пневмонию / Е.С. Бобылева, А.Ю. Горбунов. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 9 (181). – С. 68-72.

24. Бойцов, С.А. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации / С.А. Бойцов, С.А. Шальнова, А.Д. Деев. – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 4-9.

25. Бокерия, Л.А. Современные тенденции развития сердечно – сосудистой хирургии (20 лет спустя) / Л.А. Бокерия. – Текст : непосредственный // Анналы хирургии. – 2016. – Т. 21, № 1–2. – С. 10-18.

26. Бонь, Е.И. Роль эксайтотоксичности в патогенезе повреждений головного мозга при ишемии / Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович. – Текст : непосредственный // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 67-72.

27. Бурчинский, С.Г. Возможности антиоксидантной фармакотерапии при хронической ишемии головного мозга / С.Г. Бурчинский. – Текст : непосредственный // Международный неврологический журнал. – 2019. – № 4(106). – С. 58-62.

28. Влияние активности факторов внутреннего каскада коагуляции и гемостатических маркеров эндотелиальной дисфункции на тромботические осложнения у пациентов с атеросклеротическими заболеваниями периферических артерий / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе [и др.]. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 643-654.

29. Влияние газотранспортной системы мозгового кровотока на медленную электрическую активность головного мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией / В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева, Р.Б. Медведев [и др.]. – Текст : непосредственный // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 29-35.

30. Волкова, А. С. Улучшение специализированной медицинской помощи больным атеросклерозом периферических артерий в Ярославской области / А. С. Волкова, И. Н. Каграманян, М. В. Ильин – Текст : непосредственный // Профилактическая медицина. – 2024. – Т. 27, № 12. – С. 16-23.

31. Воронина, Т.А. Роль гипоксии в развитии инсульта и судорожных состояний. Антигипоксанты / Т.А. Воронина. – Текст : непосредственный // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 63-70.

32. Гендерные особенности в оценке ранних клинико-гемодинамических и метаболических параметров дисфункции эндотелия у пациентов высокого сосудистого риска с наличием мультифокального атеросклероза / А.Х. Хасанов, Р.А. Давлетшин, И.М. Карамова, З.С. Кузьмина. – Текст : непосредственный // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16, № 10. – С. 11-15.

33. Генык, С.Н. Реперфузионный синдром после реваскуляризации при ишемии нижних конечностей / С.Н. Генык, А.В. Симчич. – Текст : непосредственный // Сердце и сосуды. – 2016. – № 3(55). – С. 104-108.

34. Герман, С.В. Загрязнение атмосферного воздуха как фактор риска болезней системы кровообращения / С.В. Герман, А.В. Балакаева. – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, № 4. – С. 200-205.

35. Гибридная хирургия в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (обзор литературы) / М.Б. Темрезов, В.И. Коваленко, Т.Х. Темрезов [и др.]. – Текст : непосредственный // Трансляционная медицина. – 2020. – Т. 7, № 1. – С. 33-38.

36. Гильдиков, Д.И. Окислительный стресс у животных: взгляд патофизиолога / Д.И. Гильдиков. – Текст : непосредственный // Российский ветеринарный журнал. – 2020. – № 4. – С. 10-18.

37. Голощапов-Аксенов, Р.С. Информативность факторов риска в прогнозировании инфаркта миокарда / Р.С. Голощапов-Аксенов. – Текст : непосредственный // Здравоохранение Российской Федерации. – 2019. – Т. 63, № 2. – С. 60-65.

38. Горбунова, О.Е. Новый взгляд на билирубин как антиоксидант и маркер прогноза при ишемической болезни сердца / О.Е. Горбунова, А.Т. Абдрашитова, Г.А. Нагметова. – Текст : непосредственный // Приоритетные направления

развития науки и образования / под общ. ред. Г. Ю. Гуляева. – Пенза: МЦНС «Наука и Просвещение», 2018. – С. 17-24.

39. Григорьев, Е.К. Реабилитация больных, перенесших инсульт / Е.К. Григорьев. – Текст : непосредственный // Справочник врача общей практики. – 2020. – № 1. – С. 4-16.

40. Громова, Е.В. Изменение биохимических показателей у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения / Е.В. Громова, А.В. Кокорев. – Текст : непосредственный // Научное обозрение. Международный научно-практический журнал. – 2017. – № 3. – С. 4.

41. Гулиева, С.В. Патобиохимические изменения в тканях при ишемии / С.В. Гулиева, В.Г. Халилов. – Текст : непосредственный // Проблемы современной науки и образования. – 2016. – № 26 (68). – С. 16-25.

42. Гулиева, С.В. Роль окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и апоптоза в остром периоде ишемического инсульта / С.В. Гулиева, А.Т. Исмаилова. – Текст : непосредственный // Вестник науки и образования. – 2017. – № 10 (34). – С. 73-76.

43. Дамулин, И.В. Клинико-патогенетическая характеристика и прогнозирование исхода когнитивных нарушений при ишемическом инсульте в контексте взаимодействия процессов нейровоспаления, нейродегенерации, нейропротекции, макро- и микроструктурных церебральных факторов : дис. … д-ра мед. наук : специальность 14.01.11 – Нервные болезни / И.В. Дамулин. – Пермь, 2016. – 298 с. – Текст : непосредственный.

44. Данилович, А.И. Реваскуляризация головного мозга и миокарда при мультифокальном атеросклерозе: современный взгляд на проблему / А.И. Данилович, Р.С. Тарасов. – Текст : непосредственный // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2019. – Т. 23, № 4. – С. 26-36.

45. Демьянов, А.В. Социальный портрет пациентов с факторами риска инсультов медицинских организаций Оренбургской области / А.В. Демьянов, Е.Л. Борщук. – Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7–1 – С. 47-51.

46. Динамика умственных функций у пациентов с церебральным инсультом в зависимости от дозозависимой нейрометаболической поддержки / И. Ястребцева, В. Кривоногов, В. Белова [и др.]. – Текст : непосредственный // Врач. – 2018. – Т. 29, № 12. – С. 30-32.

47. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе / С.А. Бойцов, А.Е. Демкина, Е.В. Ощепкова, Ю.А. Долгушева. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2019. – Т. 59, № 3. – С. 53-59.

48. Дубынина, Ю.А. Особенности хемилюминесцентной активности тромбоцитов в норме и при ишемической болезни сердца // Ю.А. Дубынина, И.И. Гвоздев, М.Д. Гончаров. – Текст : непосредственный // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11, № 5–2. – С. 40-44.

49. Дунаевская, С.С. Развитие эндотелиальной дисфункции при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей и маркеры прогнозирования течения заболевания / С.С. Дунаевская, Ю.С. Винник. – Текст : непосредственный // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 108-118.

50. Дурова, М.В. Особенности изменений перекисного окисления липидов и структуры тромбоцитарных мембран в остром периоде ишемического инсульта / М.В. Дурова, Л.И. Рейхерт, А.А. Сурженко. – Текст : непосредственный // Тюменский медицинский журнал. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 42-49.

51. Дыхание митохондрий и некоторые показатели гликолиза головного мозга в условиях его частичной ишемии / Н.Е. Максимович, Т.С. Милош, В.В. Ермак [и др.]. – Текст : непосредственный // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 405-409.

52. Елыкомов, В.А. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий и нарушения в системе гемостаза / В.А. Елыкомов, Е.А. Номоконова, А.А. Ефремушкина. – Текст : непосредственный // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – Т. 2, № 6. – С. 22-26.

53. Живолупов, С.А. Сравнительный анализ эффективности нейропротекторов в комплексной терапии ишемических инсультов / С.А. Живолупов, Ю.С.

Бутакова, И.Н. Самарцев. – Текст : непосредственный // Наука и здравоохранение. – 2019. – № 3. – С. 99-107.

54. Жигалова, М.С. Выбор оптимальной схемы лечения больных с синдромом ишемии-реперфузии, осложненным острым повреждением почек / М.С. Жигалова, Д.Е. Кутепов, И.Н. Пасечник. – Текст : непосредственный // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 1. – С. 58-63.

55. Заводник, И.Б. Дисфункция митохондрий и компенсаторные механизмы в клетках печени при острой интоксикации крыс тетрахлорметаном / И.Б. Заводник. – Текст : непосредственный // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61, № 6. – С. 731-736.

56. Засимович, В.Н. Реперфузионно-реоксигенационный синдром как проблема реконструктивной хирургии артерий при хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза / В.Н. Засимович, Н.Н. Иоскевич. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 632-642.

57. Значение факторов оксидативного стресса и антиоксидантной защиты в возникновении фибрилляции предсердий после хирургической реваскуляризации миокарда / О.А. Рубаненко, О.В. Фатенков, С.М. Хохлунов, Л.В. Лимарева. – Текст : непосредственный // Вестник аритмологии. – 2016. – № 84. – С. 17-21.

58. Зубко, А.В. Пути повышения результативности медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями, требующими хирургического лечения / А.В. Зубко, Т.П. Сабгайда, В.Г. Запорожченко. – Текст : непосредственный // Социальные аспекты здоровья населения. – 2018. – № 5 (63). – С. 4.

59. Зубко, А.В. Социальный портрет пациента с сосудистыми заболеваниями хирургического профиля / А.В. Зубко, Т.П. Сабгайда, В.Г. Запорожченко. – Текст : непосредственный // Социальные аспекты здоровья населения. – 2018. – № 4 (62). – С. 5.

60. Изменение спектра поглощения продуктов окислительной модификации белков печени крыс в условиях дефицита синтеза оксида азота различной выраженности / С.А. Теплов, Ю.В. Абаленихина, М.А. Фомина, И.В. Матвеева. –

Текст : непосредственный // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2016. – № 1. – С. 50-54.

61. Изучение маркеров повреждения эндотелия, окислительного и клеточного стресса у коморбидных больных ИБС с различной выраженностью коронарного атеросклероза / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая. – Текст : непосредственный // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т. 22, № 6. – С. 16-20.

62. Иммуномодуляторы и антиоксиданты в коррекции антиоксидантных и структурно-функциональных нарушений в эритроцитах при хронической ишемии мозга / О.А. Суняйкина, А.А. Шульгинова, О.В. Хорлякова, А.А. Барсук. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=26053 (дата обращения: 26.04.2023).

63. Индекс массы тела у больных ишемической болезнью сердца и непосредственные результаты коронарного шунтирования / А.Н. Сумин, А.В. Безденежных, С.В. Иванов, О.Л. Барбараш. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 11 (127). – С. 63-69.

64. Инновационные медицинские технологии в профилактике ишемического инсульта при каротидном атеросклерозе / Я.А. Панишева, О.В. Фатенков, В.В. Симерзин [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2019. – № 2(38). – С. 79-88.

65. Иоскевич, Н.Н. Активность перекисного окисления липидов крови при хирургическом лечении атеросклеротических поражений артерий нижних конечностей / Н.Н. Иоскевич. – Текст : непосредственный // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2003. – № 3 (3). – С. 27-30.

66. Иоскевич, Н.Н. Антиоксидантная система крови у больных облитерирующим атеросклерозом при хирургическом лечении хронических ишемий нижних конечностей / Н.Н. Иоскевич. – Текст : непосредственный //

Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2003. – № 4 (4). – С. 40-44.

67. Исайкин, А.И. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии хронических нарушений мозгового кровообращения / А.И. Исайкин, М.А. Чердак. – Текст : непосредственный // Нервные болезни. – 2016. – № 3. – С. 20-26.

68. К вопросу о роли апоптоза в развитии атеросклероза и рестеноза зоны реконструкции / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Э.А. Климентова, А.А. Егоров. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2020. – Т. 28, № 4. – С. 418-427.

69. Кабдрахманова, Г.Б. Современные аспекты проблемы хронической ишемии головного мозга / Г.Б. Кабдрахманова, Ш.А. Джалгасбаева, Ф.Н. Султан. – Текст : непосредственный // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2016. – № 4 (52). – С. 75-89.

70. Кавешников, В.С. Частота и предикторы приема статинов в общей популяции трудоспособного возраста / В.С. Кавешников, В.Н. Серебрякова, И.А. Трубачева. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 6. – С. 102-107.

71. Калинин, Р.Е. Перспективы прогнозирования течения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.А. Чобанян. – Текст : непосредственный // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 274-282.

72. Канаровский, Е.Ю. Кинетика антиоксидантной активности α-токоферола и некоторых его гомологов. Часть 1. Обзор проблемы. Теоретическая модель / Е.Ю. Канаровский, О.В. Ялтыченко, Н.Н. Горинчой. – Текст : непосредственный // Электронная обработка материалов. – 2017. – Т. 53, № 5. – С. 48-66.

73. Кандыба, Д.В. Инсульт / Д.В. Кандыба. – Текст : непосредственный // Российский семейный врач. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 5-15.

74. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские Национальные Рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 7-122.

75. Карпенко, А.А. Прогностическое значение церебральной оксигенации и ретроградного давления при каротидной эндартерэктомии / А.А. Карпенко, Р.А. Кужугет, О.В. Каменская. – Текст : непосредственный // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2016. – Т. 20, № 2. – С. 95-103.

76. Кательницкий, И.И. Преимущества современных методов профилактики тромботических осложнений у больных с критической ишемией нижних конечностей после выполнения реконструктивных операций / И.И. Кательницкий, И.И. Кательницкий, Е.С. Ливадняя. – Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27, № 4. – С. 487-494.

77. Клинические рекомендации ожирение / И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, Г.А. Мельниченко [и др.]; Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов – Москва : МЗ РФ, 2024. – 71 с.

78. Колесникова, Л.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, С.И. Колесников. – Текст : непосредственный // Бюллетень Сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 16-29.

79. Комаров, А.Л. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATHA / А.Л. Комаров, Е.П. Панченко. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2004. – № 11. – С. 97-102.

80. Коморбидность ишемической болезни сердца и ее значение в прогнозировании результатов аортокоронарного шунтирования / В.Ю. Рублев, Б.И. Гельцер, Е.А. Сергеев [и др.]. – Текст : непосредственный // Бюллетень Сибирской медицины. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 152-161.

81. Комплексная морфологическая оценка атеросклеротического повреждения аорт кроликов в эксперименте / Я.А. Гущин, А.А. Мужикян, А.И. Селезнева, М.Н. Макарова. – Текст : непосредственный // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – № 1. – С. 50-59.

82. Короленко, А.В. Смертность населения регионов России в текущем десятилетии: тенденции, структура и дифференциация показателей / А.В. Короленко. – Текст : непосредственный // Социальное пространство. – 2020. – Т. 6, № 3. – С. 7.

83. Коррекция иммунных нарушений при хронической ишемии головного мозга / А.А. Шульгинова, А.И. Конопля, Н.А. Быстрова [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 401-410.

84. Костенко, Е.В. Патофизиологические особенности хронических цереброваскулярных заболеваний и возможности комплексной нейропротективной терапии / Е.В. Костенко, Л.В. Петрова. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2019. – № 1. – С. 24-30.

85. Кужугет, Р.А. Профилактика ишемии головного мозга при каротидной эндартерэктомии : дис. … канд. мед. наук : специальность 14.01.26 – Сердечно-сосудистая хирургия, 14.03.03 – Патологическая физиология / Р.А. Кужугет. – Новосибирск, 2017. – 132 с. – Текст : непосредственный.

86. Кутепов, Д.Е. Патогенез синдрома ишемии-реперфузии / Д.Е. Кутепов, М.С. Жигалова, И.Н. Пасечник. – Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 640-644.

87. Кучеренко, С.С. Методы хирургической профилактики ишемического инсульта / С.С. Кучеренко, Д.Н. Елисеев, Р.В. Сидоров. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник Юга России. – 2017. – № 3. – С. 46-54.

88. Лазаренко, В.А. Взаимоотношения маркеров провоспалительной активации эндотелия и системы фибринолиза у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей до и после оперативных вмешательств / В.А. Лазаренко, Е.А. Бобровская, А.В. Мезенцева. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 1(61). – С. 50-53.

89. Лазаренко, В.А. Динамика липидного профиля и гемореологии у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей на этапах пред- и

послеоперационного периода / В.А. Лазаренко, Е.А. Бобровская, Л.Н. Беликов. – Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 3(47). – С. 206-212.

90. Лазаренко, В.А. Состояние макрогемодинамики и микроциркуляции у пациентов с окклюзионно-стенотическим поражением магистральных артерий нижних конечностей при различных типах реваскуляризующих вмешательств / В.А. Лазаренко, Е.А. Бобровская, Г.А. Бондарев. – Текст : непосредственный // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2019. – № 1. – С. 14-22.

91. Лазаренко, В.А. Уровень окисленных липопротеинов низкой плотности и эндотелиальный статус у больных облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей после реконструктивных операций на аортоподвздошно-бедренном сегменте / В.А. Лазаренко, Е.А. Бобровская, Л.Н. Тулупова. – Текст : непосредственный // Атеросклероз и дислипидемии. – 2018. – № 3(32). – С. 13-19.

92. Лазаренко, В.А. Характер изменения фибринолитической активности у больных облитерирующим атеросклерозом и исходы реконструктивых вмешательств на бедренно-подколенном сегменте / В.А. Лазаренко, Е.А. Бобровская. – Текст : непосредственный // От фундаментальных знаний к тонкому владению скальпелем: сборник научных трудов Международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Святителя Луки, архиепископа Симферопольского и Крымского) (Курск, 03-04 октября 2019 года) / под редакцией В.А. Лазаренко. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2019. – С. 58-61.

93. Ланкин, В.З. Важная роль свободнорадикальных процессов в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2016. – № 12. – С. 97-105.

94. Ланкин, В.З. Влияние гиполипидемической терапии на уровень окислительно модифицированных липопротеидов низкой плотности / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Г.Г. Коновалова. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 8. – С. 39-44.

95. Ланкин, В.З. Итоги изучения патофизиологических последствий нарушения регуляции свободнорадикальных процессов: тупик или новый импульс? / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе. – Текст : непосредственный // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. – Т.1, № 3. – С. 160-167.

96. Лотош, Н.Ю. Модификация альбумина с различной степенью окисления SH-групп при взаимодействии с глюкозой / Н.Ю. Лотош, С.В. Савельев, А.А. Селищева. – Текст : непосредственный // Биоорганическая химия. – 2016. – Т. 42, № 6. – С. 689-696.

97. Луста, К.А. Участие медиаторов воспаления в развитии атеросклероза в стенках аорты человека / К.А. Луста. – Текст : непосредственный // Достижения и инновации современной морфологии : сборник трудов научно-практической конференции с международным участием, посвященной 115-летию со дня рождения академика Д.М. Голуба: в 2-х т. / под редакцией П.Г. Пивченко, Н.А. Трушель. – 2016. – С. 12-16.

98. Лысенко, В.И. Оксидативный стресс как неспецифический фактор патогенеза органных повреждений (обзор литературы и собственных исследований) / В.И. Лысенко. – Текст : непосредственный // Медицина неотложных состояний. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 24-35.

99. Магрук, М.А. Биомаркеры, ассоциированные с атерогенезом: актуальный статус и перспективные направления / М.А. Магрук, А.А. Мосикян, А.Ю. Бабенко. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 12. – С. 148-152.

100. Макаров, Д.Н. Биохимические параметры крови как предикторы госпитальной летальности при ампутации конечности у пациентов с заболеваниями периферических артерий / Д.Н. Макаров. – Текст : непосредственный // Медицина в Кузбассе. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 23-27.

101. Маклецова, М. Г. Двойственная роль полиаминов при ишемии головного мозга – нейротоксичность и нейропротекция / М. Г. Маклецова, Т. Н. Федорова. – Текст : непосредственный // Живые и биокосные системы. – 2016. – № 17. – С. 2.

102. Мартусевич, А.К. Антиоксидантная терапия: современное состояние, возможности и перспективы / А.К. Мартусевич, К.А. Карузин, А.С. Самойлов. – Текст : непосредственный // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 5-23.

103. Медико-социальные предикторы развития послеоперационных осложнений у больных атеросклерозом / А. С. Волкова, И. Н. Каграманян, М. В. Ильин [и др.] – Текст : непосредственный // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 39-43.

104. Медико-социальный профиль (социологический портрет) больных атеросклерозом / А. С. Волкова, И. Н. Каграманян, М. В. Ильин, И. Н. Староверов – Текст : непосредственный // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2022. – Т. 27, № 4. – С. 55-56.

105. Метаболизм холестерина в макрофагах / В.А. Хотина, В.Н. Сухоруков, Д.А. Каширских [и др.]. – Текст : непосредственный // Комплексные проблемы сердечно - сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9, №2. – С. 91-101.

106. Миклишанская, С.В. Типы ожирения и их влияние на отдаленные исходы у больных с сердечно - сосудистыми заболеваниями / С. В. Миклишанская, Н. А. Мазур. – Текст : непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 125-131.

107. Молекулярный стресс и хронические нарушения обмена веществ / Э.А. Юрьева, Н.Н. Новикова, В.В. Длин, Е.С. Воздвиженская. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 12-22.

108. Мосейчук, К.А. Оптимизация диагностики и лечения пациентов с дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях амбулаторно-поликлинической практики по данным регистрового наблюдения : дис. … канд. мед. наук : специальность 14.01.04 – Внутренние болезни / К.А. Мосейчук. – Рязань, 2017. – 125 с. – Текст : непосредственный.

109. Москалев, А.В. Характеристика отдельных иммунологических аспектов атерогенеза / А.В. Москалев, А.С. Рудой, А.В. Апчел. – Текст : непосредственный

// Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – № 1(57). – С. 205-209.

110. Нагибина, Ю.В. Медико-социальные особенности больных ишемической болезнью сердца с различным уровнем депрессии / Ю.В. Нагибина, М.И. Кубарева, Д.С. Князева. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 142-151.

111. Нарушение мозгового кровообращения среди пациентов трудоспособного возраста / Н.С. Брынза, Т.Н. Проклова, Д.И. Лебедева [и др.]. – Текст : непосредственный // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – Т. 28, № 5. – С. 916-921.

112. Нарушение функциональной активности митохондрий при МТТ-анализе выживаемости культивируемых нейронов / А.М. Сурин, Р.Р. Шарипов, И.А. Красильникова [и др.]. – Текст : непосредственный // Биохимия. – 2017. – Т. 82, № 6. – С. 970-984.

113. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий / Л. А. Бокерия, А. В. Покровский, Г. Ю. Сокуренко [и др.]; Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское научное общество рентгенэндоваскулярных хирургов и интервенционных радиологов, Российское научное общество рентгенэндоваскулярных хирургов и интервенционных радиологов, Всероссийское научное общество кардиологов, Всероссийское научное общество кардиологов, Ассоциация флебологов РоссииАссоциация флебологов России. – Москва : МЗ РФ, 2013. – 72 с.

114. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей / Р. С. Акчурин, Б. Г. Алекян, Т. В. Апханова [и др.]; Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Российское общество хирургов, Российское кардиологическое общество, Российская ассоциация эндокринологов. – Москва :

Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева, 2019. – 89 с.

115. Небылицин, Ю.С. Синдром ишемии-реперфузии нижних конечностей / Ю.С. Небылицин, С.С. Лазуко, Е.А. Кутько. – Текст : непосредственный // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 18-31.

116. Нестерова, И.В. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1 / И.В. Нестерова, Н.В. Колесникова, Г.А. Чудилова. – Текст : непосредственный // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 219-230.

117. Новиков, В.Е. Перспективы применения антигипоксантов в лечении митохондриальных дисфункций / В.Е. Новиков, О.С. Левченкова, Е.Н. Иванцова. – Текст : непосредственный // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19, № 1. – 41-55.

118. О роли загрязнения воздуха взвешенными частицами в патогенезе сердечно - сосудистых заболеваний. Меры профилактики / А.Ф. Колпакова, Р.Н. Шарипов, О.А. Волкова, Ф.А. Колпаков. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 71-77.

119. Обоснование генерирования цвиттерионов оксиводы и синглетных атомов кислорода из молекул пероксида водорода в водных растворах / А.А. Чумаков, О.А. Котельников, Ю.Г. Слижов, Т.С. Минакова. – Текст : непосредственный // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 44-59.

120. Обрезан, А.Г. Гетерогенность атеросклероза / А.Г. Обрезан, А.В. Данилова. – Текст : непосредственный // Кардиология: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – № 1–2 (24). – С. 54-59.

121. Обстоятельства риска гемодинамической нестабильности в периоперационном периоде у больных с распространенным атеросклерозом / Н.И. Глушков, М.А. Иванов, А.В. Кебряков [и др.]. – Текст : непосредственный // Профилактическая и клиническая медицина. – 2016. – № 4 (61). – С. 59-64.

122. Ойноткинова, О.Ш. Медико-экологические факторы в развитии сердечно – сосудистых заболеваний / О.Ш. Ойноткинова, Н.А. Ермаков, Б.Л. Шкловский. – Текст : непосредственный // Здоровье мегаполиса. – 2021. – Т. 2, № 4. – С. 42-52.

123. Операции на сонных артериях в остром периоде ишемического инсульта / М.С. Михайлов, А.В. Вавилов, А.И. Грицаенко [и др.]. – Текст : непосредственный // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 48-54.

124. Опыт лечения сочетанной патологии острого нарушения мозгового кровообращения и инфаркта миокарда / Р.Р. Билалова, Г.З. Ибрагимова, А.Р Зайцева [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, № 5. – С. 16-22.

125. Орлов, Ю.П. Гипоксия и гипероксия в практике анестезиолога-реаниматолога. Роль сукцинатов при критических состояниях / Ю.П. Орлов, В. В. Афанасьев. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2018. – Т. 26, № 2. – С. 226-237.

126. Осложнения в хирургии реконструкции каротидного артериального бассейна: причины и пути снижения / А.В. Яриков, А.С. Мухин, В.Г. Лютиков, А.А. Бояршинов. – Текст : непосредственный // Тюменский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 26-33.

127. Основные патогенетические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции / М.М. Танашян, О.В. Лагода, К.В. Антонова, А.А. Раскуражев. – Текст : непосредственный // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 5-10.

128. Особенности гемокоагуляционных нарушений у больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей на фоне сахарного диабета / Е.В. Дрожжин, И.И. Кательницкий, Ю.В. Никитина [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Национального медико–хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 49-52.

129. Особенности факторов риска, течения инфаркта миокарда и тактики ведения пациентов молодого возраста по данным двух госпитальных регистров / О.Л. Барбараш, Д.Ю. Седых, И.С. Быкова [и др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 250-257.

130. Отдаленные результаты хирургических вмешательств на артериях при критической ишемии нижних конечностей / А.Д. Асланов, А.Г. Куготов, Л.М. Сахтуева [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико–социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2018. – № 2. – С. 74-90.

131. Панфилов, В.А. Методы реконструкции бифуркации общей сонной артерии при атеросклеротическом поражении / В.А. Панфилов, А.О. Вирганский, И.А. Золотухин. – Текст : непосредственный // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 62, № 5. – С. 390-397.

132. Панченко, Е.П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) / Е.П. Панченко. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2009. – № 10. – С. 9-15.

133. Патоморфоз магистральных сосудов конечностей при экспериментальном атерогенном воспалении. Роль адвентициально-интимальных взаимоотношений (обзор) / А.К. Кириченко, Н.Н. Патлатая, А.Ф. Шаркова [и др.]. – Текст : непосредственный // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 162-176.

134. Погосян, В.А. Медико-социальная характеристика пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в Свердловской области / А.В. Погосян, Д.О. Михайлова – Текст : непосредственный // Уральский медицинский журнал – 2019. – № 10 (178). – С. 131-135.

135. Показатели поглощения кислорода крови при развитии послеоперационного рестеноза брахиоцефальных артерий / А. С. Чулкова, Е. Т. Бондаренко, М. В.

Ильин, И. Н. Староверов – Текст : непосредственный // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2020. – Т. 25, № 1. – С. 36-39.

136. Показатели эритроцитов, характеризующие формирование их восстановительного потенциала при отдельных сердечно - сосудистых и гематологических заболеваниях / Н.М. Елкина, В.В. Казакова, Н.Е. Загноенко, С.В. Коношенко. – Текст : непосредственный // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2016. – № 2(68) (1). – С. 14-20.

137. Покровский, А.В. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 году / А.В. Покровкий, А.Л. Головюк. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 1-46.

138. Предикторы неблагоприятных событий в среднеотдаленном послеоперационном периоде у пациентов, перенесших каротидную эндартерэктомию / Р.С. Тарасов, А.Н. Казанцев, А.Р. Шабаев [и др.]. – Текст : непосредственный // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 50-58.

139. Предикторы осложнений открытой операции по поводу окклюзии аортоподвздошного сегмента / А.А. Дюсупов, Б.С. Буланов, А.А. Дюсупов, [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2019. – Т. 7, № 4 (26). – С. 15-22.

140. Проблема стратификации сердечно - сосудистого риска в зависимости от выраженности атеросклероза сонных и бедренных артерий / А.И. Ершова, Т.В. Балахонова, А.А. Иванова [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 75-81.

141. Процессы липопероксидации при различных патологических состояниях и возможности их коррекции / Е.В. Лоскутова, Х.М. Вахитов, А.М. Капралова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вятский медицинский вестник. – 2019. – № 4(64). – С. 92-96.

142. Пшенников, А.С. Морфологическая иллюстрация изменений артериального эндотелия на фоне ишемического и реперфузионного повреждений / А.С.

Пшенников, Р.В. Деев. – Текст : непосредственный // Российский медико–биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2018. – Т. 26, № 2. – С. 184-194.

143. Пятилетний прогноз пациентов с ишемической болезнью сердца и другими соматическими заболеваниями: данные многоцентрового ингушского исследования / П.О. Угурчиева, Р.Т. Дидигова, З.О. Угурчиева, Н.М. Мамедов. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 3. – С. 17-22.

144. Рахманова, О.В. Выраженность оксидативного, нитрозативного и карбонильного стрессов у пациентов разного возраста, страдающих артериальной гипертонией / О.В. Рахманова. – Текст : непосредственный // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 5. – С. 25-29.

145. Рахманова, О.В. Нитрозилирующий стресс в патогенезе повреждения эндотелия у пациентов среднего возраста, страдающих АГ / О.В. Рахманова. – Текст : непосредственный // Инновации в медицине : сборник материалов Восьмой международной дистанционной научной конференции, посвященной 82-летию Курского государственного медицинского университета / под редакцией В.А. Лазаренко, П.В. Ткаченко. – Курск, 2017. – С. 102-105.

146. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: Медиасфера, 2006. – 312 с. – Текст : непосредственный.

147. Рейхерт, Л.И. Патогенетическое обоснование использования показателей, характеризующих антиоксидантный статус организма, в диагностике заболеваний нервной системы / Л.И. Рейхерт, О.А. Кичерова. – Текст : непосредственный // Академический журнал Западной Сибири. – 2019. – № 1 (78). – С. 48-49.

148. Рекомендации Европейской ассоциации кардиологов и Европейской ассоциации атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий: модификация липидов с целью снижения кардиоваскулярного риска / О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай [и др.]. – Текст : непосредственный // Крымский терапевтический журнал. – 2019. – № 4. – С. 32-37.

149. Ретроспективный анализ факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с ишемическим инсультом / К.В. Бударова, А.Н. Шмаков, О.С. Остапенко, В.В. Ботяйкина. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский вестник. – 2020. – № 1. – С. 8-12.

150. Роль ауторегуляции мозгового кровотока в хирургии стенозов внутренних сонных артерий / В.Б. Семенютин, В.А. Алиев, А.А. Никифорова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 6. – С. 81-86.

151. Роль гемореологии, перекисного окисления липидов, антиоксидантов и микроциркуляции у больных ишемической болезнью сердца перенесших аорто - коронарное шунтирование / О.Ш. Ойноткинова, А.П. Баранов, М.Р. Цукаева [и др.]. – Текст : непосредственный // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 154.

152. Роль дислипидемии и воспалительных белков в развитии изолированного и мультифокального атеросклеротического повреждения сосудов головного мозга и сердца / Р.С. Билютин-Асланян, Н.В. Хайцев, Л.Д. Балашов, А.А. Кравцова. – Текст : непосредственный // Российские биомедицинские исследования. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 26-32.

153. Роль окислительного стресса и реологических свойств крови при остром коронарном синдроме на фоне сахарного диабета у лиц опасных профессий / О.Ш. Ойноткинова, Е.А. Корниенко, М.Р. Цукаева, Б.Л. Шкловский. – Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 131-138.

154. Роль хемокинов в иммунопатогенезе атеросклероза / А.В. Москалев, В.Б. Сбойчаков, В.Н. Цыган, А.В. Апчел. – Текст : непосредственный // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – № 1(61). – С. 195-202.

155. Романенко, А.В. Механизмы гипоксически-ишемического повреждения мозга при инсульте, пути коррекции / А.В. Романенко, Э.Ю. Соловьева. – Текст : непосредственный // Нервные болезни. – 2021. – № 1. – С. 18-26.

156. Рустамова, Х.Е. Динамика и структура сердечно - сосудистых заболеваний / Х.Е. Рустамова, М.Э. Ахмедов, Н.Б. Нуралиева. – Текст : непосредственный // Школа эпидемиологов: теоретические и прикладные аспекты эпидемиологии : сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции (Казань, 13 марта 2020 года). – Казань: Общество с ограниченной ответственностью "Практика", 2020. – С. 59-61.

157. Саранчина, Ю.В. Клеточный состав атеросклеротических бляшек / Ю.В. Саранчина, С.В. Дутова, О.Ю. Килина. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 1. – С. 57.

158. Связь нарушений прооксидантно-антиоксидантного состояния с развитием морфофункциональных нарушений у крыс с субтотальной церебральной ишемией / Н.Е. Максимович, Б.И. Бонь, Э.И. Троян, Н.А. Валько. – Текст : непосредственный // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40, № 4. – С. 28-34.

159. Сенаторова, О.В. Отношение к здоровью и профилактике заболеваний — как показатель общественного здоровья / О.В. Сенаторова, В.А. Кузнецов, А.С. Труфанов. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – 156-160.

160. Скорикова, В.Г. Спектрофотометрические методы изучения процессов перекисного окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта / В.Г. Скорикова, О.А. Кичерова, Л.И. Рейхерт. – Текст : непосредственный // Научный форум. Сибирь. – 2017. – Т. 3, № 1. – С. 72-73.

161. Смертность трудоспособного населения России от сердечно - сосудистых заболеваний / Е.В. Усачева, А.В. Нелидова, О.М. Куликова, И.П. Флянку. – Текст : непосредственный // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 159-165.

162. Смолко, Д.Г. Динамика когнитивных функций и биомаркеров ишемии мозга при лечении кортексином пациентов с хронической сосудисто-мозговой патологией / Д.Г. Смолко. – Текст : непосредственный // Международный неврологический журнал. – 2017. – № 1 (87). – С. 128-132.

163. Современные возможности профилактики развития критической ишемии при заболеваниях артерий нижних конечностей в хирургической практике на амбулаторном этапе / И.Н. Бродский, В.А. Луценко, Р.В. Деев, А.А. Исаев. – Текст : непосредственный // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2019. – № 2(78). – С. 54-55.

164. Современные подходы к реваскуляризации бедренно-подколенных поражений. Достижения и перспективы / А.В. Чебан, П.В. Игнатенко, А.А. Рабцун [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 104-110.

165. Созарукова, М.М. Сывороточный альбумин как источник и мишень свободных радикалов в патологии / М.М. Созарукова, Е.В. Проскурнина, Ю.А. Владимиров. – Текст : непосредственный // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2016. – № 1. – С. 61-67.

166. Соловьева, Э.Ю. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению / Э.Ю. Соловьева, И.П. Амелина. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2020. – № 2. – С. 15-23.

167. Способ защиты головного мозга при каротидных реконструкциях у пациентов в остром периоде ишемического инсульта / Э.Х. Байчоров, А.М. Шахназарян, Р.А. Чемурзиев [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 347-351.

168. Сравнительная характеристика анестезиологического обеспечения и видов оперативного вмешательства у пациентов с атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий / А.Ф. Нуриманшин, М.Ш. Кашаев, Ф.Ф. Фархутдинов, И.Р. Каримов. – Текст : непосредственный // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – № 1. – С. 57-63.

169. Степень окислительной модификации белков в тканях крыс при сахарном диабете 2 типа / Е.И. Склярова, Т.Н. Попова, К.К. Шульгин, В.В. Спицина. – Текст : непосредственный // Вестник современных исследований. – 2017. – № 4–1(7). – С. 12-15.

170. Структура госпитальных и отдаленных осложнений хирургического лечения стенотических поражений коронарных и сонных артерий / Р.С. Тарасов, А.Н. Казанцев, Н.Н. Бурков [и др.]. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 89-95.

171. Сумароков, А.Б. Сопряжение механизмов действия гиполипидемической и антитромботической терапии. Обзор / А.Б. Сумароков, Л.И. Бурячковская. – Текст : непосредственный // Атеросклероз и дислипидемии. – 2021. – № 1. – С. 5-20.

172. Тименова, С.В. Анализ факторов риска ишемического инсульта у пациентов с критическим стенозом брахиоцефальных артерий / С.В. Тименова. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы медицины: сборник материалов итоговой научно-практической конференции (Гродно, 28-29 января 2021 года). – Гродно : Гродненский государственный медицинский университет, 2021. – С. 843-844.

173. Титов, В.Н. Олеиновые, пальмитиновые триглицериды, липопротеины очень низкой плотности. Атеросклероз, атероматоз артерий и патогенез ишемической болезни сердца / В.Н. Титов, А.П. Щекотова. – Текст : непосредственный // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36, № 1. – С. 102-117.

174. Титова, С.Н. Медико-социальные аспекты заболеваемости хроническим пиелонефритом взрослого населения и пути совершенствования профилактики : дис. … канд. мед. наук : специальность 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение / С.Н. Титова. – Москва, 2020. – 210 с. – Текст : непосредственный.

175. Токарев, А.Р. Нейро–цитокиновые механизмы острого стресса (обзор литературы) / А.Р. Токарев. – Текст : непосредственный // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 194–204.

176. Тятенкова, Н.Н. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения Ярославской области / Н.Н. Тятенкова, Ю.Е. Уварова. – Текст : непосредственный // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 164-170.

177. Убушиев, С.Д. Анализ мировых тенденций в стратегии хирургического лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом / С.Д. Убушиев, М.А. Шогенов, Н.А. Дарвиш. – Текст : непосредственный // Клиническая физиология кровообращения. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 46-52.

178. Уткина, Е.А. Гетерогенность липопротеидов и их роль в развитии сердечно - сосудистых заболеваний / Е.А. Уткина, О.И. Афанасьева, С.Н. Покровский. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 5. – С. 82-89.

179. Факторы риска и исходы острого почечного повреждения в раннем периоде после кардиохирургических операций / В.В. Базылев, А.А. Горностаев, А.А. Щегольков, А.В. Булыгин. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 76-80.

180. Факторы риска когнитивных нарушений у пациентов после проведения каротидной эндартерэктомии / Н.И. Глушков, М.А. Иванов, А.С. Артемова, В. Белоказанцева. – Текст : непосредственный // Профилактическая и клиническая медицина. – 2018. – № 3 (68). – С. 50-57.

181. Федин, А.И. Диагностика и лечение хронической ишемии мозга / А.И. Федин. – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, №2. – С. 8-12.

182. Федин, А.И. Дисфункция эндотелия, сосудистое воспаление и окислительный стресс у пациентов с хронической ишемией мозга при стенозах внутренних сонных артерий / А.И. Федин, Е.В. Старых, О.А. Баранова. – Текст : непосредственный // Лечебное дело. – 2018. – № 1. – С. 66-71.

183. Фокина, Е.Г. Биохимический паспорт – лабораторный инструмент оценки здоровья человека в клинических исследованиях / Е.Г. Фокина. – Текст : непосредственный // Фармация. – 2015. – № 5. – С. 36-40.

184. Функция почек и прогрессирование некоронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца через год после коронарного шунтирования / А.В. Безденежных, А.Н. Сумин, Н.А. Безденежных [и др.]. –

Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 3. – С. 39-47.

185. Хирургическое лечение болезней системы кровообращения в Российской Федерации (2010-2014 гг.) / Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, Р.Г. Гудкова, В.М. Ватолин. – Текст : непосредственный // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 1. – С. 63-69.

186. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза: патология коронарного и брахиоцефального бассейнов и предикторы развития ранних неблагоприятных событий / Р.С. Тарасов, А.Н. Казанцев, С.В. Иванов [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 37-44.

187. Чаулин, А.М. Роль загрязнения атмосферного воздуха мелкодисперсными частицами в патогенезе атеросклероза / А.М. Чаулин, А.К. Сергеев, Ю.В. Григорьева. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 4. – С. 101.

188. Чаулин, А.М. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы) / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева, Д.В. Дупляков. – Текст : непосредственный // Медицина в Кузбассе. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 34-41.

189. Чеснокова, Н.П. Общая характеристика антиоксидантных систем макроорганизма / Н.П. Чеснокова. – Текст : непосредственный // Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний различной этиологии / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова, Г.А. Афанасьева. – Москва : Издательство «Академия Естествознания», 2012. – Глава 2. – С. 213-223.

190. Чуканова, Е.И. Хроническая ишемия мозга, нейропластичность, возможности терапии / Е.И. Чуканова, А.С. Чуканова. – Текст : непосредственный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 102-107.

191. Чулкова, А. С. Кинетика поглощения кислорода крови у больных атеросклерозом и сахарным диабетом / А. С. Чулкова, Е. Т. Бондаренко, М. В. Ильин – Текст : непосредственный // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 67-68.

192. Чулкова, А. С. Кинетика поглощения кислорода крови у больных атеросклерозом / А. С. Чулкова, Е. Т. Бондаренко, М. В. Ильин – Текст : непосредственный // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2019. – № 2. – С. 74-79.

193. Чулкова, А.С. Индуцированное окисление крови при выполнении реконструктивных операций у больных атеросклерозом брахиоцефальных артерий / А.С. Чулкова, М.В. Ильин // International scientific review of the problems of natural sciences and medicine : Collection of scientific articles XIX International correspondence scientific specialized conference, Boston, 02–03 августа 2020 года. – Boston: PROBLEMS OF SCIENCE, 2020. – С. 46-53.

194. Чулкова, А.С. Индуцированное окисление крови при проведении реваскуляризации у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей / А.С. Чулкова, М.В. Ильин // Фундаментальные и прикладные научные исследования: актуальные вопросы, достижения и инновации : сборник статей XXXVI Международной научно-практической конференции : в 2 ч., Пенза, 27 июля 2020 года. Том Часть 1. – Пенза: «Наука и Просвещение» (ИП Гуляев Г.Ю.), 2020. – С. 233-236.

195. Чулкова, А.С. Показатели индуцированного окисления крови при атеросклерозе / А.С. Чулкова, Е.Т. Бондаренко, М.В. Ильин. – Текст: непосредственный // V Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция Российского кардиологического общества «Нижегородская зима» с международным участием : тезисы докладов (Нижний Новгород. 5-6 февраля 2021 года). – Нижний Новгород, 2021. – С. 69-70

196. Шальнова, С.А. Тренды смертности от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований у российских мужчин и женщин 2000-2016 гг.

/ С.А. Шальнова, О.М. Драпкина. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, №1. – С. 77-83.

197. Шамкина, А.Р. Сердечно - сосудистые события и смертность в отдаленном периоде у молодых пациентов с перенесенными острыми нарушениями мозгового кровообращения / А.Р. Шамкина, Ш.Ш. Галеева. – Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, № 1. – С. 58-66.

198. Шестаков, В.В. Антиоксидантный статус пациентов с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта / В.В. Шестаков, С.И. Селезнева, Д.Ю. Соснин. – Текст : непосредственный // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34, № 6. – С. 22-28.

199. Шидловский, А. С. Варианты механизмов изменения активности трансаминаз: клиническая интерпретация / А.С. Шидловский, А. И. Салтанов. – Текст : непосредственный // Вестник интенсивной терапии. – 2015. – № 1. – С. 22-32.

200. Шишкова, В.Н. Современные возможности нейрореабилитации: перспективы медикаментозной поддержки в разные периоды восстановления / В.Н. Шишкова. – Текст : непосредственный // Нервные болезни. – 2020. – № 2. – С. 75-78.

201. Шойбонов, Б.Б. Новый метод оценки окисляемости липопротеинов низкой плотности / Б.Б. Шойбонов, С.М. Толпыго, О.М. Драпкина. – Текст : непосредственный // Академический журнал Западной Сибири. – 2018. – Т. 14, № 4(75). – С.27-31.

202. Шульгинова, А.А. Иммунные и метаболические нарушения у больных с хронической ишемией мозга; способы фармакологической дифференцированной коррекции : дис.… д-ра мед. наук : специальность 14.03.00 – Медико-биологические науки / А.А. Шульгинова. – Москва, 2019. – 322 с. – Текст : непосредственный.

203. Шутеева, Е.Ю. Анализ клинико-эпидемиологических показателей ишемического инсульта / Е.Ю. Шутеева. – Текст : непосредственный // Региональный вестник. – 2020. – № 2 (41). – С. 16-17.

204. Щукин, И.А. Хронические цереброваскулярные заболевания – патогенетическая коррекция / И.А. Щукин, А.В. Лебедева, М.С. Фидлер. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2016. – № 8. – С. 68-75.

205. Эволюция каротидной эндартерэктомии. Обзор литературы / А.Н. Казанцев, Г.Г. Хубулава, В.Н. Кравчук [и др.]. – Текст : непосредственный // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 22-32.

206. Экспрессия факторов окислительного стресса и апоптоза нейтрофилов при ишемической болезни сердца / М.В. Ильин, П.А. Мальцева, А.С. Волкова [и др.]. – Текст : непосредственный // Иммунология. – 2011. – № 6. – С. 313-315.

207. Этапы формирования в крови и диагностическое значение модифицированных липопротеинов низкой плотности / В.Н. Титов, В.А. Амелюшкина, Т.И. Коткина, А.В. Ариповский. – Текст : непосредственный // Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. – № 2(23). – С. 5-17.

208. Этические аспекты качества жизни больных атеросклерозом / А. С. Волкова, М. В. Ильин, И. Н. Каграманян, А. Л. Хохлов – Текст : непосредственный // Медицинская этика. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 24-27.

209. Якунина, Н.Н. Влияние невротических состояний и низкой стрессоустойчивости на возникновение и течение сердечно – сосудистой патологии / Н.Н. Якунина, Т.В. Пфау. – Текст : непосредственный // Modern Science. – 2020. – № 1–3. – С. 231-236.

210. Al’Aref, S.J. Determinants of In-Hospital Mortality After Percutaneous Coronary Intervention: A Machine Learning Approach / S.J. Al’Aref, G. Singh, A.R. Rosendael. – Text : visual // J Am Heart Assoc. – 2019. – Vol. 8, № 5. – P. e011160.

211. Association of Longitudinal Values of Glycated Hemoglobin With Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes and Multivessel Coronary Artery Disease / P.C. Rezende, M.A. Hlatky, W. Hueb [et al.]. – Text : visual // JAMA Netw Open. – 2020. – Vol. 3, № 1. – P. e1919666.

212. Association of small dense low-density lipoprotein with cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease and diabetes: a prospective, observational cohort

study / J.L. Jin, H.W. Zhang, Y.X. Cao [et al.]. – Text : visual // Cardiovasc Diabetol. – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 45.

213. Byrne, P. Cross-sectional analysis of the prevalence and predictors of statin utilisation in Ireland with a focus on primary prevention of cardiovascular disease. P. Byrne, J. Cullinan, C. Murphy. – Text : visual // BMJ. Open. – 2018. – Vol. 8, № 2. – P. e018524.

214. Cadenas, S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection / S. Cadenas. – Text : visual // Free Radic Biol Med. – 2018. – Vol. 117. – P. 76-89.

215. Chait, A. Remnants of the Triglyceride-Rich Lipoproteins, Diabetes and Cardiovascular Disease / A. Chait, H.N. Ginsberg, T. Vaisar. – Text : visual // Diabetes. – 2020. – Vol. 69, № 4. – P. 508-516.

216. Chamorro, Á. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation / Á. Chamorro, U. Dirnagl, X. Urra [et al.]. – Text : visual // Lancet Neurol. – 2016. – Vol. 15, № 8. – P. 869-881.

217. Chronology of mitochondrial and cellular events during skeletal muscle ischemia–reperfusion / S. Paradis, A.L. Charles, A. Meyer [et al.]. – Text : visual // Am J Physiol Cell Physiol. – 2016. – Vol. 310, № 11. – P. 968-82.

218. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury / M.Y. Wu, G.T. Yiang, W.T. Liao [et al.]. – Text : visual // Cell Physiol Biochem. – 2018. – Vol. 46, № 4. – P. 1650-1667.

219. de Mestral, C. Socioeconomic status and cardiovascular disease: an update / C. de Mestral, S. Stringhini. – Text : visual // Curr. Cardiol. Rep. – 2017. – Vol. 19, № 11. – P 115.

220. Differential Effects of Normoxic and Hyperoxic Reperfusion on Global Myocardial Ischemia–Reperfusion Injury / Y.W. Peng, A. Mohammed, K.B. Deatrick [et al.]. – Text : visual // Semin Thorac Cardiovasc Surg. – 2019. – Vol. 31, № 2. – P. 188-198.

221. Dihlmann, S. Development of arteriosclerosis / S. Dihlmann, A.S. Peters, M. Hakimi. – Text : visual // Pathologe. – 2019. – Vol. 40, № 5. – P. 559-572.

222. Direct measurement of free radical levels in the brain after cortical ischemia induced by photothrombosis / J. Mares, K. Nohejlova, P. Stopka, R. Rokyta. – Text : visual // Physiol Res. – 2016. – Vol. 65, № 5. – P. 853-860.

223. Economic Burden of Cardiovascular Diseases in the Russian Federation in 2016 / A.V. Kontsevaya, O.M. Drapkina, Yu.A. Balanova [et al.]. – Text : visual // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2018. – Vol. 14, № 2. – P. 156-166.

224. Effects of uncomplicated carotid endarterectomy on cognitive function and brain perfusion in patients with unilateral asymptomatic severe stenosis of the internal carotid artery by comparison with unoperated patients / D. Kojima, K. Ogasawara, M. Kobayashi [et al.]. – Text : visual // Neurol Res. – 2016. – Vol. 38, № 7. – P. 580-586.

225. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution / S.G. Al-Kindi, R.D. Brook, S. Biswal, S. Rajagopalan. – Text : visual // Nat. Rev. Cardiol. – 2020. – Vol. 17, № 10. – P 656-672.

226. Finsterer, J. Atherosclerosis Can Be Mitochondrial: A Review / J. Finsterer. – Text : visual // Cureus. – 2020. – Vol. 13, № 12(2). – P. e6987.

227. Francis, A. Ischaemia-reperfusion injury and hyperbaric oxygen pathways: a review of cellular mechanisms / A. Francis, R. Baynosa. – Text : visual / Diving Hyperb Med. – 2017. – Vol. 47, № 2. – P. 110-117.

228. Free-radical processes in stroke patients with vascular comorbidity / E.V. Silina, A.S. Orlova, S.A. Rumyantseva, S.B. Bolevich. – Text : visual // Biology and medicine. – 2016. – Vol. 8, № 7. – P. 344.

229. Gielis, J.F. Oxidative and nitrosative stress during pulmonary ischemia-reperfusion injury: from the lab to the OR / J.F. Gielis, P.A.J. Beckers, J.J. Briedé. – Text : visual // Annals of Translational Medicine. – 2017. – Vol. 5, № 6. – P. 131.

230. Gonna, H. The importance of dyslipidaemia in the pathogenesis of cardiovascular disease in people with diabetes / H. Gonna, K.K. Ray. – Text : visual // Diabetes Obes Metab. – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 6-16.

231. Haas, A.V. Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Diabetes / A.V. Haas, M.E. McDonnell. – Text : visual // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2018. – Vol. 47, № 1. – P. 51-63.

232. Hartley, A. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis – Novel insights and future directions in diagnosis and therapy / A. Hartley, D. Haskard, R. Khamis. – Text : visual // Trends Cardiovasc Med. – 2019. – Vol. 29, № 1. – P. 22-26.

233. Human Peripheral blood mononuclear cells incubated in vasculogenic conditioning medium dramatically improve ischemia/reperfusion acute kidney injury in mice / T. Ohtake, S. Kobayashi, S. Slavin [et al.]. – Text : visual // Cell Transplant. – 2018. – Vol. 27, № 3. – P. 520-530.

234. Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature: Part 2 of a 3-Part Series / T. Münzel, G.G. Camici, C. Maack [et al.]. – Text : visual // J Am Coll Cardiol. – 2017. – Vol. 70, № 2. – P. 212-229.

235. Inducible nitric oxide synthase: Good or bad? / M. Lind, A. Hayes, M. Caprnda [et al.]. – Text : visual // Biomed Pharmacother. – 2017. – Vol. 93. – P. 370-375.

236. Inhaled nitric oxide to control platelet hyper-reactivity in patients with acute submassive pulmonary embolism / J.A. Kline, M.A. Puskarich, J.W. Pike [et al.]. – Text : visual // Nitric Oxide. – 2020. – Vol. 96. – P. 20-28.

237. Integrated approach for data acquisition, visualization and processing of analog polarographic systems for bioenergetics studies / Potter L., Krusienski D., Kennedy J., Hoppel Cl., Lai N. – Text : visual // Anal Biochem. – 2020. – Vol. 590. – P. 113515.

238. Ischemia/Reperfusion / T. Kalogeris, C.P. Baines, M. Krenz, R.J. Korthuis. – Text : visual // Compr Physiol. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 113-170.

239. Ischemia/Reperfusion Injury following Acute Myocardial Infarction: A Critical Issue for Clinicians and Forensic Pathologists / M. Neri, I. Riezzo, N. Pascale [et al.]. – Text : visual // Mediators Inflamm. – 2017. – P. 7018393.

240. Kockler, K.B. Making and Breaking Chemical Bonds by Chemiluminescence / K.B. Kockler, H. Frisch, C. Barner-Kowollik. – Text : visual // Macromol Rapid Commun. – 2018. – Vol. 39, № 21. – P. e1800516.

241. Komajda, M. Profile and treatment of chronic coronary syndromes in European Society of Cardiology member countries: The ESC EORP CICD-LT registry / M.

Komajda, F. Cosentino, R. Ferrari. – Text : visual // Eur J Prev Cardiol. – 2021. – Vol. 28, № 4. – P. 432-445.

242. Lazarenko, V.A. Hyperhomocysteinemia and functional state of endothelium in patients with peripheral artery disease with arterial reconstructions / V.A. Lazarenko, E.A. Bobrovskaya. – Text : visual // Новости хирургии. – 2018. – Vol. 26, № 2. – P. 188-194.

243. Lu, H. Metabolic Pathway Genes Associated with Susceptibility Genes to Coronary Artery Disease / H. Lu, Y. Chen, L. Li. – Text : visual // Int J Genomics. – 2018. – P. 9025841.

244. Manuel and Interpretation Guide Sf-36 Health Survey. / J.E. Ware, K.K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek; Boston: Nimrod press, 2000. – P. 316. – Text : visual.

245. Martini, F. Fundamentals of anatomy and physiology / F. Martini, W.C. Ober. – Upper Saddle River, N.J.: Prentice Hall, 2001. – 1001 p. – Text : visual.

246. Maruhashi, T. Bilirubin and Endothelial Function / T. Maruhashi, Y. Kihara, Y. Higashi. – Text : visual // J Atheroscler Thromb. – 2019. – Vol. 26, № 8. – P. 688-696.

247. Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis / C. Khatana, N.K. Saini, S. Chakrabarti [et al.]. – Text : visual // Oxid Med Cell Longev. – 2020. – P. 5245308.

248. Menon, B. Evaluating the Role of Oxidative Stress in Acute Ischemic Stroke / B. Menon, K. Ramalingam, R. Kumar. – Text : visual // J Neurosci Rural Pract. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 156-159.

249. Mineo, C. Lipoprotein Receptor Signaling in Atherosclerosis / C. Mineo. – Text : visual // Cardiovasc Res. – 2019. – P. cvz338.

250. Mitochondrial complex I in the post-ischemic heart: reperfusion-mediated oxidative injury and protein cysteine sulfonation / P.T. Kang, C.L. Chen, P. Lin [et al.]. – Text : visual // J Mol Cell Cardiol. – 2018. – Vol. 121. – P. 190-204.

251. Mousa, A. Carotid Endarterectomy Before and After CREST / A. Mousa, M. Broce. – Text : visual // Journal of Endovascular Therapy. – 2016. – Vol. 23. – P. 536-537.

252. Munjal, A. Atherosclerosis: orchestrating cells and biomolecules involved in its activation and inhibition / A. Munjal, R. Khandia. – Text : visual // Adv Protein Chem Struct Biol. – 2020. – Vol. 120. – P. 85-122.

253. Narne, P. Interplay between mitochondrial metabolism and oxidative stress in ischemic stroke: An epigenetic connection / P. Narne, V. Pandey, P.B. Phanithi // Mol Cell Neurosci. – 2017. – Vol. 82. – P. 176-194.

254. Negre-Salvayre, A. Role of reactive oxygen species in atherosclerosis: Lessons from murine genetic models / A. Negre-Salvayre, P. Guerby, S. Gayral. – Text : visual // Free Radic Biol Med. – 2020. – Vol. 149. – P. 8-22.

255. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke / R.L. Jayaraj, S. Azimullah, R. Beiram [et al.]. – Text : visual // J Neuroinflammation. – 2019. – Vol. 16, № 1. – P. 142.

256. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus–accelerated atherosclerosis / T. Yuan, T. Yang, H. Chen [et al.]. – Text : visual // Redox Biol. – 2019. – Vol. 20. – P. 247-260.

257. Nitti, M. Heme Oxygenase Dependent Bilirubin Generation in Vascular Cells: A Role in Preventing Endothelial Dysfunction in Local Tissue Microenvironment? / M. Nitti, A.L. Furfaro, G.E. Mann. – Text : visual // Front Physiol. – 2020. – Vol. 11. – P. 23.

258. Nolfi-Donegan, D. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement / D. Nolfi-Donegan, A. Braganza, S. Shiva. – Text : visual // Redox Biol. – 2020. – Vol. 37. – P. 101674.

259. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis / P.G. Steg, D.L. Bhatt, P.W. Wilson [et al.]. – Text : visual // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – P. 1197-1206.

260. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases / M.A. Incalza, R. D'Oria, A. Natalicchio [et al.]. – Text : visual // Vascular Pharmacology. – 2018. – Vol. 100. – P. 1-19.

261. Oxidative stress in atherosclerosis / A.J. Kattoor, N.V.K. Pothineni, D. Palagiri, J.L. Mehta. – Text : visual // Current Atherosclerosis Reports. – 2017. – Vol. 19, № 11. – P. 42.

262. Oxidative Stress in Human Atherothrombosis: Sources, Markers and Therapeutic Targets / J.L. Martin-Ventura, R. Rodrigues-Diez, D. Martinez-Lopez [et al.]. – Text : visual // Int J Mol Sci. – 2017. – Vol. 18, № 11. – P. E2315.

263. Oxidative stress-mediated atherosclerosis: mechanisms and therapies / X. Yang, Y. Li, Y. Li [et al.]. – Text : visual // Frontiers in Physiology. – 2017. – Vol. 8. – P. 600.

264. Oxidized low–density lipoprotein (LDL) and LDL cholesterol are associated with outcomes of minor stroke and TIA / A. Wang, L. Dai, N. Zhang [et al.]. – Text : visual // Atherosclerosis. – 2020. – Vol. 297. – P. 74-80.

265. Papac-Milicevic, N. Malondialdehyde Epitopes as Targets of Immunity and the Implications for Atherosclerosis / N. Papac-Milicevic, C.J. Busch, C.J. Binder. – Text : visual // Adv Immunol. – 2016. – Vol. 131. – P. 1-59.

266. Pomalidomide Ameliorates H_2O_2–Induced Oxidative Stress Injury and Cell Death in Rat Primary Cortical Neuronal Cultures by Inducing Anti–Oxidative and Anti–Apoptosis Effects / Y.R. Tsai, C.F. Chang, J.H. Lai [et al.]. – Text : visual // Int J Mol Sci. – 2018. – Vol. 19, № 10. – P. E3252.

267. Poor glycemic control impairs the cardioprotective effects of red blood cells on myocardial ischemia/reperfusion injury / J.M. Muessig, L. Moellhoff, J. Noelle [et al.]. – Text : visual // Nitric Oxide. – 2020. – Vol. 97. – P. 1-10.

268. Predictors of long-term HRQOL following cardiac surgery: a 5-year follow-up study. / D. Grazulyte, I. Norkiene, E. Kazlauskas [et al.]. – Text : visual // Health Qual Life Outcomes. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 197.

269. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients with Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study / B. Safdar, E.S. Spatz, R.P. Dreyer [et al.]. – Text : visual // J Am Heart Assoc. – 2018. – Vol. 7, № 13. – P. e009174.

270. Regulation of Mitochondrial Electron Transport Chain Assembly / S. Cogliati, I. Lorenzi, G. Rigoni [et al.]. – Text : visual // J Mol Biol. – 2018. – Vol. 430, № 24. – P. 4849-4873.

271. Reiner, Ž. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease / Ž. Reiner. – Text : visual // Nat Rev Cardiol. – 2017. – Vol. 14, № 7. – P. 401-411.

272. Relationship between calculated total antioxidant status and atherosclerotic coronary artery disease / M. Sotoudeh Anvari, M. Mortazavian Babaki, M.A. Boroumand [et al.]. – Text : visual // Anatol J Cardiol. – 2016. – Vol. 16, № 9. – P. 689-695.

273. Silverman, S. Management of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis / S. Silverman. – Text : visual // Curr Treat Options Cardiovasc Med. – 2019. – Vol. 21, № 12. – P. 80.

274. Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases / E.A. Ivanova, V.A. Myasoedova, A.A. Melnichenko [et al.]. – Text : visual // Oxid Med Cell Longev. – 2017. – P. 1273042.

275. Socioeconomic status and cardiovascular outcomes: challenges and interventions / W.M. Schultz, H.M. Kelli, J.C. Lisko [et al.]. – Text : visual // Circulation. – 2018. – Vol. 137, № 20. – P. 2166-2178.

276. Sorbets, E. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry / E. Sorbets, K.M. Fox, Y Elbez. – Text : visual // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41. – P. 347-356.

277. Sorbets, E. Rationale, design, and baseline characteristics of the CLARIFY registry of outpatients with stable coronary artery disease / E. Sorbets, N. Greenlaw, R. Ferrari. – Text : visual // Clin Cardiol. – 2017. – Vol. 40. – P. 797-806.

278. Structure and mechanism of mitochondrial electron transport chain / R. Guo, J. Gu, S. Zong [et al.]. – Text : visual // Biomed J. – 2018. – Vol. 41, № 1. – P. 9-20.

279. Tenopoulou, M. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism / M. Tenopoulou, P.T. Doulias. – Text : visual // F1000Res. – 2020. – Vol. 9. – P. F1000. Faculty Rev-1190.

280. Ter Woorst, J.F. Sex Difference in Coronary Artery Bypass Grafting: Preoperative Profile and Early Outcome / J.F. Ter Woorst, A.H.M. van Straten, S. Houterman. – Text : visual // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2019. – Vol. 33, № 10. – P. 2679-84.

281. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation / A. Poznyak, A.V. Grechko, P. Poggio [et al.]. – Text : visual // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, № 5. – P. E1835.

282. The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis / M. Khosravi, A. Poursaleh, G. Ghasempour [et al.]. – Text : visual // Biol Chem. – 2019. – Vol. 400, № 6. – P. 711-732.

283. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis / M.F. Linton, P.G. Yancey, S.S. Davies [et al.]. – South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc., 2000: 26844337. – Text : visual.

284. The role of mitochondrial reactive oxygen species, NO and H2S in ischaemia/reperfusion injury and cardioprotection / I. Andreadou, R. Schulz, A. Papapetropoulos [et al.]. – Text : visual // J Cell Mol Med. – 2020. – Vol. 24, № 12. – P. 6510-6522.

285. Trinder, M. Molecular regulation of plasma lipid levels during systemic inflammation and sepsis / M. Trinder, J.H. Boyd, L.R. Brunham. – Text : visual // Curr Opin Lipidol. – 2019. – Vol. 30, № 2. – P.108-116.

286. Varghese, J.F. Novel insights in the metabolic syndrome-induced oxidative stress and inflammation-mediated atherosclerosis / J.F. Varghese, R. Patel, U.C.S. Yadav. – Text : visual // Current Cardiology Reviews. – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 4-14.

287. Variation of iron redox kinetics and its relation with molecular composition of standard humic substances at circumneutral pH / Y.P. Lee, M. Fujii, T. Kikuchi, K. Terao, C. Yoshimura. – Text : visual // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 4. – P. 0176484.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Анкета (статистическая карта) изучения медико-социальных показателей больных периферическим атеросклерозом

АНКЕТА № _____

Просим Вас внимательно отнестись к заполнению анкеты и дать точные ответы. Полученные данные помогут разработке профилактических мероприятий, которые будут способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи.

1. Возраст (впишите число полных лет на момент заполнения анкеты) _____ .
2. Пол:

   а) мужской, б) женский (нужное подчеркните).
3. Семейное положение:

   а) женат/ замужем, б) холост/ не замужем, в) разведен/ разведена, г) вдовец/ вдова (нужное подчеркните).
4. Образование:

   а) высшее, б) незаконченное высшее, в) среднее специальное, г) общее среднее, д) незаконченное среднее (нужное подчеркните).
5. Место жительства: а) село б) город (нужное подчеркните, недостающее впишите) _____ .
6. Общественно-профессиональная группа:

   а) рабочий(ая), б) служащий(ая), в) пенсионер(ка), г) безработный(ая), д) другое (нужное подчеркните, недостающее впишите) _____ .
7. Место работы:

   а) учреждение, б) производство, в) частное предприятие, г) некоммерческая организация, д) прочие (нужное подчеркните, недостающее впишите)
8. Какова выполняемая Вами работа с точки зрения физической нагрузки?

   а) очень тяжелая, б) тяжелая, в) средняя, г) легкая, д) очень легкая (нужное

подчеркните).

9. Какой вид нагрузки преобладает в Вашей работе?

   а) умственная, б) физическая, в) смешанная (нужное подчеркните).

10. Каковы условия Вашего труда?

    а) очень хорошие, б) хорошие, в) удовлетворительные, г) неудовлетворительные (нужное подчеркните).

11. Наличие неблагоприятных производственных факторов:

    а) есть, б) нет (нужное подчеркните).

12. Какие неблагоприятные производственные факторы присутствуют на Вашем рабочем месте?

    а) нервно-эмоциональное напряжение, б) физическое напряжение, в) длительная работа на компьютере, г) вибрация, д) шум, е) другие вредности (нужное подчеркните, недостающее впишите) _____ .

13. Существует ли у Вас в работе режим командировок?

    а) да, б) нет (нужное подчеркните).

14. Как часто Вы отдыхаете?

    а) 1 раз в год, б) 2 раза в год, в) 1 раз в три месяца, г) каждый месяц (нужное подчеркните, недостающее впишите) _____ .

15. Каковы Ваши жилищно-бытовые условия?

    а) неудовлетворительные, б) удовлетворительные, в) хорошие, г) очень хорошие (нужное подчеркните).

16. Каково Ваше материальное положение?

    а) неудовлетворительное, б) удовлетворительное, в) хорошее, г) очень хорошее (нужное подчеркните).

17. Сколько раз в день Вы питаетесь?

    а) 1 раз, б) 2-3 раза, в) 4-6 раз, г) 7-9 раз (нужное подчеркните).

18. Вы досаливаете пищу каждый раз во время приема?

    а) да, б) нет, в) иногда (нужное подчеркните).

19. Сколько часов в среднем ежедневно Вы спите?

    а) до 6 часов; б) 7 - 9 часов; в) 10 часов и более (нужное подчеркните).

20. Вы курите?

    а) да, б) нет, в) иногда (нужное подчеркните).

21. Если курите, то сколько лет? (впишите) _____ .

22. Сколько сигарет в день Вы выкуриваете? (впишите) _____ .

23. Употребляете ли Вы алкоголь?

    а) вообще не употребляю, б) только по праздникам, в) менее 1 раза в месяц, г) 1-2 раза в месяц, д) 3-4 раза в месяц, е) более 5 раз в месяц (нужное подчеркните).

24. С какого возраста Вы начали принимать алкоголь?

    (впишите) _____ .

25. Какие хронические заболевания систем организма у Вас имеются:

    а) пищеварительной, б) дыхательной, в) нервной, г) сердечно-сосудистой, д) иммунной, е) репродуктивной, ж) эндокринной, з) кроветворной (нужное подчеркните).

26. Сколько раз в год Вы проходите лечение в стационаре по Вашему основному заболеванию (атеросклероз)? (впишите) _____ .

27. Проводите ли амбулаторно профилактическое лечение и как часто?

    а) да: 1) 1 раз в год; 2) 2 раза в год; 3) 3 раза в год; 4) чаще 4 раз в год, б) нет (нужное подчеркните).

28. Имеются ли у Ваших родственников заболевания сердечно-сосудистой системы с указанием линии (материнской, отцовской) и степени родства? (впишите) _____ .

29. Страдаете ли Вы сахарным диабетом?

    а) да, б) нет, в) затрудняюсь ответить (нужное подчеркните).

30. Сколько лет вы страдаете сахарным диабетом? (впишите) _____ .

31. Отмечаете ли Вы у себя повышение артериального давления?

    а) да; б) нет; в) затрудняюсь ответить (нужное подчеркните).

32. До каких цифр поднимается артериальное давление?

    (впишите) _____ .

33. Как часто Вы посещаете врача?

а) 1 раз в год, б) 2 раза в год, в) 3 раза в год, г) 4 раза в год, д) более 5 раз в год (нужное подчеркните).

34. Как Вы оцениваете качество оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях (поликлинике):

а) удовлетворительное, б) неудовлетворительное, в) хорошее, г) очень хорошее (нужное подчеркните).

35. Как Вы оцениваете качество оказания медицинской помощи в стационаре?

а) неудовлетворительное, б) удовлетворительное, в) хорошее, г) очень хорошее (нужное подчеркните).