

**ЖИГАЛОВА МАРИЯ СЕРГЕЕВНА**

**РОЛЬ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В  
ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С  
КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

**14.01.20 – анестезиология и реаниматология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва 2022г.**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

**Пасечник Игорь Николаевич**  
**Ярцев Петр Андреевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор  
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, отделение гемодиализа, заведующий

доктор медицинских наук, профессор  
Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение реанимации и интенсивной терапии № 2 (детоксикации), заведующая

**Ведущее учреждение:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_\_ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д.999.223.02 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ГБУЗ города Москвы «НИИСП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, и на сайте организации [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент



**Сиротин Иван Владимирович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** На сегодняшний день отмечается неуклонное возрастание количества пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, одной из основных причин которых выступает атеросклероз [Piepoli M. F., 2016]. Последствия атеросклероза сосудов тесно ассоциированы с повышенной инвалидизацией и смертностью населения [Светликов А.В., 2014, Mensah G. A., 2017]. Одной из наиболее частых локализаций атеросклеротических бляшек, наряду с венечными и церебральными артериями, являются сосуды нижних конечностей. На начальных стадиях главным клиническим проявлением поражения артерий нижних конечностей является синдром перемежающейся хромоты, а на поздних – гангрена нижних конечностей [Aragón-Sánchez J., 2010, Ulrich F., 2019].

С целью описания патологических состояний, сопряженных с нарушением артериального кровоснабжения нижних конечностей, был принят термин – заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК). Частота ЗАНК варьирует от 8 до 10% у людей в возрасте 40-60 лет и превышает 20% у пациентов старше 60 лет. Средний возраст развития ЗАНК составляет около 68 лет [Yonclas P., 2005, Гавриленко А.В., 2013]. Наблюдается тенденция роста заболеваемости ЗАНК, что связано как с «омоложением» атеросклероза, так и с увеличением средней продолжительности жизни, обуславливающей увеличение числа пациентов пожилого и старческого возраста, имеющих различные факторы риска заболевания артерий [Trenk D., 2014, Бокерия Л.А., 2019]. Прогрессирование ЗАНК нередко осложняется развитием критической ишемии нижних конечностей (КИНК) [Бокерия Л.А., 2019]. Термин КИНК был впервые предложен в 1982 году Bell P.R. для описания пациентов, у которых отмечались выраженные клинические проявления нарушения кровоснабжения конечности и потенциально высоким риском ее ампутации [Bell P.F., 1982]. При резком снижении артериальной перфузии вследствие прогрессирования атеротромбоза, эмболии, тромбоза и др. развивается острая ишемия конечности (ОИК) [Patlola R. R., 2015]. ОИК, развившаяся у больных с КИНК, требует

экстренного лечения из-за угрозы потери конечности и/или летального исхода. Методом выбора является срочная реваскуляризация [Карпенко А.А., 2010, Kashyap V.S., 2011, Бокерия Л.А., 2019].

Однако, восстановление кровотока связано с риском развития синдрома ишемии-реперфузии (СИР) [Kalogeris T., 2016]. В свою очередь, в литературных источниках СИР охарактеризовано, как мультифакториальное «патологическое состояние, которое развивается в результате восстановления магистрального кровотока в органе или сегменте конечности, который в течение продолжительного времени был подвержен ишемии, или при травматической ампутации» [Gillani S., 2011, Qi Y., 2014]. Ведущим фактором патогенеза СИР является повреждение ферментных систем биологического окисления в условиях длительной ишемии, в результате чего нарушается транспорт кислорода и субстратов, необходимых для образования энергии [Ishii H., 2011, Hausenloy D. J., 2012]. При последующем восстановлении кровотока происходит значительное увеличение продукции активированных форм кислорода. Высвобождение значительного количества свободных радикалов приводит к повреждению эндотелия и нарушению микроциркуляции [Naito H., 2020].

Наряду с вышеописанными расстройствами в условиях длительной ишемии происходит массивное разрушение мышечной ткани, что ведет к высвобождению миоглобина, который в условиях метаболического ацидоза выпадает в осадок в виде кислого гематина, вызывая закупорку восходящей части петель нефронов. Являясь эндогенным токсином, миоглобин, наряду с микроциркуляторными нарушениями, играет значительную роль в развитии острого канальцевого некроза [Смирнов А.В., 2015, Panizo N., 2015]. Прогрессирование СИР в конечном итоге приводит к развитию полиорганной недостаточности (ПОН), включающую сердечно-сосудистую, дыхательную, почечную недостаточность. Превалирующим является острое повреждение почек (ОПП), что в свою очередь требует проведения экстракорпоральных

методов лечения (ЭМЛ) и заместительной почечной терапии [Bellomo R., 2017, Nisula S., 2014].

В литературе имеются данные о применении ЭМЛ у пациентов, перенесших ишемическое повреждение почек [Ярустовский М.Б., 2013]. В основе терапевтического действия ЭМЛ на организм больного лежит снижение уровня интоксикации, коррекция уремических нарушений, контроль водно-электролитного и кислотно-основного обмена [Хорошилов С.Е., 2017]. Однако, сведения о применении ЭМЛ у больных с СИР ограничены [Сассиорро А., 2019]. В настоящий момент не разработаны схемы лечения СИР и ПОН, которые развиваются после оперативного вмешательства по поводу острой ишемии конечности у больных КИНК.

**Цель исследования** – повысить эффективность лечения пациентов с синдромом ишемии-реперфузии после операций реваскуляризации у пациентов с острой ишемией нижних конечностей, развившейся на фоне критической ишемии нижних конечностей, путем выбора оптимальной комбинации экстракорпоральных методов лечения.

#### **Задачи исследования**

1. Оценить эффективность медикаментозной терапии (МТ) синдрома ишемии-реперфузии у пациентов с критической ишемией нижних конечностей после реваскуляризации по поводу острой ишемии конечности.
2. Проанализировать эффективность использования высокообъемного плазмафереза (ВОПА) при лечении синдрома ишемии-реперфузии у пациентов с критической ишемией нижних конечностей после реваскуляризации, проведенной ввиду острой ишемии конечности.
3. Исследовать эффективность гемодиализации (ГДФ) on-line при лечении синдрома ишемии-реперфузии у пациентов с критической ишемией нижних конечностей после реваскуляризации, которая проводилась вследствие острой ишемии конечности.

4. Разработать практические рекомендации по лечению синдрома ишемии-реперфузии у пациентов с критической ишемией нижних конечностей после реваскуляризации, проведенной ввиду острой ишемии конечности.

### **Научная новизна исследования**

Впервые исследована частота возникновения СИР и определены факторы риска его возникновения у пациентов с КИНК после реваскуляризации по поводу ОИК.

Впервые изучена эффективность включения в комплексную терапию СИР ВОПА для предотвращения прогрессирования ПОН.

Впервые у больных с СИР оценена эффективность ГДФ on-line в зависимости от тяжести состояния пациента.

Разработаны практические рекомендации по лечению СИР у пациентов с КИНК после реваскуляризации, выполненной с целью разрешения ОИК на основе методов экстракорпоральной детоксикации.

### **Практическая значимость работы**

В процессе выполнения данной работы было установлено, что диагностика СИР у пациентов, оперированных по поводу ОИК, должна включать определение содержания миоглобина и креатинфосфокиназы (КФК) сыворотки крови. Повышение уровня данных маркеров в первые часы после операции требует на ранних стадиях развития СИР начала лечебных мероприятий для предупреждения развития ПОН.

Проведение сеансов ВОПА в первые часы развития СИР, при миоглобинемии и повышении КФК, позволяет снизить риск развития ОПП и улучшает прогноз течения заболевания.

Лечение ОПП у больных с СИР предусматривает комплексную терапию, а именно: сочетание инфузионной терапии (ИТ) и ГДФ on-line. Такой подход в лечении пациентов с СИР позволит врачам отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) снизить процент летальности среди данной категории пациентов.

Применения ВОПА и ГДФ on-line в комплексной терапии СИР позволило снизить риск развития ПОН, что характеризовалось уменьшением длительности проведения вазопрессорной терапии, снижением сроков пребывания пациентов в ОРИТ.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Медикаментозная терапия синдрома ишемии-реперфузии у пациентов с критической ишемией нижних конечностей после реваскуляризации по поводу острой ишемии конечностей малоэффективна.
2. Оценка эффективности лечения синдрома ишемии-реперфузии должна включать определение содержания в плазме крови миоглобина и креатинфосфокиназы.
3. Включение в схему лечения синдрома ишемии-реперфузии высокообъемного плазмафереза дает возможность уменьшить вероятность развития полиорганной недостаточности.
4. Комплексная терапия синдрома ишемии-реперфузии на основе комбинированного использования высокообъемного плазмафереза и гемодиализации on-line обладает наиболее выраженным терапевтическим эффектом и позволяет снизить летальность.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты настоящего исследования по лечению СИР у пациентов с КИНК после реваскуляризации по поводу ОИК внедрены в повседневную практику отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с эндотоксикозами Государственного Бюджетного Учреждения Здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента Здравоохранения города Москвы» и отделения анестезиологии и реаниматологии, экстракорпоральных методов лечения Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Клиническая больница № 1» УД Президента РФ. Положения диссертационной работы используются в обучении ординаторов, аспирантов и врачей-специалистов курсов повышения квалификации на кафедре анестезиологии и реаниматологии

Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная Государственная Медицинская Академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

### **Апробация работы**

Диссертационная работа подготовлена и обсуждена на заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ 02 апреля 2021 года (протокол №5).

Результаты диссертационного исследования были доложены в виде доклада на XVIII съезде Федерации анестезиологов-реаниматологов. Форум анестезиологов-реаниматологов России 18-20 октября 2019.

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология. Анестезиология и реаниматология – область науки, занимающаяся теоретическим обоснованием и практической разработкой методов защиты организма от чрезвычайных воздействий в связи с хирургическими вмешательствами, а также критическими, угрожающими жизни состояниями, вызванными различными заболеваниями, травмами, отравлениями.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики клинических наблюдений и методов исследования, результатов проведенных исследований, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 14 таблицами. Литературный указатель содержит 62 наименования отечественных и 139 зарубежных авторов.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Общая характеристика.** Исследование выполнено ретроспективно-проспективно за период с 2014 года по 2021 гг. Дизайн исследования разработан на кафедре Анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ. Дизайн настоящего исследования был разработан на кафедре Анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ. С 2019 года началось постепенное внедрение результатов работы в клиническую практику и обучающий процесс клинических ординаторов и врачей-специалистов. В настоящей работе осуществлен анализ результатов комплексного обследования и лечения 120 пациентов (102 мужчины и 18 женщин) с СИР, развившемся в результате проведенного оперативного вмешательства, выполненного с целью разрешения ОИК у пациентов с КИНК. Пациенты проходили лечение в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Возраст больных находился в диапазоне от 50 до 85 лет (средний возраст –  $68,8 \pm 9,9$  лет).

Основной причиной развития КИНК выступало атеросклеротическое поражение брюшного отдела аорты и артерий нижних конечностей. В последующем на фоне КИНК у пациентов развилась ОИК. Показанием к выполнению экстренной реваскуляризации была ОИК IIБ степени и более [РОАиСХ 2013, Бокерия Л. А., 2019]. Оперативные вмешательства выполнялись в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии, с последующим переводом пациентов в ОРИТ для проведения интенсивной терапии и коррекции СИР.

На момент поступления пациентов в ОРИТ тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) составила  $16,5 \pm 3,6$  баллов. Всем пациентам, находившимся в ОРИТ после проведенного оперативного вмешательства, проводилось комплексное лечение: ИТ, антикоагулянтная терапия (гепарин натрия), назначались препараты для улучшения реологических свойств крови, антибактериальная терапия, симптоматическая терапия.

С целью оптимизации лечения пациентов с СИР было принято решение о включении в комплексную терапию ЭМЛ. Показаниями к ЭМЛ послужили: выраженная клиника эндотоксикоза в послеоперационном периоде; олиго/анурия; повышение уровня КФК плазмы крови более 3000 Ед/л; повышение уровня миоглобина плазмы более 140 нг/мл; гипергидратация; быстрое нарастание азотемии (I-III стадии ОПП);

Критерии исключения больных из исследования: агональное состояние; среднее артериальное давление на фоне назначения вазопрессоров и кардиотоников ниже 55 мм. рт. ст.; активное кровотечение; признаки тяжелой коагулопатии; гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма; терминальная стадия сердечной недостаточности (Фракция выброса < 35%); острые эрозии, язвы слизистой желудочно-кишечного тракта с высоким риском развития кровотечения; выраженная гипопроотеинемия, гипоальбуминемия (общий белок < 50 г/л, альбумин < 25 г/л ). Учитывая патогенез СИР, накопление в организме токсичных метаболитов, необходимость в замещении большого объема плазмы (более 50%), с целью элиминации крупномолекулярных соединений проводили ВОПА. Также изучили эффективность коррекции ОПП при сочетании ВОПА и ГДФ on-line. ВОПА назначали после проведенного оперативного вмешательства, ГДФ on-line начинали с 1-х суток.

Все пациенты с СИР, потупившие в ОРИТ после проведенного оперативного вмешательства, были разделены на три группы:

- в первую (контрольную) группу на основании ретроспективного анализа данных было включено 42 пациента (n=42), которым проводили МТ.

- пациентам второй группы (n=40) в комплексе с проводимой МТ применяли ВОПА после оперативного вмешательства, с целью элиминации высокомолекулярных соединений. Всего выполнено 40 сеансов ВОПА.

- у больных третьей группы (n=38) МТ после оперативного вмешательства сочетали с ВОПА, дополнительно, начиная с 1-х суток,

проводили ГДФ on-line. Выполнено 38 сеансов ВОПА и 38 сеансов ГДФ on-line.

### **Характеристика экстракорпоральных методов гемокоррекции**

**ВОПА** проводился на аппарате Multifiltrat (Фрезениус, Германия) с использованием плазмафильтра MPS 0,5 P2 dry (Фрезениус, Германия). Параметры ВОПА: скорость кровотока 100-120 мл/мин., скорость плазмообмена 600-650 мл/ч. Объем удаленной плазмы за один сеанс ПА составил  $1606,7 \pm 181,9$  мл. Замещение удаляемой плазмы включало донорскую СЗП и сбалансированный электролитный раствор в соотношении 2:1. Средняя длительность процедуры –  $2,5 \pm 0,2$  часа. Гепаринизация составила 5000 ЕД гепарина натрия. Всего было проведено 78 сеансов ВОПА.

**ГДФ on-line** проводилась на аппарате «Dialog+» (B.Braun, Германия), диализатор Elisio-17H (мембрана полинефрон) (Nipro, Бельгия). Параметры ГДФ on-line: скорость кровотока 150-180 мл/мин, скорость субституата от 25 до 40 мл/кг), скорость диализирующего раствора 300-400 мл/мин., ультрафильтрация 500-2500 мл (в зависимости от степени гидратации). Длительность процедуры –  $4,8 \pm 1,2$  часа. Всего проведено 38 сеансов. Гепаринизация – 4000-5000 ЕД гепарина натрия.

**Методы исследований** включали определение показателей: кислотно-основного состояния газового состава крови на аппарате ABL800 BASIC (RADIOMETER, Дания); общего анализа крови на гематологическом анализаторе Advia 120 (Bayer, Германия); биохимического анализа крови на автоматическом анализаторе OLYMPUS AU 2700 (Япония); коагулограммы на автоматическом коагулометре Chrono-log 490 (Chrono-log corporation, США); Стадии ОПП оценивались по Acute Kidney Injury Network (AKIN – классификация, применяемая для оценки степени ОПП) [Weiss R., 2019]. Наличие ПОН оценивали по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, динамическая оценка органной недостаточности) и считали, что полиорганная дисфункция развивается при  $SOFA > 2$  баллов. Инструментальные методы включали: рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиограмму.

Пробы крови для лабораторного контроля исследуемых показателей у всех пациентов брали при поступлении в ОРИТ, на 1-е, 2-е, 5-е и 7-е сутки проводимой МТ или терапии с применением ЭМЛ.

Статистическую обработку полученных в ходе диссертационной работы данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0 («StatSoft», США) и Graph Pad Prism 8 («GraphPad Software», Inc., США). Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднее значение (M), среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ) – для значений параметрического распределения, медиану (Me), минимум (Min.) и максимум (Max) – для значений непараметрического распределения. Также был проведен сравнительный анализ между тремя группами с применением критерия Краскала-Уоллиса для независимых выборок. Сравнительный анализ внутри каждой группы был проведен с применением критерия Фридмана. При оценке статистической значимости различий и изменений в качестве порогового значения было принято значение  $p < 0,05$ . Для оценки риска наступления неблагоприятного исхода (летальный исход), а также выявления особенностей влияния различных методов лечения (МТ, ВОПА, ВОПА+ГДФ он-лайн) на вероятность развития неблагоприятного исхода сравнивались различные группы пациентов с СИР по показателям абсолютного риска (АР).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В клинической картине при поступлении пациентов в ОРИТ наблюдали признаки тяжелого течения СИР: адинамию, спутанность сознания, бледность кожных покровов, жалобы на общую слабость, в ряде случаев нестабильную гемодинамику, требующую применения инотропной поддержки, дыхательную недостаточность, олигоанурию. В лабораторных показателях отмечался метаболический ацидоз, повышение КФК (рис. 3), миоглобина (рис. 4), гиперазотемия (рис. 6, 7).

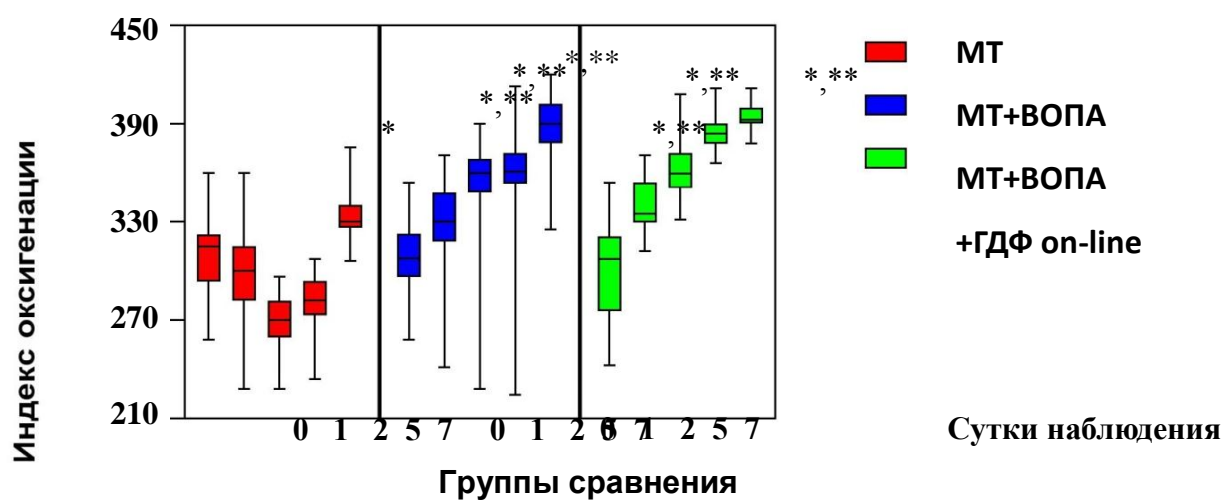
МТ у пациентов 1-й группы не приводила к быстрой положительной динамике. Анализ по данной группе показал, что на фоне МТ КФК (рис. 3), миоглобин (рис. 4) и креатинин (рис. 6) оставались высокими на протяжении

всего периода наблюдения. Несмотря на проводимую коррекцию, не удавалось устранить полностью метаболический ацидоз. Уровень лактата (рис. 2) оставался выше нормальных значений. Темп диуреза (рис. 5) был низким, что в ряде случаев затрудняло проведение адекватной инфузионной и корригирующей терапии.

В связи с неудовлетворительными результатами МТ пациентов с СИР, возникала необходимость использования ЭМЛ. Так, во 2-й и 3-й группах в комплекс лечения был включен метод ВОПА. Благодаря которому мы отмечали выраженную положительную динамику: снижение уровней КФК (рис. 3) и миоглобина (рис. 4), повышение индекса оксигенации (ИО) (рис. 1), снижение уровня лактата (рис. 2), восстановление диуреза (рис. 5). Таким образом, клинический опыт применения инфузионно–дезинтоксикационной терапии показал, что у пациентов с СИР данная терапия малоэффективна. Низкую эффективность мы связываем с накоплением в организме пациента токсинов с высокой и средней молекулярной массой, которые различаются по химическому составу, физическим свойствам и не в полном объеме выводятся почками. Токсические вещества вызывают нарушения деятельности других жизненно важных органов, что создает предпосылки для развития ОПП и формированию ПОН.

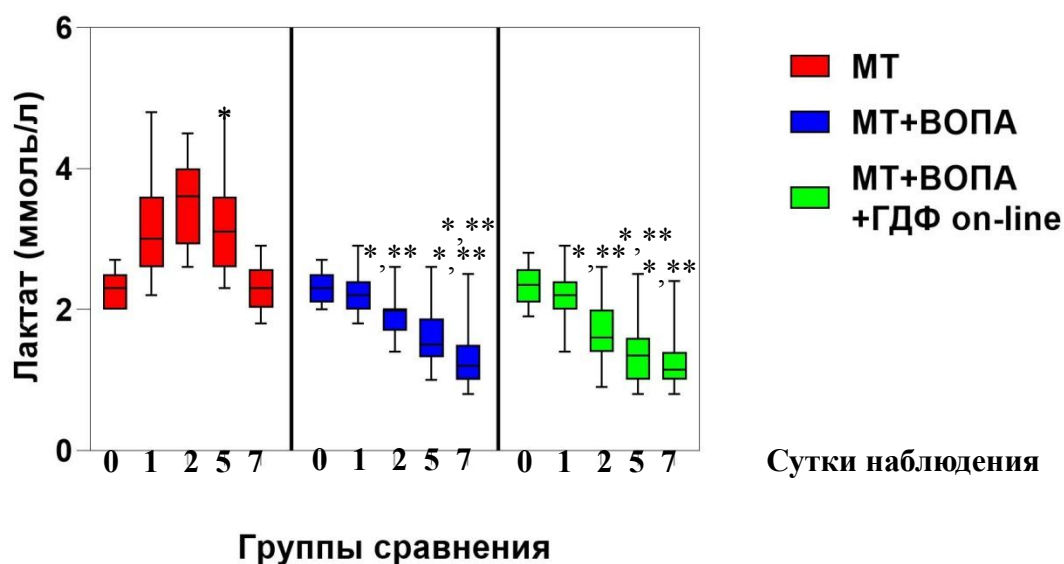
Исходя из патогенеза СИР, осложнения развиваются за счет массивного поступления в системный кровоток продуктов анаэробного метаболизма, свободного миоглобина, биологически активных веществ и медиаторов воспаления из участков ранее ишемизированной нижней конечности. С целью определения прогностического значения изменения исследуемых показателей пациенты 1-й группы ретроспективно были разделены на выживших и умерших. Было установлено, что на 1-е сутки в группе «умершие» уровень КФК и миоглобина статистически значимо ( $p < 0,05$ ) превышали уровни данных показателей в сравнении с группой «выжившие». Исходом данного процесса стало развитие ОПП. Первоочередной задачей терапии являлось быстрое снижение концентрации КФК и миоглобина с целью уменьшить вероятность

развития осложнений СИР и в первую очередь ОПП, в результате чего было принято решение о проведении ВОПА. В ходе сравнительного анализа было отмечено, что на 1-е сутки у пациентов 1-й группы не отмечалось статистически значимых изменений в исследуемых показателях. В то время, как у пациентов 2-й и 3-й групп, где был проведен ВОПА отмечалось купирование метаболического ацидоза, достоверное увеличение ИО ( $p < 0,05$ ) (рис.1), снижение уровня КФК в 3 раза ( $p < 0,05$ ) (рис. 3), миоглобина более, чем в 2 раза ( $p < 0,05$ ) (рис.4) по сравнению с исходными значениями. Также отмечалось повышение количества суточной мочи ( $p < 0,05$ ) (рис. 5). Однако, не смотря на положительную динамику после проведенного ВОПА, уровень креатинина и мочевины у пациентов 2-й и 3-й групп превышали нормальные значения. На 1-е сутки наблюдения в ОРИТ у пациентов в группах, где была применена процедура ВОПА, было диагностировано ОПП (2ст. по AKIN), при этом у пациентов 1-й группы, где проводилась только МТ, на 1-е сутки была зарегистрирована 3 ст. ОПП.



**Рисунок 1. Изменение индекса оксигенации (ИО) по группам в процессе лечения.**

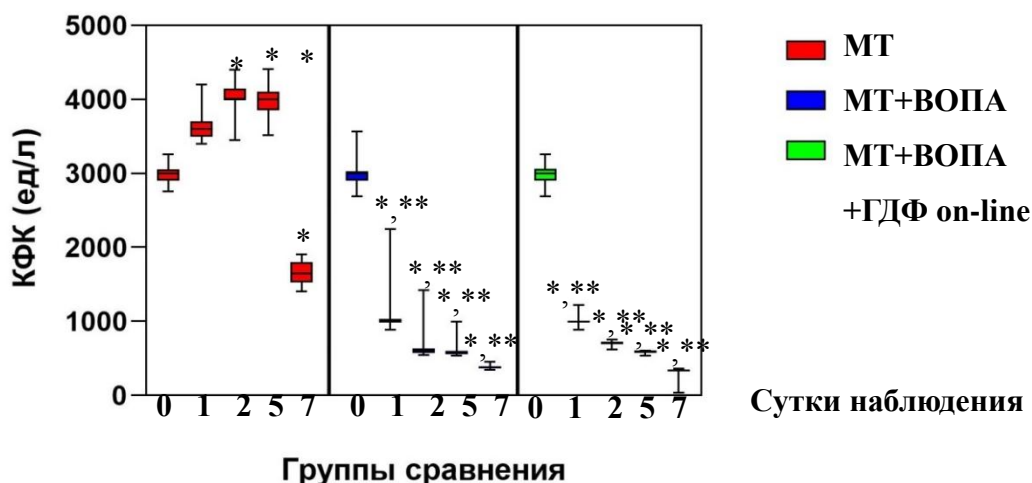
(\* -  $p < 0,05$ , в сравнении с исходными значениями; \*\* -  $p < 0,05$ , в сравнении с данными 1-й группы).



**Рисунок 2. Изменение уровня лактата по группам в процессе лечения.**

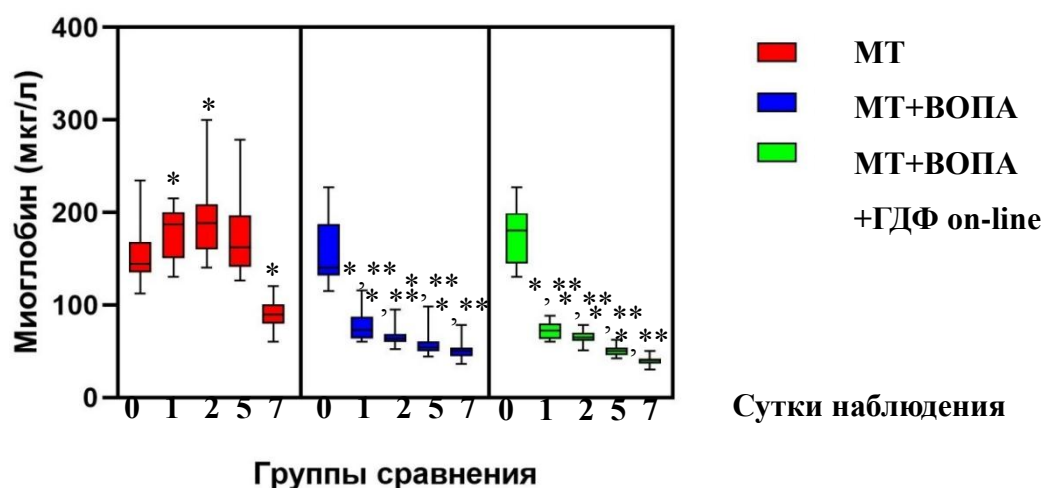
(\* -  $p < 0,05$ , в сравнении с исходными значениями; \*\* -  $p < 0,05$ , в сравнении с данными других групп)

На 2-е сутки пребывания в ОРИТ у пациентов 1-й группы регистрировалось снижение ИО (рис. 1), статистически значимые повышения ( $p < 0,05$ ) уровней лактата (рис. 2), КФК (рис. 3), миоглобина (рис. 4), креатинина (рис. 6), мочевины (рис. 7) (ОПП 3 ст. по AKIN)). У пациентов 2-й группы сохранялась положительная динамика, выражавшаяся в увеличении ИО (рис. 1), снижении КФК (рис. 3) в 5 раз ( $p < 0,05$ ) и миоглобина (рис. 4) в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными значениями данных показателей. Отмечалось повышение темпа диуреза (рис. 5) ( $p < 0,05$ ). Сохранялась гиперазотемия (ОПП 2 ст. по AKIN). У пациентов 3-й группы наблюдалась схожая положительная динамика, однако, благодаря проведенной в 1-е сутки ГДФ on-line, отмечалось снижение уровня креатинина (рис. 6) на 2-е сутки в 1,6 раза, а мочевины (рис. 7) в 1,2 раза по сравнению с предыдущими сутками наблюдения (ОПП 1 ст. по AKIN).



**Рисунок 3. Изменение уровня креатинфосфокиназы (КФК) по группам в процессе лечения.**

(\* -  $p < 0,05$ , в сравнении с исходными значениями; \*\* -  $p < 0,05$ , в сравнении с данными 1-й группы).



**Рисунок 4. Изменение уровня миоглобина по группам в процессе лечения.**

(\* -  $p < 0,05$ , в сравнении с исходными значениями; \*\* -  $p < 0,05$ , в сравнении с данными 1-й группы).

На 5-е сутки лечения у пациентов группы, где применялась только МТ, отмечалась слабовыраженная положительная динамика, заключающаяся в повышении ИО (рис. 1), в сравнении с предыдущими сутками, снижении уровней КФК (рис. 3), гиперазотемии (рис. 6,7), повышении количества выделенной за сутки мочи (рис. 5), однако, статистически значимых изменений по-прежнему не наблюдалось. У пациентов 2-й и 3-й групп сохранялась ранее описанная положительная динамика, однако, у пациентов 2-й группы по-



прежнему отмечалось ОПП (2 ст. по АКIN), в то время, как у пациентов 3-й группы отмечалось снижение уровня креатинина (рис. 6) в 2,1 раз ( $p < 0,05$ ), мочевины (рис. 7) в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ), по сравнению с 1-ми сутками наблюдения, когда впервые было зафиксировано развитие ОПП. На 5-е сутки пребывания в ОРИТ у пациентов 3-й группы регистрировалось ОПП 1 ст. по АКIN.

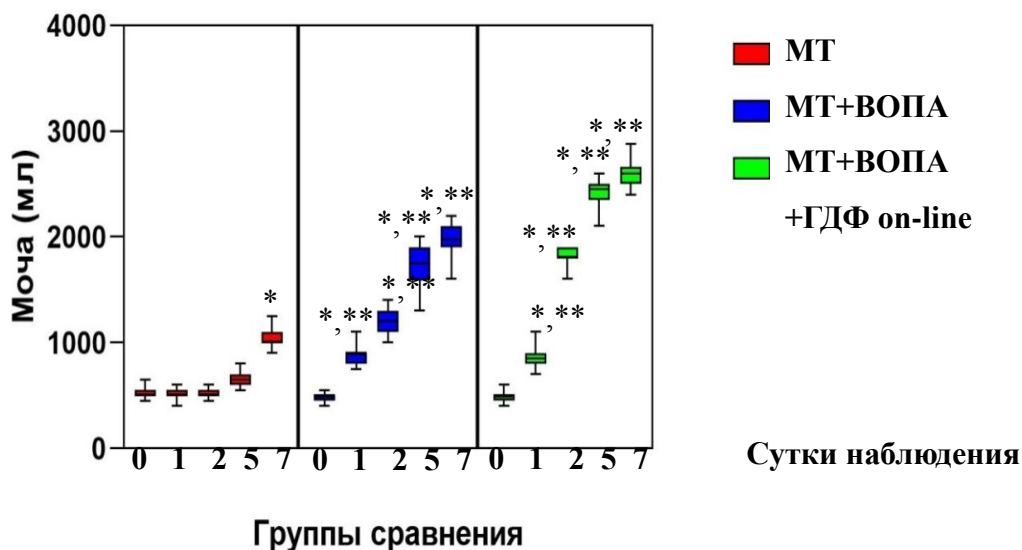


Рисунок 5. Изменение диуреза по группам в процессе лечения.

(\* -  $p < 0,05$ , в сравнении с исходными значениями; \*\* -  $p < 0,05$ , в сравнении с данными 1-й группы).

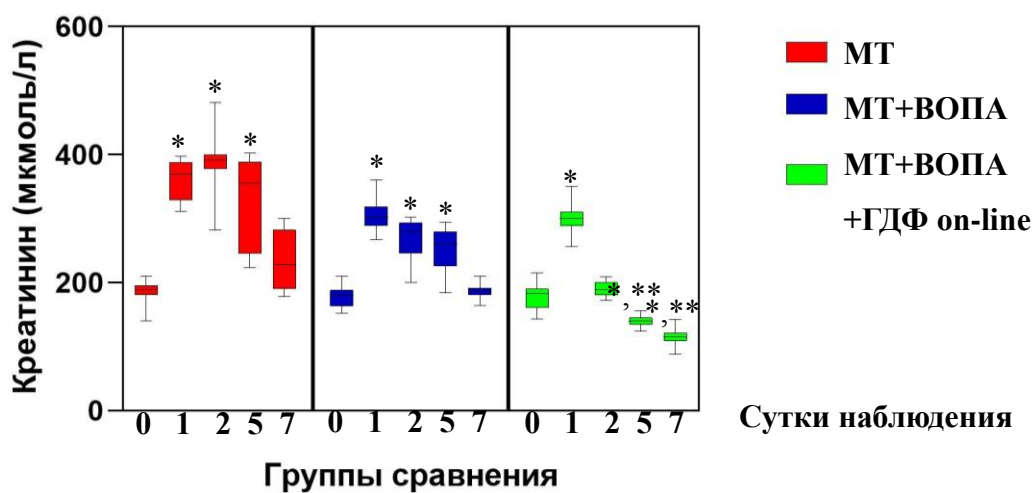
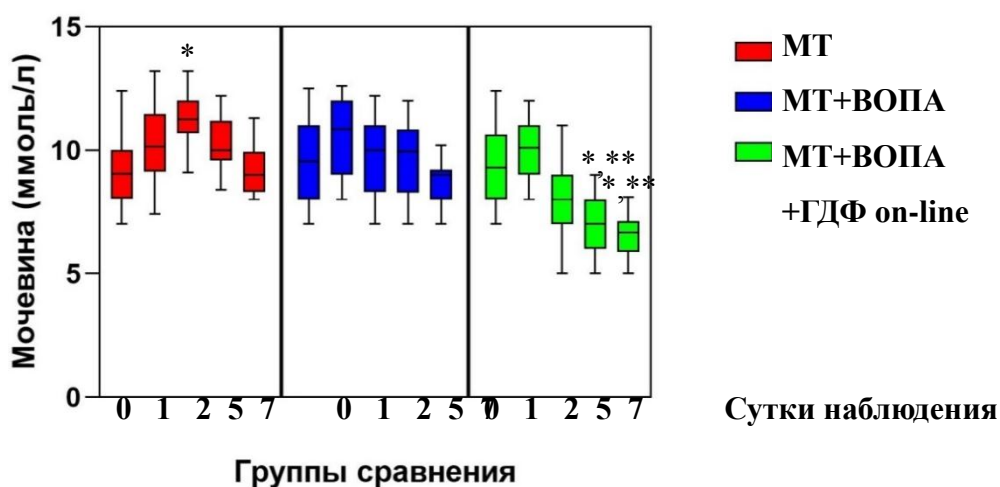


Рисунок 6. Изменение уровня креатинина по группам в процессе лечения.

(\* -  $p < 0,05$ , в сравнении с исходными значениями; \*\* -  $p < 0,05$ , в сравнении с данными других групп)



**Рисунок 7. Изменение уровня мочевины по группам в процессе лечения.**

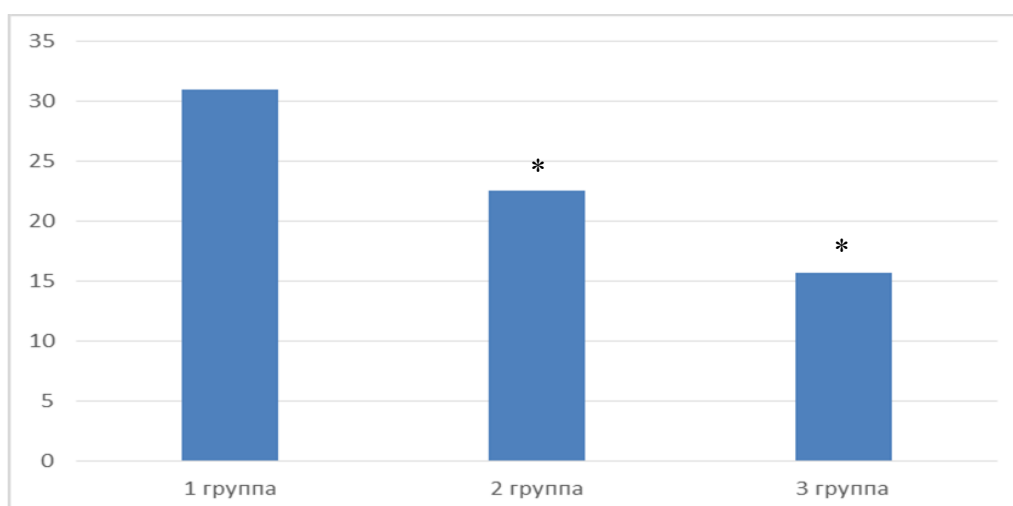
(\* -  $p < 0,05$ , в сравнении с исходными значениями; \*\* -  $p < 0,05$ , в сравнении с данными других групп)

К 7-м суткам наблюдения в ОРИТ у пациентов 1-й группы на фоне проводимой терапии отмечалось увеличение ИО (рис. 1) ( $p < 0,05$ ), снижение уровней лактата (рис. 2), КФК (рис. 3) ( $p < 0,05$ ), миоглобина (рис. 4) ( $p < 0,05$ ), креатинина (рис. 6), мочевины (рис. 7), повышении темпа диуреза (рис. 5) ( $p < 0,05$ ). У пациентов 2-й группы ИО (рис. 1), уровень миоглобина (рис. 4), лактата (рис. 2) соответствовали нормальным значениям, уровень КФК (рис. 3) снизился в 7,9 раз ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными значениями, отмечалось увеличение количества выделенной за сутки мочи (рис. 5) ( $p < 0,05$ ). Также отмечалась тенденция к снижению уровней креатинина (рис. 6) и мочевины (рис. 7) (ОПП соответствовало 1 ст. по AKIN). Во 2-й группе уровень КФК (рис. 3) был снижен в 6 раз ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными, отмечалось снижение уровня креатинина ( $p < 0,05$ ) (рис. 6) в сравнении с предыдущими сутками наблюдения (1 ст. ОПП по AKIN), остальные исследуемые показатели достигали нормальных значений. У пациентов 3-й группы фиксировались сопоставимые с данными пациентов 2-й группы положительные изменения, однако, благодаря включению в комплексную терапию заместительной почечной терапии (ЗПТ), ОПП было скорректировано.

Таким образом, в ходе выполнения работы было отмечено, что МТ и ВОПА полностью не могут корригировать ОПП. Согласно современным представлениям, степень ОПП определяется по концентрации сывороточного креатинина и количеству выделенной мочи. Поэтому в комплекс лечебных мероприятий были включена методика ЗПТ.

Стоит также отметить, что применение ЭМЛ позволило в более короткие сроки корригировать гемодинамические и респираторные расстройства, требующие применения вазопрессорной поддержки с непрерывной инфузией норадrenalина и ИВЛ, что было непосредственно обусловлено детоксикационным действием ВОПА и способностью ГДФ on-line элиминировать уремические токсины, обладающих кардиодепрессивным эффектом [Хорошилов С.А., 2013, Засимович В.Н., 2017].

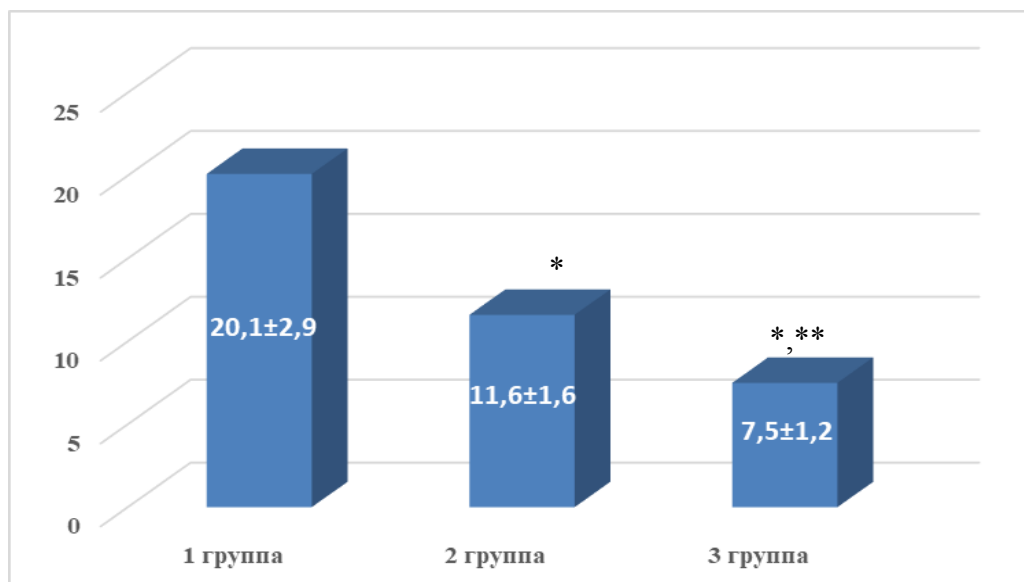
В ходе исследования установлено, что благодаря включению в общий комплекс терапевтических мероприятий ЭМЛ удалось снизить частоту развития ПОН. Полиорганную дисфункцию, в свою очередь, оценивали к 7-м суткам динамического наблюдения, по шкале SOFA, считали, что ПОН развивается при SOFA>2 баллов. Таким образом, во 2-й группе пациентов, где после операции был проведен ВОПА, случаи развития ПОН были ниже в 1,4 раза по сравнению с 1-й группой, а в 3-й группе, где в 1-е сутки была проведена ГДФ on-line, количество пациентов, у которых развилась ПОН, было ниже в 1,9 раз по сравнению с 1-й группой и в 1,4 раза по сравнению со 2-й исследуемой группой.



**Рис. 8. Случаи развития ПОН у пациентов с СИР в зависимости от вида проводимой терапии.**

Примечание: \*-  $p < 0,05$ , в сравнении с данными 1-й группы.

Сопоставив результаты лечения пациентов с СИР в исследуемых группах, нами были зафиксированы отличия в сроках пребывания в ОРИТ. Применение ЭМЛ позволило уменьшить время нахождения пациентов в ОРИТ. (Рис. 9).



**Рис. 9. Сроки пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии в зависимости от вида терапии.**

Примечание: \*-  $p < 0,05$ , в сравнении с данными 1-й группы.

Таким образом, применение ЭМЛ позволило снизить время пребывания пациентов в ОРИТ в группе, где применялся ВОПА в 1,7 раза, в группе комбинации ВОПА и ГДФ on-line в 2,6 раза по сравнению с группой, где проводилась только МТ (рис. 9) и в 1,5 раза по сравнению со 2-й группой.

Для оценки риска наступления неблагоприятного исхода использовали показатель АР, характеризующий зависимость летальности пациентов от применявшихся методов лечения. В результате чего было отмечено, что наибольший АР имел место при лечении пациентов с использованием только МТ, а наименьший при использовании схемы ВОПА+ГДФ on-line. АР повышался в ряду ВОПА+ГДФ on-line → ВОПА → МТ.

Таблица 1

**Абсолютный риск летального исхода при различных методах лечения  
пациентов с синдромом ишемии-реперфузии**

Показатели	Методы лечения		
	МТ	ВОПА	ВОПА+ ГДФ on-line
	Величина абсолютного риска		
Пациенты	0,214	0,1*	0,052**

Примечание: \*-  $p < 0,05$ , в сравнении с данными первой группы,

\*\* -  $p < 0,05$ , в сравнении с данными второй группы

МТ – медикаментозная терапия, ВОПА –высокообъемный плазмаферез, ГДФ – гемодиализация.

Применение комбинации ВОПА+ ГДФ on-line позволило не только снизить уровни основных маркеров СИР, но и в краткие сроки купировать ОПП. Эффективность данной методики доказана снижением уровня летальности у пациентов с СИР в 4,1 раза по сравнению с 1-й группой и в 1,9 раза по сравнению со 2-й группой. Однако, учитывая уникальность описанной методики ЗПТ и ее трудную доступность для многих ЛПУ, стоит отметить, что применение последней комбинации целесообразно использовать только у пациентов с клинически подтвержденным развитием ОПП.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя полученные клинические данные, мы полагаем, что лечение пациентов с СИР должно быть более активным и начинаться на более ранних этапах, не дожидаясь развития тяжелых, необратимых нарушений со стороны других органов и систем организма. Полученные нами результаты доказывают, что лечение СИР должно осуществляться путем применения ЭМЛ в первые часы и сутки от момента поступления пациента в ОРИТ после выполненных операций по поводу ОИК. Комбинированное лечение с использованием ВОПА позволяет снизить концентрацию КФК и миоглобина. При лечении проявлений ОПП методом выбора ЗПТ является ГДФ on-line, которая обеспечивает стабилизацию гемодинамики, снижает степень инотропной поддержки,

устраняет гипергидратацию и позволяет проведение полномасштабной инфузионно-дезинтоксикационной терапии.

## **ВЫВОДЫ**

1. Медикаментозная терапия не позволяет полностью устранить явления СИР у пациентов с КИНК после реваскуляризации по поводу ОИК и является недостаточно эффективной.
2. Включение в комплексную терапию ВОПА в первые часы развития СИР позволяет снизить концентрацию КФК и миоглобина, как основных маркеров СИР, но не всегда предотвращает развитие ОПП.
3. ГДФ on-line эффективна для коррекции ОПП, приводит к стабилизации системной гемодинамики и способствует нормализации клинико-лабораторных признаков ОПП.
4. В ходе проведенной работы были разработаны практические рекомендации ведения пациентов с СИР, которые позволят дифференцированно использовать ЭМЛ в зависимости от клинико-лабораторных показателей: ВОПА при гипермиоглобинемии и повышении КФК; ГДФ on-line – при развитии ОПП. Эффективность комбинации ВОПА и ГДФ on-line доказана снижением частоты развития ПОН и уровня летальности у пациентов с СИР по сравнению с показателями 1-й группы.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Пациентам, поступившим в ОРИТ после проведения реваскуляризации по поводу ОИК в первые 6 часов, должен быть выполнен диагностический комплекс, включающий следующие клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования:

- Определение КЩС крови (газовый состав артериальной крови с определением индекса оксигенации, рН, лактат, АВЕ);
- Общий анализ крови (уровень гемоглобина, гематокрит, количество эритроцитов, уровень лейкоцитоза, определение лейкоцитарного сдвига, количество тромбоцитов);

- Биохимический анализ крови: (определение уровня КФК, миоглобина, креатинина, мочевины);
- Коагулограмма (АЧТВ, МНО, ТВ, ПТИ);
- Общий анализ мочи (Ph, плотность, белок);
- Ультразвуковое обследование аорты и артерий нижних конечностей.
- ЭКГ;
- Рентгенография грудной клетки;

2. Проведение ЭМЛ в послеоперационном периоде (в случае отсутствия противопоказаний) показано при:

- Выраженной клинике эндотоксикоза в послеоперационном периоде;
- Снижении темпа диуреза (менее 500 мл/сут);
- Повышении уровня КФК сыворотки крови больше, чем 3000 Ед/л в первые часы после выполнения оперативного вмешательства;
- Повышении уровня миоглобина сыворотки крови более 140 нг/мл в первые часы после выполнения оперативного вмешательства;
- Гипергидратации (пастозность, либо отеки подкожно-жировой клетчатки) и/или гиперволемии с явлениями застойной сердечной недостаточности, преимущественно по малому кругу).
- Развитии II-III стадии ОПП по AKIN в первые-вторые сутки после проведенного оперативного вмешательства;

3. Проведение ВОПА показано пациентам с СИР, подтвержденным данными клинико-лабораторных исследований: снижении индекса оксигенации менее 320, нарастание уровня лактата, свыше 2,3 г/л, повышение концентрации КФК выше 3000 Ед/л и миоглобина более 140 нг/мл после проведенного оперативного вмешательства, наличие олиго и/или анурии. Объем удаляемой плазмы должен составлять 24-25 мл/кг и компенсироваться одногруппной СЗП и коллоидным раствором в соотношении 2:1. При наличии необходимости повторного проведения процедуры, интервал между сеансами ВОПА должен составлять не менее 24 часов.

4. При развитии ОПП на фоне миоглобинурийного нефроза показано

проведение ГДФ on-line. Проведение данной методики ЗПТ показано при развитии ОПП II-III стадии по AKIN, снижении темпа диуреза менее 500 мл/сутки. Данная методика способствует корригированию гиперазотемии и гипергидратации. Благодаря элиминации уремических токсинов, обладающих кардиодепрессивным эффектом проведение ГДФ on-line способствует стабилизации системной гемодинамики.

5. Проведение экстракорпоральных методов гемокоррекции должно проводиться под контролем биохимических показателей (общий белок, альбумин, КФК, миоглобин, креатинин, мочевины, калий, натрий,) кислотно-основного состояния крови с определением рН, АВЕ, лактата, газового состава артериальной крови с расчетом индекса оксигенации с достижением следующих значений: общий белок 66,0-88,0 г/л, альбумин 34,0-50,0 г/л, КФК 39-308 Ед/л, миоглобин 0-81 нг/мл, креатинин 70-115 мкмоль/л, мочевины 2,5-6,4 ммоль/л, калий 3,5-5,3 ммоль/л, натрий 130-155 ммоль/л, АВЕ -2,2 – 2,2 ммоль/л, лактат 0,5-2,2 ммоль/л.

6. При лечении СИР необходимо проводить непрерывный мониторинг и коррекцию витальных функций с достижением следующих целевых значений: АДср не ниже 70 мм.рт.ст, SpO<sub>2</sub> 97-100%, ИО не ниже 360, суточный диурез не менее 1000 мл в сутки. После завершения сеансов ЭМЛ следует провести мониторинг исследуемых клинико-лабораторных показателей в течение 2-3-х суток. Во время данного периода необходимо продолжать консервативную МТ с контролем гемодинамических показателей.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Жигалова, М.С.. Патогенез синдрома ишемии-реперфузии / Д.Е. Кутепов, М.С. Жигалова, И.Н. Пасечник // **Казанский медицинский журнал**. – 2018. – Т.99, №4. – С. 640 – 644. DOI: 10.17816/КМЖ2018-640.
2. Жигалова, М.С. Эффективность применения плазмообмена у пациентов с синдромом ишемии-реперфузии нижних конечностей / М.С. Жигалова, И.Н. Пасечник, Д.Е. Кутепов // **Казанский медицинский журнал**. – 2019. – Т. 100, №1. – С. 130–134. DOI: 10.17816/ КМЖ2019-130.



3. Жигалова, М.С. Влияние плазмафереза на исход синдрома ишемии-реперфузии / М.С. Жигалова, И.Н. Пасечник, Д.Е. Кутепов // Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии: сб. тез. докл. науч-образ. конф. – СПб., 2019. – С.41-42.

4. Жигалова, М.С. Применение гемодиализа on-line больным с острым повреждением почек в результате синдрома ишемии-реперфузии / М.С. Жигалова, Д.Е. Кутепов, И.Н. Пасечник // XVIII съезд Федерации анестезиологов-реаниматологов: сб. тез. ФАРР-2019. – М., 2019. – С. 99.

5. 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 // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 1. – С. 58-63. DOI: 10.26269/1ndj-j828.

6. Жигалова, М.С. Влияние различных методов лечения синдрома ишемии-реперфузии на риск неблагоприятного исхода заболевания / М.С. Жигалова., Д.Е. Кутепов, И.Н. Пасечник // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. - 2021. - № 04. - С. 200-204. DOI 10.37882/2223-2966.2021.04.17.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АР – абсолютный риск

ВОПА – высокообъемный плазмаферез

ГДФ – гемодиализация

ЗАНК - заболевания артерий нижних конечностей

ЗПТ - заместительная почечная терапия

ИО – индекс оксигенации

ИТ – инфузионная терапия

КИНК – критическая ишемия нижних конечностей

КФК – креатинфосфокиназа

М – среднее значение

Me – медиана

Min – минимум (минимальное значение)

Max – максимум (максимальное значение)

МТ – медикаментозная терапия

ОИК – острая ишемия конечности

ОПП – острое повреждение почек

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПОН – полиорганная недостаточность

СЗП – свежзамороженная плазма

СИР – синдром ишемии-реперфузии

ЭМЛ – экстракорпоральные методы лечения

AKIN – Acute Kidney Injury Network

APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment