

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
«ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ» УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор Пасечник И.Н.

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор Ярцев П.А.

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4-12
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13-46
1.1. Актуальность проблемы критической ишемией нижних конечностей, клинические проявления и методы лечения.....	13-21
1.2. Этиопатогенез синдрома ишемии-реперфузии	21-29
1.3. Методы диагностики синдрома ишемии-реперфузии	30-36
1.4. Принципы лечения синдрома ишемии-реперфузии у больных с критической ишемией нижних конечностей	36-46
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47-56
2.1. Общая характеристика клинических наблюдений	47-52
2.2. Принципы проведения медикаментозной терапии и экстракорпоральных методов гемокоррекции у пациентов с синдромом ишемии-реперфузии	52-53
2.3. Методы исследования	54-55
2.4. Методы статистического анализа полученных результатов.....	55-56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	57-68
3.1. Результаты проведения медикаментозной терапии синдрома ишемии- реперфузии у пациентов с КИНК после реваскуляризации по поводу ОИК.....	57-61
3.2. Результаты комплексной терапии с использованием высокообъемного плазмафереза синдрома ишемии-реперфузии у пациентов с КИНК после	

реваскуляризации	по	поводу	
ОИК.....			61-65
3.3. Результаты комбинированного лечения больных с синдромом ишемии-реперфузии на основе высокообъемного плазмафереза и гемодиализации on-line у пациентов с КИНК			
после реваскуляризации по поводу ОИК			65-68
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....			69-85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....			86-94
ВЫВОДЫ.....			95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ			96-97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....			98-100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....			101-123

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. На сегодняшний день отмечается неуклонное возрастание количества пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, одной из основных причин которых выступает атеросклероз [165]. Последствия атеросклероза сосудов тесно ассоциированы с повышенной инвалидизацией и смертностью населения [11, 97]. Принято считать, что атеросклероз сосудов характерен для людей старше 50 лет, однако в последнее время отмечается тенденция к выявлению этой патологии у лиц более молодого возраста [40, 158]. 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 [123, 115, 200].

С целью описания патологических состояний, сопряженных с нарушением артериального кровоснабжения нижних конечностей, был принят термин – заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК). Таким образом, ЗАНК представляют собой нозологическую группу, сопровождающуюся постепенной окклюзией артерий, приводящей к развитию синдрома хронической ишемии нижних конечностей. Ведущей причиной ЗАНК является атеросклероз [35].

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 [10, 201]. 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» [28], имеющих множественные факторы риска заболевания артерий [35, 32, 24, 143, 86]. Прогрессирование ЗАНК нередко осложняется развитием

критической ишемии нижних конечностей (КИНК) [35]. «Термин КИНК» [35] 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 [76]. При резком снижении артериальной перфузии вследствие прогрессирования атеротромбоза, эмболии, тромбоза и пр. развивается острая ишемия конечности (ОИК) [163]. ОИК у больных с КИНК требует экстренного лечения из-за угрозы потери конечности и/или летального исхода. Методом выбора является срочная реваскуляризация [5, 35, 19, 33, 49, 105]. Возможно проведение тромбоэмболэктомии и шунтирования или эндоваскулярного лечения: катетер-направленный тромболизис, чрескожная аспирация тромба, установка стента, а также комбинированного лечения, которое объединяет эти два направления [55, 90, 107, 144, 159, 181]. Количество таких операций постоянно увеличивается, значительно расширяется их объем, что дает возможность сохранить конечность даже при тяжелых формах артериальной недостаточности [99, 106, 166, 178].

Однако, восстановление артериального кровоснабжения нередко сопряжено с высоким риском развития такого осложнения, как синдром ишемии-реперфузии (СИР) [131]. 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» [34, 170, 187]. Ведущим патогенетическим аспектом развития СИР выступает повреждение ферментных систем биологического окисления в результате продолжительной ишемии, что, в большинстве случаев, приводит к нарушению транспорта кислорода и субстратов, необходимых для образования энергии [134, 156,]. В дальнейшем, при разрешении артериальной окклюзии происходит выраженное увеличение продукции активированных форм кислорода (АФК)

в условиях оксигенации. При этом, в ходе взаимодействия с клеточными мембранами, АФК вызывают перекисное окисление липидов, изменение структуры белков с увеличением проницаемости клеточной мембраны. Выделение большого количества свободных радикалов приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и нарушению микроциркуляции [191].

Совместно с описанными выше расстройствами в результате длительной ишемии происходит массивное разрушение мышечной ткани, что приводит к высвобождению миоглобина, выпадающего в осадок в виде кислого гематина в условиях метаболического ацидоза, тем самым, вызывая закупорку восходящей части петель нефронов. При этом, по природе своей, выступая эндогенным токсином, миоглобин, как и нарушения микроциркуляции, играет важную роль в развитии острого канальцевого некроза [41, 151]. Прогрессирование СИР в конечном итоге приводит к развитию полиорганной недостаточности (ПОН), включающую сердечно-сосудистую, дыхательную, почечную недостаточность. Превалирующим является острое повреждение почек (ОПП), коррекция которого предусматривает проведение экстракорпоральных методов лечения (ЭМЛ) и заместительной почечной терапии [66, 122].

В литературе имеются данные о применении ЭМЛ у пациентов, перенесших ишемическое повреждение почек [62]. Одним из основных терапевтических эффектов действия ЭМЛ на организм пациента являются: детоксикация, коррекция уремических осложнений, контроль электролитного и кислотно-основного состояния [58]. Однако, сведения о применении ЭМЛ у больных с СИР ограничены [129]. В настоящий момент не разработаны схемы лечения СИР и ПОН, которые развиваются после оперативного вмешательства по поводу острой ишемии конечности у больных КИНК.

Вышеизложенное послужило основой для проведения нашего исследования.

Цель исследования.

Повысить эффективность лечения пациентов с синдромом ишемии-реперфузии после операций реваскуляризации у пациентов с острой ишемией нижних конечностей путем выбора оптимальной комбинации экстракорпоральных методов лечения.

Задачи исследования.

1. Оценить эффективность медикаментозной терапии синдрома ишемии-реперфузии у пациентов с критической ишемией нижних конечностей после реваскуляризации по поводу острой ишемии конечности.

2. Провести анализ эффективности использования высокообъемного плазмафереза (ВОПА) при лечении синдрома ишемии-реперфузии у пациентов с критической ишемией нижних конечностей после реваскуляризации, проведенной ввиду острой артериальной окклюзии.

3. Оценить эффективность гемодиализации (ГДФ) on-line при лечении синдрома ишемии-реперфузии у пациентов с критической ишемией нижних конечностей после реваскуляризации, которая проводилась вследствие острой артериальной окклюзии.

4. Составить практические рекомендации по экстренной диагностике и 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 начала лечебных мероприятий на ранних стадиях развития СИР для предупреждения развития ОПП или ПОН.

Проведение сеансов ВОПА, в результате удаления более 50% ОЦП, 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: сочетание инфузионной терапии (ИТ) и ГДФ on-line. Такой подход в лечении пациентов с СИР позволит врачам отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) снизить летальность среди данной категории больных.

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

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Медикаментозная терапия (МТ) синдрома ишемии-реперфузии у пациентов с критической ишемией нижних конечностей после реваскуляризации по поводу острой ишемии конечностей малоэффективна.
2. Оценка тяжести течения и 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 уменьшает 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 отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии 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.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 работ, из них 2 - в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации:

1. Кутепов, Д.Е. 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/KMJ2018-640.

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/ KMJ2019-130.

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.

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.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел анализ отечественной и зарубежной профильной научной литературы для обоснования целей и задач данной диссертационной работы.

Жигаловой М. С. были отобраны пациенты, участвующие в исследовании; составлен план проведения необходимых клинических и инструментальных методов диагностики; проведен анализ полученных результатов и статистическая обработка данных; сформулированы выводы и практические рекомендации.

Помимо клинической деятельности и анализа результатов автор, будучи аспирантом кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ, проводила семинары и читала лекции для клинических ординаторов.

Печатались и публиковались необходимые научные статьи в профильных журналах и тезисы для докладов на научных конференциях.

Степень достоверности научных положений, выводов, рекомендаций.

Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на анализе достаточного клинического материала. В процессе выполнения данной диссертационной работы использовались современные методы исследования, которые позволили выполнить все поставленные задачи. Практические рекомендации проверены и активно используются в работе отделения реанимации и интенсивной терапии для больных с эндотоксикозами отдела неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» и отделения анестезиологии и реаниматологии, экстракорпоральных методов лечения ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента РФ.

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 глав: введение, обзор литературы, общая характеристика клинических наблюдений и методов исследования, результаты и их обсуждения, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 12 рисунками и 14 таблицами. Литературный указатель содержит 62 источника отечественных и 139 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Актуальность проблемы критической ишемии нижних конечностей, клинические проявления и методы лечения.

В настоящее время число больных с атеросклеротическим поражением сосудов неуклонно увеличивается. Это обусловлено как «омоложением» атеросклероза, так и общим «постарением» населения в связи с увеличением продолжительности жизни.

Атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей является одной из ведущих локализаций и сопровождается нарушением кровообращения вплоть до развития ишемических и некротических изменений в тканях [3, 7, 34, 31, 40, 189].

С целью описания патологических состояний, сопряженных с нарушением артериального кровоснабжения нижних конечностей, был предложен термин – ЗАНК, который представляет собой группу нозологий, сопровождающихся постепенной окклюзией артерий нижних конечностей с последующим развитием ишемических повреждений последних [35, 15, 18, 102].

Основными этиологическими факторами ЗАНК являются атеросклероз стенок периферических артерий и сосудистые осложнения сахарного диабета. Кроме указанных выше причин, развитие ЗАНК связывают с васкулитами, заболеваниями соединительной ткани, дегенеративными поражениями артериального русла, острыми тромбозами и эмболиями [35, 18, 125].

Наиболее остро стоит проблема лечения пациентов с критической ишемией. Впервые термин «критическая ишемия нижних конечностей» был предложен ученым Bell P.R. для верификации больных с клиническими

признаками крайней степени нарушения кровоснабжения конечности и высоким риском ампутации [15, 76, 127].

Число пациентов с КИНК постоянно возрастает. Это связано, в первую очередь, с нарушениями липидного обмена, сахарным диабетом, курением и малоподвижным образом жизни. Согласно литературным данным, заболеваемость КИНК, по разным данным, составляет от 500 до 1000 случаев на 1 млн. населения. Стоит также сказать, что, согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения, ожидается увеличение числа больных с КИНК на 5-7% в год. Частота ампутаций нижних конечностей у пациентов с КИНК в экономически развитых странах равна 13,7-32,3 случая на 100 тыс. населения в год. [55, 37, 125].

Риск летального исхода после ампутации нижней конечности в течение 30 суток, в среднем, варьирует в диапазоне от 5 до 39% в зависимости от уровня выполненной ампутации нижней конечности [17, 18, 53, 171]. Высокий уровень летальности связан с развитием послеоперационных осложнений, таких как, острая дыхательная недостаточность, ОПП, сердечно-сосудистая недостаточность и тромботические осложнения [1, 18].

Согласно исследованиям ряда авторов, медикаментозное лечение КИНК не показывает высокой эффективности, так, в течение первого года в 20-30% случаев отмечается летальный исход или ампутация одной нижней конечности, а в течение следующих 2-3 лет – обеих нижних конечностей [22, 194]. При резком снижении артериальной перфузии вследствие прогрессирования атеротромбоза развивается ОИК. Согласно литературным данным, частота заболеваемости ОИК составляет 140 случаев на миллион населения в год. Наиболее частыми причинами ОИК являются острые тромбозы (40%), эмболии (37%), тромбозы протезов и зон эндоваскулярных вмешательств (15%), тромбозы аневризм периферических артерий и травмы артерий [63]. При этом острые тромбозы могут развиваться как первичный тромбоз, на фоне асимптомной изъязвленной атеросклеротической бляшки, либо как вторичный, на фоне КИНК [35, 62, 98, 99, 159].

Клинические проявления ОИК во многом зависят от фактора, на фоне которого развивается окклюзия [7]. Подавляющее большинство случаев составляют лица старше 60 лет с тем или иным тромбоэмбологическим заболеванием. У многих пациентов при госпитализации отмечается кардиальная патология, разной степени выраженности, включая хроническую сердечную недостаточность [30]. Стоит отметить также, что весьма часто периферические эмболии возникают как осложнение острого инфаркта миокарда. Помимо этого, тяжесть и выраженность ишемии напрямую зависят от уровня окклюзии, состояния коллатерального кровотока, наличия сопутствующего артериального спазма и протяженности тромбоза. В большинстве случаев острой артериальной окклюзии развившейся в результате эмболий, заболевание начинается остро. На фоне, так называемого, «полного благополучия» после внезапного начала быстро развивается тяжелая ишемия нижней конечности, прогрессирование которой часто осложняется гангреной [35, 30, 179, 160].

Для ОИК характерны следующие симптомы: а) выраженный болевой синдром в пораженной конечности, который часто является первым признаком острой ишемии. Характеризуется резким началом, высокой степенью интенсивности, прогрессированием, или, напротив, регрессом; б) чувство онемения, похолодания, парестезии представляют собой патогномоничные симптомы острой артериальной окклюзии [30, 69, 179, 94]; в) изменение окраски кожных покровов. Изначально определяется бледность кожных покровов, затем присоединяется синюшный оттенок. Также при тяжелой ишемии отмечается «мраморный рисунок» кожных покровов [30, 179]; г) отсутствие пульсации артерий на всех уровнях дистальнее окклюзии, что позволяет определить локализацию эмбола или тромба [30, 73, 179]; д) субфасциальный отек является характерным признаком тяжелой ишемии, определяется чрезвычайной плотностью, не распространяется выше уровня коленного сустава. Отек может охватывать все мышцы голени, то есть быть тотальным или же ограниченным передней или задней группами мышц [30,

73, 179]; е) мышечная контрактура является наиболее тяжелым симптомом острой артериальной непроходимости и характеризует начинающиеся некробиотические явления. [20, 30, 73, 171, 179].

В России принято использовать классификацию ОИК, предложенную в 2002 году Затевахиным И. И. и соавторами (таблица 1) [30, 33, 35].

Таблица 1

Классификация ОИК [33, 35]

Острая ишемия	Степень ишемии	Клинические признаки	УЗДГ (уровень лодыжки)		
			Артерия	Вена	
Не угрожающая	I	Онемение, парестезии, боль	Кровоток определяется	Кровоток определяется	
Угрожающая	II	A	Парез	Кровоток определяется	Кровоток определяется
		B	Паралич	Кровоток не определяется	Кровоток определяется
		B	Субфасциальный отек	Кровоток не определяется	Кровоток определяется
Угрожающая	III	A	Дистальная контрактура, некротические дефекты	Кровоток не определяется	Кровоток не определяется
		B	Тотальная контрактура, некротические дефекты	Кровоток не определяется	Кровоток не определяется

Примечание - УЗДГ – ультразвуковая доплерография

За рубежом используют классификацию Rutherford 1986, 1997 гг. (табл. 2) [35].

Классификация ОИК [35]

Степень ишемии	Категория риска	Чувствительные функции	Двигательные функции	Прогноз
I	Жизнеспособна	Нет нарушений	Нет нарушений	Отсутствие непосредственной угрозы
II А	Угрожающая	Минимальные нарушения чувствительности (пальцы)	Нет нарушений	Сохранность конечности при условии срочного лечения
II В	Угрожающая	Умеренные нарушения чувствительности, более чем зона пальцев	Легкий или умеренный парез	Сохранность конечности при условии срочной реваскуляризации
III	Необратимая	Выраженная анестезия	Паралич конечности	Значительная потеря тканей, повреждение нервов неизбежно

ОИК требует экстренных методов лечения [174, 184]. Учитывая особенности патогенеза этого состояния фармакологическое воздействие малоэффективно. В связи с этим методом выбора является хирургическое лечение, направленное на восстановление кровотока [35, 69, 70, 101, 135, 196]. Арсенал реконструктивно-восстановительных операций при развитии ОИК достаточно широк [160].

Он включает в себя протезирование крупных артериальных сегментов, открытую и полужакрытую, в том числе «многоэтажную», эндартерэктомию, микрохирургическую коррекцию артерий голени, вплоть до шунтирования крови в артерии стопы, комбинированные «одно-» и «двухэтажные» реконструкции. По данным разных авторов, реконструктивные операции могут быть выполнены у 80% пациентов с артериальной окклюзией [22, 68, 103, 148]. Виды сосудистых операций по устранению ОИК делятся на: прямые и непрямые методы реваскуляризации [45, 100].

С целью минимизации операционной травмы в последнее время все большее распространение получают эндоваскулярные методики коррекции поражений артериального русла нижних конечностей [5, 12, 109, 168]: баллонная ангиопластика, стентирование, лазерная ангиопластика, субинтимальная ангиопластика, гибридные операции [91, 185]. Однако их применение возможно лишь у пациентов с непотяженными поражениями, преимущественно проксимального артериального русла, в условиях специализированных ангиохирургических центров [101, 138, 197].

Необходимо заметить, что даже технически успешно выполненная операция не снижает риск развития сложного комплекса взаимосвязанных биохимических, физиологических и морфологических реакций, объединенных общим термином СИР, который представляет собой многофакторный процесс, развивающийся при восстановлении артериального кровотока в участке ранее ишемизированного органа или сегмента конечности [131].

СИР описан после реваскуляризации головного мозга, миокарда, внутренних органов, конечностей как при острой, так и при их хронической ишемии. [21, 35, 79, 140]. Эти процессы приводят к парадоксальному, на первый взгляд, постишемическому снижению перфузии тканей, прежде всего мышц, с последующим их реперфузионным повреждением [25, 74].

В своей повседневной практике ангиохирурги часто сталкиваются с СИР, который, к сожалению, является обязательным компонентом

восстановления артериального кровотока [56].

Степень выраженности и стадийность течения данного синдрома невозможно спрогнозировать перед операцией реваскуляризации.

Возникновение СИР определяется целым рядом факторов: степени ишемии, уровня поражения, объема коллатерального кровообращения, состояния эндотелия сосудов, клеточных адаптационных механизмов [72, 92].

В современной литературе для обозначения патологического состояния, возникающего после восстановления кровотока в ранее ишемизированном органе, чаще всего используются следующие термины: «реперфузионный синдром», «реперфузионно-реоксигенационный синдром» и «синдром ишемии-реперфузии» [15, 30]. На наш взгляд, и, это подтверждается данными литературы (частота использования), наиболее точно характеризует весь мимптомокомплекс именно термин «синдром ишемии-реперфузии». Уже из названия понятно, что патологический процесс состоит из двух фаз: фазы ишемии и фазы реперфузии (восстановления кровотока). Первая фаза характеризуется повреждениями тканей пораженной нижней конечности вследствие развития ишемии. В свою очередь, развитие второй фазы происходит после последующего начала перфузии в тканях, где уже произошли необратимые повреждения клеток. При этом, несмотря на восстановление кровотока, происходит дальнейшее повреждение мягких тканей нижней конечности [132].

Согласно литературным данным, начальной точкой в истории данного синдрома принято считать ишемическую контрактуру Фолькмана, описанную им в 1881 г., что, по сути, является первым клиническим подтверждением осложнения, связанного с ишемическим повреждением мышц [15]. В дальнейшем появляется большое количество публикаций, в которых авторы описывают клиническую картину СИР [84, 131].

В 1960 г. Jennings R.B. и соавт. публикуют данные экспериментального, исследования, выполненного на сердце собаки и делают

вывод, что реперфузия усугубляет постишемическое повреждение тканей [37]. Так, в 1966 г. Krug A. первым описал феномен «no-reflow» (феномен невосстановленного кровотока) на модели инфаркта миокарда у кошек [131]. Naimovich N. (1970), Коновалов В.В. и Буков В.А. (1975) описывали осложнения в виде метаболического ацидоза, гиперкалиемии, острой почечной недостаточности после восстановления кровообращения в ишемизированных ранее сегментах конечностей [15, 20, 30, 117].

Анализируя литературные данные также необходимо отметить, что еще в 1922 г. Brooks B., не зная о данной патологии, описал патологические изменения, характерные для феномена «no-reflow», отметив зоны местного нарушения перфузии, несмотря на сохранение хорошей пульсации сосудов, после длительного периода артериальной непроходимости [79].

Основываясь на опыте предыдущих исследований, в периоде с конца 1960-х г. по начало 1970 г. было опубликовано значительное количество работ, в которых постепенно описывался этиопатогенез СИР. Однако же, и в иностранной литературе этот синдром имел несколько наименований: «reperfusion damage» и «reperfusion injury» (реперфузионное повреждение), «postischemic injury» (постишемическое повреждение), «мионефропатический-метаболический синдром» [117]. При этом современный термин, «ischemia-reperfusion injury», объединяющий в своем названии обе фазы, стал широко распространенным ближе к середине 1980-х г.

Таким образом, ученые сгруппировали и описали симптомы, происходящие в фазы ишемии и реперфузии во взаимосвязанные и следующие друг за другом патологические процессы.

Значительный вклад в изучение данной патологии внесла Биленко М.В., выпустив в 1989 г. свою монографию под названием «Ишемические и реперфузионные повреждения органов» [37].

Врачи ОРИТ часто сталкиваются с СИР после восстановления кровоснабжения у пациентов после операций реваскуляризации после ОИЖ у

больных с КИНК. Это обусловлено тем, что развитие СИР нередко осложняется возникновением ПОН, требующей не только медикаментозного лечения, но применение ЭМЛ.

Однако, тактика ведения пациентов с данной патологией до конца не разработана, показатели летальности держатся на высоком уровне. Добиться прогресса в лечении СИР после операций реваскуляризации у больных с ОИК можно лишь зная патогенез этого состояния и используя мультидисциплинарный подход.

1.2. Этиопатогенез синдрома ишемии-реперфузии.

Расстройства кровоснабжения нижних конечностей вследствие ишемии являются актуальной проблемой в сосудистой хирургии. При обсуждении этиологии выделяют несколько причин возникновения окклюзии или сужения просвета сосудов нижних конечностей, в результате которых и развивается острая ишемия [159].

1. Атеросклероз брюшной части аорты и артерий нижних конечностей. При атеросклерозе холестериновые бляшки располагаются на внутренних стенках сосудов нижних конечностей и частично или полностью перекрывают их просвет.

2. При тромбозе происходит закупорка артерии образовавшимся кровяным сгустком, при эмболии тромб перемещается в сосуды нижних конечностей из других мест.

3. Эндартериит характеризуется воспалением артериальной стенки, приводящим к спазму сосуда.

4. Острая ишемия также развивается у лиц, страдающих сахарным диабетом (синдром диабетической стопы).

5. Травмы крупных сосудов.

Неблагоприятные исходы лечения острой ишемии конечности у больных КИНК в первую очередь обусловлены развитием СИР и

последующей органной дисфункции [67, 159]. Изучение патогенеза СИР должно способствовать верификации механизмов его возникновения, разработке критериев диагностики и лечебных мероприятий, позволяющих улучшить прогноз при этой патологии [42, 67].

Возникновение СИР обусловлено последовательностью эпизодов недостаточного снабжения тканей кислородом с формированием гипоксических изменений и реоксигенации [44, 45, 57, 95].

В условиях ишемии повреждаются ферментные системы биологического окисления, в результате чего нарушается транспорт кислорода и субстратов, необходимых для образования энергии. Это способствует инициации компенсаторного пути выработки – анаэробного гликолиза, субстратом для которого является глюкоза, образующаяся в результате распада гликогена или находящаяся вне клетки.

В результате расщепления внеклеточной глюкозы синтезируются две молекулы аденозинтрифосфата (АТФ), при этом, три молекулы АТФ образуются в ходе расщепления глюкозы внутриклеточной. В дальнейшем, при дефиците кислорода блокируется аэробный путь регенерации никотинамид- аденин-динуклеотида в митохондриях. В свою очередь, переход пирувата в лактат напрямую связан с активацией цитозольной лактатдегидрогеназы, синтезированной в результате описанного процесса молочная кислота полностью диссоциирует, что объясняет увеличение концентрации иона водорода и усугубление клеточного ацидоза.

Из чего следует вывод, что в основе деполяризации мембраны лежат истощение запасов АТФ и повышение концентрации молочной кислоты, при этом, нарушение работы ионных насосов затрудняет транспорт субстратов через мембрану, а именно: перераспределению калия и выходе его во внеклеточную жидкость, в то время, как кальций и натрий, напротив, поступают в нее, приводя к увеличению внутриклеточного объема и повреждению внутриклеточных структур, в первую очередь, митохондрий, играющих основополагающую роль в продуцировании энергии.

Вслед за вышеописанными процессами восстановления кровоснабжения и увеличения оксигенации, происходит повышенный синтез АФК, в основе которого лежит окисление гипоксантина ферментом ксантинооксидазой [42, 186].

В организме здорового человека метаболизм гипоксантина происходит под действием фермента ксантиндегидрогеназы, но последний в условиях ишемии преобразуется в ксантинооксидазу, следовательно, метаболизм в данном случае протекает по иному пути, где, помимо гипоксантина, субстратом является молекулярный кислород, а одним из продуктов реакции – супероксид-радикал, синтез которого значительно увеличивается при восстановлении артериального кровотока в пораженной конечности.

При этом, взаимодействие АФК с белками и углеводами, приводит к расстройству процессов метилирования, окислительного дезаминирования и образованию таких токсичных веществ, как перекиси, гидроперекиси, кетоны и альдегиды [132]. При взаимодействии АФК с клеточными мембранами потенцируется перекисное окисление липидов, изменение структуры белков с увеличением проницаемости. Обладая отрицательным инотропным и кардиодепрессивным эффектами продукты перекисного окисления способны вызывать в организме выраженные гемодинамические нарушения [44, 81]. Помимо этого, повышенное выделение свободных радикалов приводит к развитию эндотелиальной дисфункции с нарушением микроциркуляции. Описанные патогенетические расстройства связаны с недостаточным восстановлением функции микроциркуляторной системы, которая не способна справиться с резким увеличением притока артериальной крови [96].

Установлено, что в процессе развития и прогрессирования СИР наблюдается активация системы комплемента, обусловленная действием эндогенных лигандов. Результатом данного процесса является продукция терминальных компонентов комплементарной цепи C3a, C5a и мембран-атакующего комплекса C5b-9, играющих немаловажную роль в потенцировании воспалительного ответа и тубулоинтерстициального

повреждения [96].

Также, в фазу ишемии отмечается выраженное разрушение миоцитов, следствием данного процесса является высвобождение миоглобина, который при ацидозе выпадает в осадок в виде кислого гематина, что непосредственно приводит к «закупорке» восходящей части петель нефронов [142]. Помимо того, миоглобин, выступая в роли эндогенного токсина, играет значительную роль в развитии острого канальцевого некроза, что приводит, в свою очередь, к развитию ОПП [146]. В результате вышеописанных процессов возникает дисбаланс между необходимым количеством кислорода, его доставкой и обеспечением им тканей и утилизацией продуктов метаболизма [81].

Чтобы детально разобраться в патогенетических аспектах СИР следует более подробно описать изменения, происходящие в результате эндотелиальной и микроциркуляторной дисфункции [112].

При развитии СИР происходит нарушение главных эндотелиальных функций: барьерной; регуляции сосудистого тонуса; контроля процессов адгезии и транссосудистой миграции клеток крови, особенно лейкоцитов; поддержания гемостатических и реологических свойств крови [1, 111, 131, 161].

Итак, остановимся на каждой функции подробнее:

1. Расстройство барьерной функции

Поддержание эндотелиального гомеостаза, в нормальных условиях, происходит благодаря плотным и адгезивным межклеточным контактам. Домены их внутриклеточных белков соединены с белками цитоскелета клеток эндотелия. При длительной ишемии первые изменения описываются в клетках капилляров, как, так называемые «пальцевидные протрузии» в просвет сосуда и инвагинации в цитоплазму клеток эндотелия. При увеличении продолжительности ишемии происходит повышенное образование эндотелиальных пиноцитозных пузырьков, что приводит к образованию щелей между контактами [37, 46, 183]. Далее, в результате восстановления кровотока отмечается увеличение выработки

провоспалительных цитокинов, которые индуцируют фосфорилирование белков межклеточных контактов, также приводя к их постепенному разрушению. Помимо фосфорилирования белковых компонентов, провоспалительные медиаторы также обуславливают фосфорилирование малых полипептидных цепей миозина, в результате чего происходит сокращение цитоскелета [153]. Описанные механизмы приводят к ослаблению и разрушению контактов между эндотелиоцитами, и, как следствие, к повышению проницаемости эндотелия [84, 108]. В капиллярах также наблюдается повышение скорости фильтрации жидкости, что обусловлено активацией индуцированной синтазы оксида азота (NO) [108]. При нарушении сосудистого гомеостаза клетки эндотелия начинают вырабатывать большое количество провоспалительных соединений: фактор, активирующий тромбоциты, брадикинин, гистамин, вазотрансмиттеры (NO, CO, H₂S), которые также повышают сосудистую проницаемость [46, 154].

2. Регуляция сосудистого тонуса

Согласно литературным данным, наиболее значимым механизмом в регуляции сосудистого тонуса является эндотелий - зависимое потенцирование сократительной способности артериальных гладкомышечных клеток, которое происходит за счет способности эндотелиоцитов продуцировать большое количество вазоактивных соединений [46, 85, 152].

Сосудистый гомеостаз в нормальных условиях поддерживается благодаря балансу между выработкой веществ, обладающих вазоконстрикторными и вазодилатирующими свойствами: NO, простаглицлин и эндотелиальный фактор гиперполяризации. Однако, при развитии такого осложнения, как СИР, отмечается нарушение механизма эндотелий - зависимой NO- опосредованной сосудистой дилатации, в результате чего и развивается эндотелиальная дисфункция на фоне нормального функционирования гладкомышечных клеток артериол [46, 85].

При развитии острой ишемии наблюдается снижение продукции NO и

повышенное выделение таких вазоконстрикторов, как: эндотелин-1, сверхокисленные анионы, тромбоксан A_2 [149]. Опираясь на ряд клинических испытаний, нельзя не упомянуть о роли NO-синтазы. Последняя, при развитии СИР, в условиях разобщения данного фермента со своим кофактором, тетрагидробиоптеринном, [152], влияет на выработку супероксид-аниона, приводя к образованию цитотоксических веществ [46, 124].

Таким образом, следует вывод, что СИР представляет собой тяжелое патологическое состояние, наблюдаемое вслед за восстановлением кровообращения и опосредованное нарушением процессов оксигенации тканей организма. [44, 45, 46, 63, 116, 157]. Патогенетические аспекты данного состояния напрямую связаны с образованием АФК и NO, а также деятельностью провоспалительных цитокинов, вызывающих повреждение не только в органе (или конечности), находившемся в условиях ишемии, но и в остальных органах и тканях [29, 46, 100, 157, 193].

В свою очередь, повышенное образование и накопление АФК обуславливает окисление белков, перекисное окисление липидов и, как следствие, повреждение ДНК [193]. Лежащий в основе патогенеза СИР оксидативный стресс приводит к дисфункции в работе эндоплазматического ретикулума, который наиболее чувствителен к нарушениям гомеостаза, вызванным длительной ишемией [2, 4, 119, 128, 136, 137].

3. Регуляция процессов адгезии и миграции лейкоцитов.

Важную роль в развитии СИР играет воспалительный ответ, развивающийся как следствие повреждения эндотелиоцитов и миоцитов, в ходе которого происходит повышенное образование провоспалительных медиаторов (фактор активации тромбоцитов, лейкотриен В₄, интерлейкин (ИЛ) 8, DAMPs, анафилотоксинов С_{3a}, С_{5a}). Что приводит к миграции лейкоцитов к месту повреждения [46, 164].

Наиболее выражены данные процессы в посткапиллярных венулах [111]. Сам процесс миграции лейкоцитов можно разделить на несколько

этапов:

а) Краевое стояние. Данный этап происходит в результате связывания на поверхности эндотелия Р-селектина с гликопротеиновым лигандом Р-селектина-1 на поверхности лейкоцита [46, 64];

б) Адгезия. На этом этапе благодаря взаимодействию $\beta 2$ -интегрина комплекса CD11a/CD18 на поверхности лейкоцита и эндотелиальной молекулы адгезии достигается плотное присоединения лейкоцита к эндотелию[46, 64].

в) Миграция происходит под действием молекулы адгезии, расположенной в зоне эндотелиальных контактов. В итоге данного процесса происходит выделение АФК, протеазы, что что влечет за собой повышение сосудистой проницаемости, интерстициальный отек, развитие тромботических осложнений и апоптоз [46, 64, 83, 155].

4. Регуляция системы гемостаза и реологических свойств крови.

При развитии СИР, как уже было описано выше, происходит эндотелиальная дисфункций. Последняя может начинаться с молниеносной активации системы гемостаза. В основе патогенеза данного состояния, согласно литературным источникам, лежат следующие события:

а) застой крови в микрососудистой системе; б) адгезия тромбоцитов к субэндотелиальному слою за счет ослабления межклеточных контактов; в) активация тромбоцитов и высвобождение гранул, содержащих определенное количество веществ с провоспалительными, митогенными и протромботическими свойствами: фактор активации тромбоцитов, тромбоксан А₂, простагландин Е₂, сфингозин-1-фосфорная кислота, серотонин и др.[192]; г) увеличение образования тромбомодулина и тканевого активатора плазминогена, нарушение сродства эндотелиального рецептора антитромбина III к белкам [45, 46, 59, 150].

Адгезия тромбоцитов происходит за счет взаимодействия рецепторов интегрина $\alpha \text{IIb} \beta 3$ на поверхности тромбоцита с Р- селектином и витронектин-рецептором ($\alpha \nu \beta 3$) со стороны эндотелия с вовлечением фибриногена и

фибронектина [46, 192].

Стоит отметить, что немаловажная роль в патогенезе СИР отводится повреждению эндотелиального гликокаликса (ЭГ), выполняющего определенные функции в поддержании сосудистого гемостаза [37, 46, 59]. В структуру ЭГ входят: а) протеогликаны, представляющие собой вытянутые молекулы белка, связанные с гликозаминогликанами (ГАГ); б) гликопротеины, соединенные с олигосахаридами. К гликопротеинам относятся интегрины, селектины, тромбомодулин и гликопротеиновый макрокомплекс Ib-IX-V. Данные вещества непосредственно участвуют в процессах адгезии и потенцируют антикоагулянтную способность эндотелия; в) гиалуронан (по структуре является ГАГ), прикрепленный к мембране эндотелия посредством гиалуронат-связывающих белков [46, 59, 138, 192].

В нормальных условиях толщина ЭГ в капиллярах достигает 500 нм, что больше высоты молекул клеточной адгезии, и они, таким образом, скрыты от циркулирующих клеток крови. Но при развитии СИР наблюдается уменьшение толщины ЭГ, что приводит к обнажению молекул клеточной адгезии и связыванию с ними лейкоцитов. [46, 138, 176].

В результате разрушения структуры ЭГ происходит снижение концентрации супероксиддисмутазы. При этом, факторы, влияющие на уменьшение толщины ЭГ взаимно активируются, в результате чего образуются, так называемые, «порочные круги» [46].

Описанные процессы еще более усугубляют деструкцию ЭГ, приводя к развитию эндотелиальной дисфункции. В литературе описаны методики, на основании которых в лабораторных условиях можно оценить степень выраженности эндотелиальной дисфункции. Данные методики заключаются в определении уровня структурных элементов ЭГ, которые были описаны выше [46, 176].

Основываясь на вышеописанных процессах и механизмах можно сказать, что наблюдаемые вслед за ишемией эндотелиальная дисфункция и

расстройства микроциркуляции, напрямую связаны с развитием СИР, в литературе описанного, как феномен «no-reflow». Как уже было сказано, данное патологическое состояние обусловлено, в первую очередь, процессами, лежащими в основе восстановления перфузии в магистральных сосудах [45, 46].

Дисфункция эндотелия играет важную роль в патогенезе СИР и отражает всю многогранность процесса его развития. На основании точного понимания молекулярных и клеточных механизмов развития дисфункции эндотелия необходимо вести поиск терапевтических целей в профилактике ее развития в фазу реперфузии [37, 46].

Отсюда следует, что нарушения гомеостаза обуславливают активацию лейкоцитов, выработку провоспалительных цитокинов и диффузную активацию коагуляции. При реперфузии повышенная оксигенация приводит к синтезу АФК, свободных радикалов, продуктов перекисного окисления, потенцируя тем самым дальнейшее повреждение тканей [5]. Эндотелиальная адгезия и, так называемое, явление «оксидативного взрыва» совместно с эндотелиальной дисфункцией ведут к развитию выраженного интерстициального отека после восстановления перфузии. Хотя все органы и ткани в той или степени чувствительны к данному явлению, патогенетические расстройства, наблюдаемые при прогрессировании СИР, наиболее тяжело отражаются на системе циркуляции почек и легких, приводя к развитию синдрома ПОН [5, 176].

Интерстициальный отек легких, а также скопление жидкости в альвеолах является неотъемлемой частью острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В свою очередь, выделение миоглобина при СИР приводит к закупорке почечных канальцев, острому канальцевому некрозу и ОПП [65, 89, 124, 176].

Таким образом, при развитии СИР наблюдаются сложные нарушения метаболизма с образованием большого количества биологически активных веществ, негативно влияющих на микроциркуляцию, что в конечном итоге и

обуславливает развитие ПОН.

1.3. Методы диагностики синдрома ишемии-реперфузии.

Важность диагностики СИР обусловлена его негативными последствиями и необходимостью своевременного начала лечения. Диагностика СИР основывается на динамике клинической картины и лабораторных показателей [6, 131]. В клинической картине можно выделить как локальные изменения - состояние оперированной конечности, так и развитие органной дисфункции, вплоть до формирования ПОН. Важным является ранняя диагностика СИР, когда еще нет явной клинической картины описанных явлений [112].

Надо сказать, что на тяжесть прогрессирования СИР влияют степень и длительность острой ишемии конечности. При этом не стоит забывать о наличии факторов риска, компенсаторных способностях организма и сопутствующей патологии. В клинической картине на ранних этапах СИР на первое место выступает отек прооперированной конечности. Причем, он может быть, как тотальным, так и субфасциальным, зависимо от длительности самой ишемии, объема поражения, длительности и технической сложности проведенного оперативного вмешательства [11, 13, 14, 20, 44, 45].

Известно, что наблюдаемый уже на ранних этапах СИР отек является следствием нарушения проницаемости эндотелия, в основе которой лежит ослабление межклеточных контактов и выработка ряда медиаторов в ответ на прогрессирование воспалительной реакции. [20, 45, 56].

Внезапное начало оксигенации, как уже было сказано, приводит к продукции АФК, потенцирующих прогрессирование дальнейшего повреждения тканей [6, 77, 88]. При этом, понимая патогенетические особенности описанных процессов, можно спрогнозировать и определить наиболее специфические изменения в клинико-лабораторных анализах, присущие СИР.

Так, в общем анализе крови уже на ранних этапах можно наблюдать наличие лейкоцитоза с повышением количества нейтрофилов. Причем, лабораторные изменения зачастую будут предшествовать проявлениям клиническим [13, 112].

При анализе результатов кислотно-основное равновесия будет наблюдаться сдвиг в сторону ацидоза, дефицита оснований, зачастую отмечается повышение уровня лактата [8, 13].

Согласно наблюдениям многих исследователей, в биохимическом анализе крови у пациентов с явлениями СИР будут отмечаться повышения уровней КФК, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мочевины, креатинина, трансаминаз (АЛТ, АСТ), глюкозы. В иммунологическом анализе, в первую очередь, будет наблюдаться увеличение выработки С-реактивного белка (СРБ), как одного из ведущих медиаторов воспаления [18]. Причем, увеличение уровня СРБ отмечается как в конце ишемии, так и после восстановления перфузии [2, 13, 16, 44, 51, 162, 182]. Некоторые авторы описывают нарушения в системе гемостаза в сторону чрезмерной активации коагуляции [2, 50, 170].

Однако, другая группа исследователей установила, что в ходе развития и прогрессирования СИР отмечается достоверное снижение числа тромбоцитов и их агрегации, что, согласно литературным данным, непосредственно связано с выраженностью реперфузионных расстройств. [4, 87].

Также, стоит отметить, некоторые авторы при описании СИР, наблюдавшемся у пациентов с кишечной непроходимостью, с целью диагностики СИР, рекомендуют проводить измерения таких показателей, как: малоновый диальдегид, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- альфа) [54, 126, 167, 169, 188]. Описано также, что при СИР после разрешения кишечной непроходимости, наблюдается повышенная экспрессия ФНО-альфа, ИЛ-6 и ИЛ-8. При этом, наибольшая концентрация ИЛ-6 и ИЛ-8 отмечается уже спустя 2 часа после восстановления кровотока в

магистральных артериях пораженной конечности. Причем, концентрация приведенных медиаторов может превышать нормальные значения в 8 раз [13, 114, 167], а уровень малонового диальдегида порой достигает 170 нмоль/мл [199].

СИР характеризуется в основном неспецифическими изменениями показателей общего анализа, биохимического анализа крови, параметров коагулограммы. Однако, в диагностике данного синдрома могут быть учтены и другие, более специфические маркеры, анализ которых пока не вошел в рутинную практику [130, 167].

Установлено, что у пациентов с СИР в первые часы после проведенного оперативного вмешательства в биохимическом анализе крови регистрируется увеличение уровня КФК, представляющей собой самый чувствительный индикатор повреждения мышечной ткани; повышение данного показателя может наблюдаться уже через 3 часа после восстановления кровотока и достигать максимума через 24-36 часов. Повышенный уровень КФК наблюдается от нескольких часов до суток [82].

КФК - димерный белок, является ферментом, который катализирует передачу высокоэнергетического фосфата от АТФ до креатина и таким образом от него зависит поддержание метаболизма мышечной клетки. Самые высокие концентрации КФК найдены в кардиальной мышце, меньшее количество в скелетной мышце и других тканях. [78, 198]. КФК является высокочувствительным маркером повреждения мышечной ткани. Сообщается о повышении активности КФК в первые часы после оперативного вмешательства, с достижением максимальных величин чрез 8-10 часов. [133].

Одним из основных маркеров повреждений, опосредованных развитием СИР, является миоглобин (молекулярная масса 17кДа), имеющий в основе своей полипептидную цепь 153 аминокислот и молекулу гема. Как известно, миоглобин фильтруется в клубочках, резорбируется в канальцах нефронов, протеолитически расщепляясь на гем, и глобин. Деструкция

белковой части происходит с образованием аминокислот, а гем в дальнейшем разрушается до протопорфирина и двухвалентного железа. Согласно общепринятому мнению, до 5% миоглобина может выводиться из организма при мочеиспускании. При СИР реабсорбция большого количества миоглобина невозможна, и он определяется в моче. Оценка уровня данного маркера имеет большое диагностическое значение, поскольку уже через 2-4 часа от начала развития СИР концентрация миоглобина значительно повышается, достигая своего максимума не более, чем через 12-14 часов [142].

Образованный в ходе распада мышечной ткани миоглобин обладает способностью проникать через гломерулярную базальную мембрану и связываться с белком Тамма-Хорсфалла [52, 74]. При этом, при сдвиге pH мочи в кислую среду в просвете дистальных канальцев могут образовываться цилиндры, представляющие собой малорастворимый осадок, обуславливающие обструкцию канальцев нефронов, приводя к развитию ОПП [41, 74]. В свою очередь внутриканальцевая гипертензия приводит к утечке фильтрата в почечный интерстиций и развитию интерстициального отека. Ишемия тубулярного эпителия может привести к острому канальцевому некрозу. Следствие массивного распада миоцитов является попадание в кровоток основного внутриклеточного электролита – иона калия [41, 74, 133].

Гиперкалиемия в условиях гиповолемии, ацидоза и развивающейся почечной недостаточности может носить жизнеугрожающий характер, что требует незамедлительного лечения [58]. На более поздних стадиях в анализах крови обращают на себя внимание гиперурикемия и гиперфосфатемия [60, 78].

Учитывая вышесказанное с целью профилактики и своевременной диагностики СИР у больных с КИНК после реваскуляризации по поводу ОИК необходимо проводить мониторинг клинико-лабораторных показателей и диуреза. В биохимическом анализе крови следует оценить прогностическое

значение повышения основных маркеров СИР.

Процессы, наблюдаемые в результате начала перфузии в ранее ишемизированных органах и тканях, приводят к множественным нарушениям. Но, стоит отметить, что симптомы начала СИР могут колебаться от наступления транзиторной тахикардии до развития органной дисфункции. Так, например, во время ишемии не происходит выраженных изменений артериального давления (АД). При этом, при восстановлении кровоснабжения, наоборот, помимо тахикардии может быть зафиксирована выраженная гипотензия [46]. Немаловажное значение в развитии системных осложнений играет общее состояние организма. Так, наличие таких предрасполагающих факторов, как: гипертоническая болезнь, сахарный диабет, гиперхолестеринемия – в конечном итоге, могут обуславливать более тяжелое течение СИР [6, 13, 118, 121].

Наиболее значимым осложнением СИР является развитие ОПП, которое является потенциально обратимым расстройством функций почек и может являться причиной системного нарушения гомеостаза, в целом. Описанное состояние характеризуется, в первую очередь, повышением уровня креатинина сыворотки крови, наблюдаемого в результате снижения скорости почечной перфузии и развития тубулярного повреждения, согласно данным *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*, приблизительно на 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов, и/или увеличением концентрации данного показателя в $\geq 1,5$ раза от исходных значений в течение 7 дней, а также снижением количества выделенной мочи до $< 0,5$ мл/кг/час в течение 6 часов [29, 36, 46].

С целью диагностики ОПП применяют определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), однако, данная методика позволяет выявить развитие клинической стадии повреждения почек только через двое-трое суток после выполненного оперативного вмешательства. В свою очередь, несвоевременная диагностика данного состояния может повлечь за собой ухудшение общего соматического состояния пациента, а также привести к

развитию ПОН [177].

Однако, ряд авторов приводит в качестве методики выявления ОПП на ранних стадиях метод иммуноферментного анализа (ИФА) с определением уровней цистатина С, L-FABP и NGAL, что дает возможность для начала своевременного лечения данного патологического состояния. Однако, не стоит забывать, что приведенные методы исследований, в большинстве своем, не являются рутинными и могут быть выполнены не во всех лечебных учреждениях [6, 46, 47, 61].

В организме здорового человека почки могут получать до 1/4 от общей величины сердечного выброса, что и дает возможность сохранять высокую скорость клубочковой фильтрации (СКФ), а тем самым, поддерживать электролитный и жидкостной гомеостаз. При этом, нормальная работа почечных канальцев представляет собой кислородозависимый процесс [29]. Благодаря компенсаторным механизмам, таким как: снижение скорости СКФ и трансканальцевого транспорта растворенных веществ – поддерживается кислородный баланс при ишемии. Однако, в результате этого наступает дефицит антиоксидантов, индуцирование процессов перекисного окисления липидов, формирование воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункции канальцев [31].

Также, весьма частым и специфичным осложнением течения СИР, по мнению ряда авторов, выступает повреждение легких, характеризующееся появлением выраженной нейтрофильной инфильтрации, которая непосредственно связана с повышением активности миелопероксидазы - фермента, являющегося маркером воспалительной инфильтрации. Клинически данное состояние а при тяжелом течении приводит к развитию ОРДС [35, 180].

Таким образом, диагностика СИР осложняется тем, что изначально врачи обращают внимание на те изменения, которые наблюдаются в клинической картине. Что зачастую приводит к постановке диагноза и началу проведения интенсивной терапии лишь на поздних стадиях СИР, тем самым,

приводя к увеличению сроков пребывания пациентов в ОРИТ, повышению летальности среди данной категории пациентов.

1.1. Принципы лечения синдрома ишемии-реперфузии.

Основным принципом ведения послеоперационного периода, согласно Национальным рекомендациям по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей, является персонафицированный подход [35, 48]. В свою очередь, лечение пациентов с СИР должно осуществляться в условиях ОРИТ и основываться на проведении комплексной терапии, мониторинге и поддержании витальных функций, контроле клинико-лабораторных показателей.

При этом, мониторинг должен включать: контроль показателей гемодинамики (частота сердечных сокращений (ЧСС), АД, центральное венозное давление (ЦВД), показатели дыхания и газообмена, сатурацию крови (SaO_2), гемоглобин (Hb), гематокрит (Ht), электролитные показатели (K^+ , Na^+), уровень гликемии, биохимические анализы (мочевина, креатинин и др.), коагулограмму и др. При развитии дыхательной недостаточности необходимо обеспечить проведение искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), а при развитии стойкой гипотензии показано проведение вазопрессорной или инотропной поддержки [7, 10, 113].

В задачи ИТ входят: восполнение объёма циркулирующей крови, нормализация микроциркуляции, коррекция водно-электролитных и кислотно-основных нарушений, уменьшение уровня интоксикации за счёт дилуции токсинов и стимуляции диуреза. ИТ проводится растворами кристаллоидов и коллоидов. Для устранения нарушений в системе гемостаза и восполнения плазменных факторов свертывания, может потребоваться переливание свежезамороженной плазмы (СЗП). При выраженной анемии, с целью коррекции кислород-транспортной функции крови переливают эритроцитарную взвесь. Развитие ПОН требует соблюдения всех принципов

ведения пациентов в критических состояниях [10, 83].

На наш взгляд, патогенетического медикаментозного лечения у пациентов с СИР не существует. В настоящее время нет препаратов с доказанной эффективностью лечения СИР. Несмотря на это фармакотерапия широко используется и является важной составляющей лечения СИР, и в предоперационном периоде и после хирургического вмешательства [33].

Согласно данным литературы наиболее часто для лечения СИР используют следующие лекарственные средства: гомоцистеин, низкомолекулярный гепарин, кобаламин, тиамин, фолиевую кислоту, пентоксифиллин [120, 175].

Экспериментальные данные, полученные в результате исследований с использованием N-ацетилцистеина, супероксиддисмутазы, аллопуринола, и витамина E, показывают, что антиоксидантная терапия может предотвращать или ослаблять повреждение, вызванное СИР [68]. В ретроспективном исследовании назначение рекомбинатной супероксиддисмутазы в виде непрерывной инфузии в течение 5 дней пациентам с геморрагическим шоком ассоциировалось со снижением выраженности ПОН [130]. Однако, в других работах назначение различных антиоксидантов не влияло на выраженность ПОН у больных с СИР. Авторы делают вывод о необходимости продолжения исследований в этом направлении. [104].

Важный компонент лечения СИР – проведение антикоагулянтной терапии с назначением высоких доз нефракционированного гепарина (НФГ) (20-30 тыс. МЕ/сут). До операции в случае тяжелой ишемии (если проксимальная окклюзия длится более 6 часов), назначается профилактическое лечение, включающее инфузию НФГ [127]. Однако антикоагулянтная терапия направлена не на устранение последствий СИР, а на предупреждение обструкции артериального русла вследствие тромбоза.

В основе системных проявлений, развивающихся в результате восстановления перфузии, лежит поступление в центральный кровоток большого количества биологически активных веществ. Из-за массивного

поступления в кровоток миоглобина, АФК и др., а также ввиду развития гиперкалиемии и метаболического ацидоза создаются условия для развития и прогрессирования ПОН, что, в свою очередь, требует проведения ЭМЛ [18, 31, 84].

Как было сказано ранее, наиболее грозным и распространенным осложнением СИР является развитие ОПП, в лечение которого должно быть включено проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ).

Для проведения ЗПТ должны быть четко сформулированы цели, задачи и ожидаемый терапевтический эффект. Поскольку первоначально показания к проведению подобного рода методик были внедрены в практику при лечении пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), то, правильно будет заметить, что не всегда они могут быть применимы при ОПП. Так, например, выраженная гипергидратация, развившаяся в ответ на массивную неконтролируемую инфузионную терапию, может служить показанием к проведению ЗПТ даже при отсутствии выраженной гиперазотемии. В данной ситуации, согласно Клиническим практическим рекомендациям по диагностике и лечению ХБП, KDIGO, применение диализных методов у пациентов в ОРИТ целесообразно рассматривать как вид «поддерживающей», а не ЗПТ [9, 139].

Основной акцент при проведении ЗПТ при ОПП должен быть сделан на: коррекцию, восстановление и обеспечение постоянства водно-электролитного и кислотно-основного состояния; протекцию функций почек; обеспечение возможности проведения адекватной терапии [9, 12].

К настоящему времени ЭМЛ стали важной составляющей частью лечения пациентов в критических состояниях. Согласно литературным источникам, пациентам, находящимся на лечении в условиях ОРИТ проведение ЭМЛ показано в 67-84% случаев. В основе терапевтического действия ЭМЛ на организм пациента лежит снижение уровня интоксикации, коррекция уремических расстройств, поддержание водно-электролитного и кислотно-основного состояния [10, 38, 39, 60].

Системные проявления СИР связаны с накоплением токсинов: КФК и миоглобина, что нередко приводит к развитию острого канальцевого некроза. В свою очередь, развитие ОПП характеризуется значительным повышением уровней мочевины и креатинина.

Для лечения пациентов с СИР возможно применение ЭМЛ, включая ЗПТ. С патогенетической точки зрения при СИР целесообразно использовать плазмаферез (ПА), который на начальных стадиях позволяет удалять высокомолекулярные субстанции. При развитии ОПП требуется применение гемодиализа (ГД) и гемодиализации (ГДФ).

ПА остается самым популярным термином для описания различных методов, используемых в терапевтическом аферезе. Это понятие часто используется сегодня не только для всех видов плазменной терапии, но и для описания клеточной терапии, такой как цитаферез и цитомодуляция, что нередко приводит к путанице. Методика ПА была разработана в конце 60-х годов в результате проведенных испытаний с донорами со времен второй мировой войны, для выполнения плазменного обмена.

Широкое применение ПА получил с 70-х годов, с существенным увеличением количества проведенных процедур в конце десятилетия, например, от 5 000 процедур в год в 1977 году до 40 000 в 1980 году в США [80].

На сегодняшний день существуют и активно используются следующие виды ПА: а) дискретный, при котором кровь больного собирают в пластиковый контейнер с гемоконсервантом и затем центрифугируют, в результате чего происходит отделение плазмы, которую в дальнейшем удаляют, а форменные элементы возвращают обратно в сосудистое русло [75, 173]; б) непрерывный: также осуществляется путем центрифугирования, однако, процесс разделения крови, в отличие от дискретного метода, происходит непрерывно в специальном роторе, из которого фракции крови удаляются под действием роликовых насосов [75, 173]; в) плазмофильтрация: проведение данного метода осуществляют путем подключения

специализированного аппарата. Фильтрация в данном случае происходит через волокнистые фильтры [32, 75, 173].

При фильтрации клеточные компоненты крови отделяются от плазмы путем пропускания крови через фильтр с большими порами (0,2–0,7 мкм), который извлекает молекулы весом не менее 150 кДа [173]. К данным веществам относятся циркулирующие иммунные комплексы, иммуноглобулины и факторы свертывания [110, 141, 195]. Кроме этого, ПА позволяет предотвратить дальнейшее блокирование микроциркуляторного русла за счет снижения уровня фибриногена, продуктов деградации фибрина и уменьшения спонтанной агрегации тромбоцитов [3, 59, 190].

Методика плазмотерапии подразделяется на следующие виды, в зависимости от объема удаленной плазмы: а) ПА (удаление до 70% объема циркулирующей плазмы (ОЦП)) В свою очередь, ПА может быть низкообъемный (при удалении до 20% ОЦП), среднеобъемный (20-50% ОЦП) и высокообъемный (50-70% ОЦП); б) плазмообмен — если удаляется от 70 до 150% ОЦП; в) массивный плазмообмен — если в ходе процедуры осуществляется обмен более 150% ОЦП.

1. Плазмообмен представляет собой процедуру, целью которой является элиминация субстанций с большим молекулярным весом. В ходе данной методики происходит фильтрация более 70% ОЦП через высокопористый фильтр. Замещается плазмочистрат альбумином и СЗП. В клинической практике термины ПА и плазмообмен нередко используются как синонимы, хотя это неверно и в подавляющем большинстве случаев плазма, отделенная от цельной крови, удаляется и заменяется тем же объемом другого раствора. [29, 34, 173].

В основе высокой эффективности данного метода лежат: детоксикационный (удаление токсинов, биологически активных веществ, элиминация экзо- и эндотоксинов из клетки), реокорректирующий (понижение динамической вязкости крови при помощи удаления фибриногена, парапротеинов, глобулинов, грубодисперсных белков),

иммунокорригирующий (механическое удаление из кровяного русла аутоантител и циркулирующих иммунных комплексов, оптимизация моноцитарно-макрофагальной системы) эффекты [34, 43].

Существует ряд абсолютных и относительных противопоказаний при назначении плазмотерапии:

Абсолютные противопоказания:

1. Продолжающееся кровотечение;
2. Тяжелые заболевания центральной нервной системы;
3. Почечная, печеночная, сердечно-сосудистая недостаточность,

в стадии декомпенсации;

Относительные противопоказания:

1. Гипопротеинемия ниже 60 г/л;
2. Нарушения в свертывающей системе крови;
3. Артериальная гипотензия ниже 90/60 мм рт ст;
4. Неконтролируемое поведение пациента на фоне психических расстройств.
5. Острое инфекционное заболевание;
6. Несанированный гнойный очаг.

Благодаря высокой способности элиминировать токсины и крупномолекулярные соединения, метод ПА широко применяется у пациентов в критических состояниях: тяжелые отравления, рабдомиолиз и др. [3, 59].

Главным патогенетическим аспектом СИР является развитие эндотелиальной дисфункции с активацией коагуляции и сопряженного с данными процессами воспалительного ответа. В результате чего происходит выработка и накопление токсических продуктов, циркулирующих факторов и иммунных комплексов. Действие данных субстанций основано на прямой обратной связи, что, в конечном итоге, может привести гемодинамическим и респираторным нарушениям, обусловленным развитием эндогенной

интоксикации [53]. Анализируя вышесказанное, можно сделать вывод, применение ПА с целью коррекции СИР является патогенетически обоснованным. В то же время в литературе отсутствуют сведения о его эффективности в лечении пациентов с СИР на начальных стадиях [19, 23, 29, 46].

К методам ЗПТ, применяемым для лечения пациентов с ПОН и ОПП, относится ГД; гемофильтрация (ГФ), продленная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГФ), ГДФ, высокообъемная ГДФ, гемодиализация on-line (ГДФ on-line), продленная вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ) [9, 10, 12, 32, 139].

При этом, ГД фактически протезирует основные функции почек: фильтрацию и реабсорбцию, обеспечивая выведение водорастворимых субстанций. [10, 27, 32]. В основе этого метода лежит диффузия веществ через полупроницаемую мембрану под действием градиента концентрации, в результате чего такие низкомолекулярные метаболиты, как: мочевины с молекулярной массой 60 Да и креатинин, молекулярная масса которого равна 113 Да, а также некоторые электролиты – удаляются из сосудистого русла. Однако существуют технологии диализа, такие как высокопоточный ГД, в процессе которого удаляются токсины с высокой молекулярной массой. Для проведения данного вида ГД необходим диализный аппарат с контролируемой ультрафильтрацией (УФ), стационарная система для очистки воды и специальные высокопоточные гемофильтры с большим диаметром пор и высокой пропускной способностью. При этом, в результате использования суперпроницаемых мембран «ultrahigh flux» удаляются вещества с молекулярной массой 15-20 кДа, а применение высокопроницаемых мембран «high flux» дает возможность элиминации токсинов, массой 50-60 кДа [27, 43].

Еще одним широко известным методом экстракорпоральной гемокоррекции является ГФ. Принцип действия в данном случае основан на принципе фильтрации и конвекции через высокопроницаемую мембрану.

Задачей ГФ является удаление воды с растворенными в ней низко- и среднемолекулярными веществами. При этом, процедура может быть интермитирующей, при длительности до 6 часов, а также продленной, если составляет более 8-12 часов. Методика была предложена и внедрена в практику в середине 1970-х годов. Основными характеристиками ГФ являются: массивная УФ с одновременным замещением специальным сбалансированным и заранее приготовленным раствором, в большинстве случаев требуется проведение постоянной антикоагуляции [43, 64]. Однако, необходимость использования большого объема апиrogenного раствора электролитов способствует повышению себестоимости данной процедуры [28, 64, 65].

ГДФ – метод ЗПТ, который сочетает в себе принципы диффузии, фильтрации и конвекции. В результате чего под действием градиента концентрации происходит удаление жидкости и растворенных в ней метаболитов с низкой и средней молекулярной массой. Проведение ГДФ обеспечивает массивную УФ с одновременным замещением сбалансированным раствором. Длительность процедуры может достигать 6 часов и подразумевает проведение непрерывной антикоагуляции [28]. Но, стоит отметить, что проведение каждого выбранного метода ЭМЛ, в целом, и ЗПТ, в частности, должно проводиться с индивидуальным подходом к каждому конкретному пациенту. При классической схеме ГДФ используют реинфузию в объеме 9 литров за сеанс. При этом выделяют также высокообъемную ГДФ (high-volume HDF), для которой характерно 15 и более литров реинфузии за сеанс [172].

ГДФ on-line - современная методика ЗПТ, которая подразумевает сочетание процессов диффузии с конвекцией, при котором скорость замещения может достигать до 12 л/ч. Конвекция является более эффективным процессом, позволяющим элиминировать из крови более широкий спектр токсинов [15, 52].

Благодаря сочетанию основных преимуществ ГД и ГФ в ходе

проведения ГДФ on-line происходит удаление больших объемов жидкости (до 12 литров) и веществ с молекулярной массой до 5000 дальтон за один сеанс [12, 38, 52, 145, 147, 172].

Сам термин произошел из двух понятий: ГД и ГФ. Впервые такая комбинация была описана в 1978 году Henderson и Leber и представлялась, как модернизированная схема для лечения пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. И лишь спустя много лет, оценив всю эффективность данного метода ЗПТ, ГДФ on-line стали применять у пациентов в ОРИТ.

Во время проведения ГДФ on-line терапевтический эффект обусловлен, главным образом, за счет обмена большого количества жидкости, а сама процедура основана, таким образом, на протезировании почечных функций. В настоящее время данная методика считается одной из лучших и эффективных из методов ЗПТ [12, 52].

Для проведения ГДФ on-line используются только высокопоточный диализатор и специальная магистраль. При этом, для замещения больших потерь удаляемой жидкости используют апиrogenный раствор. Однако, из-за использования высокопроницаемого диализатора и большого объема замещающего раствора есть риск контаминации крови, что предусматривает введение в контур дополнительного фильтра для очистки диализата [43]. Таким образом, аппарат с функцией ГДФ on-line сам производит сверхчистый замещающий раствор непосредственно в процессе процедуры. Данный раствор необходим для возмещения потерь, поскольку во время процедуры происходит массивная ультрафильтрация (удаление большого количества жидкости) [48, 64].

На основании результатов многих исследований [9, 15, 19, 52] доказано, что ГДФ on-line обладает значительными клиническими преимуществами, обеспечивая:

1. Повышение Kt/V (индекс диализной дозы, где K – фактический клиренс диализатора по мочеvine (в мл/мин), t – время

гемодиализа (в мин), V – объем распределения мочевины (в л), который равен приблизительно 60% «сухого» веса) по сравнению с ГД (по разным данным-около 30%);

2. Снижение концентрации фосфора в крови более чем на 15%, по сравнению с ГД.

3. Коррекцию проявлений воспалительного ответа (отмечается снижение уровня СРБ);

4. Сабильность гемодинамики, что дает возможность адекватного контроля АД;

5. Эффективно удаляет низкомолекулярные уремические токсины и средние молекулы, по сравнению ГД;

6. Выведение бета-2-микроглобулина – крупномолекулярного соединения, лежащего в основе развития осложнения длительного диализа, как диализный амилоидоз;

7. Снижение частоты возникновения побочных эффектов (мышечных судорог, аритмии, головной боли); Контролю анемии и снижает потребность в эритропоэтинах;

8. УФ происходит значительно мягче, чем при проведении стандартного ГД;

Необходимо добавить, что ГДФ on-line обладает кардиопротективным действием, в результате чего данная процедура является методом выбора у пациентов с имеющейся патологией сердечно-сосудистой системы. А за счет высокой биосовместимости мембраны диализатора и стерильности диализного раствора данная методика является безопасной для пациентов [9, 52].

Таким образом, ГДФ on-line обеспечивает повышение выживаемости даже с поправкой на сопутствующие заболевания. Является безопасной и биосовместимой процедурой, отлично переносится пациентами, способствует коррекции гемодинамических расстройств. Благодаря повышенному выведению уремических токсинов ГДФ обладает

кардиопротективным действием вследствие ее влияния на факторы риска сердечно-сосудистой патологии, которая имеет место у пациентов с СИР. [9, 15].

Вместе с тем, исследований оценивающих эффективность ГДФ on-line у больных с СИР нет.

Продленная вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ) представляет собой метод непрерывной ЗПТ, сочетающий принципы ГД и ГФ, и требующий высокопоточного гемодиализатора для удаления как растворенных в плазме субстанций, так и жидкости. При ПВВГДФ, которая также относится к методам непрерывной ЗПТ, через высокопроницаемую мембрану проходит большой объем ультрафильтрата, что обеспечивает повышенный клиренс средне молекулярных веществ по сравнению гемодиализом [93].

Таким образом, развитие СИР у пациентов с КИНК после реваскуляризации по поводу острой ишемии конечности значительно ухудшает исход заболевания.

Развитие при СИР ПОН требует комплексного лечения. Эффективность медикаментозной терапии низка, что связано с образование большого количества токсинов с различной молекулярной массой и частым развитием ОПП. Лечение ОПП требует применение ЭМЛ. Однако схемы лечения СИР с использованием ЭМЛ у пациентов с КИНК после реваскуляризации по поводу острой ишемии конечности не разработаны.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинических наблюдений.

Исследование выполнено ретроспективно-проспективно за период с 2014 года по 2021 гг. на кафедре Анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ.

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). Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 3. Пациенты были стандартизированы по возрасту, полу, сопутствующей патологии.

Таблица 3

Распределение пациентов по возрасту (n=120)

Возраст, лет	Число пациентов	Процент от общего количества пациентов
50-55	16	13,3%
56-65	32	26,7%
66-75	34	28,3%,
76-85	38	31,7%

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.

Основной причиной развития КИНК было атеросклеротическое поражение брюшного отдела аорты и артерий нижних конечностей. В последующем на фоне КИНК у пациентов развилась ОИК.

На этапе приемного отделения диагностика ОИК проводилась на основании данных анамнеза, визуального осмотра, пальпации пульсации артерий и состояния конечности, УЗИ сосудов, компьютерной томографии с усилением контрастом или магнитно-резонансной томографии.

Клинически ОИК диагностировали на основании:

- а) жалоб на болевые ощущения в пораженной конечности;
- б) чувства онемения, парестезии;
- в) бледности или наличия цианоза кожных покровов нижней конечности;
- г) снижения температуры пораженной конечности;
- д) отсутствия пульсации дистальнее уровня окклюзии.

Показанием к выполнению экстренной реваскуляризации была ОИК IIБ степени [33, 35]

В предоперационном периоде пациентам проводилась комплексная консервативная терапия, включавшая в себя: ИТ под контролем показателей гемодинамики и центрального венозного давления (ЦВД), антикоагулянтную терапию с использованием НФГ, аналгезию с применением нестероидных противовоспалительных средств и опиоидных анальгетиков. Также всем пациентам проводился мониторинг витальных функций.

Оперативные вмешательства выполнялись в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии, с последующим переводом пациентов в ОРИТ для проведения интенсивной терапии и коррекции СИР.

В таблице 4 представлены виды операций, выполненные пациентам с ОИК.

Реконструктивные операции при острой ишемии нижних конечностей.

Название операции	Распределение больных в зависимости от вида оперативного вмешательства
Тромбэктомия	33,3%
Тромбэмболэктомия	25%
Эмболэктомия	20,8%
Эндартерэктомия	8,4%
Тромбэндартерэктомия	5,8%
Перекрестное общебедренное-глубокобедренное протезирование	5%
Подвздошно-бедренное протезирование	1,7%

На момент поступления пациентов в ОРИТ тяжесть состояния по шкале APACHE 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 консервативное лечение: антибактериальная терапия, антикоагулянтная терапия (НФГ), инфузионная терапия, назначались препараты для улучшения реологических свойств крови, симптоматическая терапия.

Дополнительно пациентам осуществлялся контроль клинико-лабораторных показателей (исследование показателей КЩС, общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы, общего анализа мочи), коррекция гемодинамических и респираторных расстройств, определение водного баланса.

С 2014 по 2021 гг. было обследовано 526 пациентов, однако СИР развился у 22,8% обследованных (120 больных). В исследование были включены больные с СИР, который был диагностирован на основании

следующих составляющих:

- 1) болевой синдром в пораженной конечности;
- 2) снижение чувствительности и парестезии в пораженной конечности;
- 3) отек дистальных отделов нижней конечности;
- 4) увеличение уровня лактата в плазме крови;
- 5) снижение индекса оксигенации (ИО);
- 6) развитие метаболического ацидоза;
- 7) увеличение содержания в плазме крови КФК;
- 8) увеличение содержания в плазме крови миоглобина;
- 9) повышение в биохимическом анализе крови уровней креатинина и мочевины;
- 10) снижение темпа диуреза.

С целью оптимизации лечения пациентов с СИР было принято решение о включении в комплексную терапию ЭМЛ.

Показаниями к ЭМЛ послужили:

1. Выраженная клиника эндотоксикоза в послеоперационном периоде;
2. Олиго-/анурия;
3. Повышение уровня КФК плазмы крови более 3000 Ед/л;
4. Повышение уровня миоглобина плазмы более 140 нг/мл;
5. Гипергидратация;
6. Быстрое нарастание азотемии (I-III стадии ОПП);

Критерии исключения больных из исследования:

1. Агональное состояние.
2. Среднее артериальное давление на фоне назначения вазопрессоров и кардиотоников ниже 55 мм. рт. ст,
3. Активное кровотечение.
4. Признаки тяжелой коагулопатии: тромбоцитопения, увеличение международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ), удлинение

тромбинового времени (ТВ), снижение протромбинового индекса (ПТИ)

5. Гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма.
6. Терминальная стадия сердечной недостаточности (Фракция выброса <35%).
7. Острые эрозии, язвы слизистой желудочно-кишечного тракта с высоким риском развития кровотечения.
8. Выраженная гипопропротеинемия, гипоальбуминемия (общий белок < 50 г/л, альбумин < 25 г/л).

Все пациенты с СИР, потупившие в ОРИТ после проведенного оперативного вмешательства, были разделены на три группы (табл. 5). Учитывая патогенез СИР, накопление в организме токсичных метаболитов, необходимость в замещении большого объема плазмы (более 50%), с целью элиминации крупномолекулярных соединений, было принято решение о проведении 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.

Таблица 5

Распределение пациентов с СИР по группам.

	Группы		
	1-я	2-я	3-я
Количество пациентов	42	40	38
Вид терапии	МТ	МТ + ВОПА	МТ+ВОПА+ГДФ on-line

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

Пациентам второй группы (n=40) МТ дополнили ВОПА с 1-х суток 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 сеанса ГДФ on-line.

2.2. Принципы проведения медикаментозной терапии и экстракорпоральных методов гемокоррекции у пациентов с синдромом ишемии-реперфузии.

Всем пациентам с СИР после реконструктивных операций по поводу ОИК проводились динамическое клиничко-лабораторное наблюдение и интенсивное лечение в условиях ОРИТ.

Послеоперационная терапия была стандартизирована и состояла из мероприятий, направленных на стабилизацию показателей гемодинамики, профилактику легочных осложнений, коррекцию волевических расстройств, водно-электролитного баланса, КЩС, белкового и энергетического баланса. Дополнительно проводили антибактериальную, гастропротективную, дезинтоксикационную терапию.

Гемотрансфузионная терапия проводилась 21 пациенту. Основным показанием для гемотрансфузии являлась острая постгеморрагическая анемия (уровень гемоглобина ≤ 80 г/л). В данной ситуации больным назначалось переливание 1-2 доз эритроцитарной взвеси.

Антикоагулянтная терапия включала назначение НФГ - 25000-30000 ЕД/сут (под контролем АЧТВ, МНО, ТВ, ПТИ).

Гастропротекторная терапия проводилась всем пациентам путем назначения ингибиторов протонной помпы – омепразола по 20-40 мг 2 раза в сутки.

МТ проводилась под контролем клинико-лабораторных показателей, гемодинамических показателей, ЦВД, определения ИО.

Для обеспечения проведения ЭМЛ использовался вено-венозный доступ. Для надежной работы экстракорпорального контура применялись двухпросветные или трехпросветные диализные катетеры (через 3 просвет осуществлялась инфузионная терапия). Обеспечение сосудистого доступа достигалось с помощью пункции и катетеризации внутренней яремной или подключичной вены под ультразвуковым контролем.

Использовались следующие виды ЭМЛ:

1. 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. НФГ. Всего было проведено 78 сеансов ВОПА.

2. 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., УФ 500-2500 мл (в зависимости от степени гидратации). Длительность процедуры – $4,8 \pm 1,2$ часа. Всего проведено 38 сеансов. Гепаринизация – 4000-5000 ЕД НФГ.

2.3. Методы исследований

Для решения поставленных в работе задач и контроля за состоянием параметров гомеостаза нами был использован следующий комплекс

клиническо- лабораторных методов:

1. Определение показателей КЩС крови (рН, АВЕ, лактат). Также проводился анализ газового состава крови (уровень CO_2 , PaO_2 , SO_2) с определением ИО (PaO_2 / FiO_2). Определение КЩС и газового состава крови проводилось на аппарате ABL800 BASIC (RADIOMETER, Дания).

2. Общий анализ крови (уровень гемоглобина и гематокрита, число эритроцитов, лейкоцитов (с определением лейкоцитарной формулы), тромбоцитов. Определение уровня данных показателей осуществляли на гематологическом анализаторе Advia 120 (Bayer, Германия).

3. Биохимический анализ крови: определение уровня КФК, миоглобина, креатинина, мочевины, общего белка, альбумина, общего билирубина. Определение биохимических показателей выполнялось на автоматическом анализаторе OLYMPUSAU 2700 (Япония).

4. Коагулограмма: АЧТВ, ТВ, МНО, ПТИ. Контроль коагулограммы выполнялся на автоматическом коагулометре Chrono-log 490 (Chrono-logcorporation, США).

5. Общий анализ мочи.

6. Электрокардиограмма.

7. Рентгенография органов грудной клетки.

8. Стадии ОПП оценивались по Acute Kidney Injury Network (AKIN) (Таблица 6)) [65, 99].

9. Наличие ПОН оценивали по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), динамическая оценка органной недостаточности) и считали, что полиорганная дисфункция развивается при $SOFA > 2$ баллов.

Стадии ОПП по Acute Kidney Injury Network [9, 139].

Стадия	Критерии, основанные на уровне креатинина	Критерии, основанные на объеме мочи
1	Нарастание креатинина, больше или равное 26,4 мкмоль/л или от 150 до 200% (в 1,5-2 раза) от базального	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 6 ч
2	Нарастание креатинина, более чем на 200%, но менее чем на 300% (более чем в 2, но менее, чем в 3 раза) от базального	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 12 ч
3	Нарастание креатинина более чем на 300% (более, чем в 3 раза) от базального или креатинин, равный или больше 354 мкмоль/л с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л	Менее чем 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч

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.

2.4. Методы статистического анализа полученных результатов.

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 (σ) – для значений параметрического

распределения, медиану (Me), минимум (Min.) и максимум (Max) – для значений непараметрического распределения. Также был проведен сравнительный анализ между тремя группами по всем данным КЩС и биохимическим показателям с применением критерия Краскала-Уоллиса для независимых выборок. Сравнительный анализ внутри каждой группы, с целью оценки динамики исследуемых показателей, 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).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты проведения медикаментозной терапии синдрома ишемии-реперфузии у пациентов с КИНК после реваскуляризации по поводу ОИК.

У всех пациентов 1-й группы (n=42) после оперативного вмешательства на момент поступления в ОРИТ наблюдалась клиническая картина тяжелого течения СИР. При осмотре больные предъявляли жалобы на общую слабость, дискомфорт, кожные покровы были бледными. Регистрировались респираторные и гемодинамические нарушения: одышка, тахипноэ, артериальная гипотензия. В 38% случаев пациентам с респираторными расстройствами проводилась ИВЛ. В 33% случаев потребовалось проведение вазопрессорной поддержки - инфузия норадреналина - $0,86 \pm 0,08$ мкг/кг/мин.

На момент поступления в ОРИТ лабораторные показатели достоверно отличались от нормальных значений, что свидетельствовало о тяжелом течении СИР. Обращало на себя внимание увеличение уровня лактата, снижение ИО (табл. 7). Кроме того, обнаружили увеличение КФК и миоглобина (табл. 8), а также снижение объема диуреза (табл. 8). Тяжесть состояния по шкале APACHE II составляла $16,7 \pm 3,9$ баллов.

На 1-е сутки динамического наблюдения отмечался ацидоз, повышение концентрации лактата в сыворотке крови, снижение индекса оксигенации (табл. 7), повышение уровня КФК, миоглобина, гиперазотемия (табл. 8). 35,7% больных нуждались в продлении ИВЛ, 28,5 % больным продолжалась инфузия норадреналина в дозе $0,82 \pm 0,06$ мкг/кг/мин. Объем диуреза не восстанавливался. Согласно критериям AKIN у больных диагностировали ОПП 3 стадии. Наличие дыхательных нарушений, потребность в инотропной поддержке и формировании ОПП свидетельствовало о развитии ПОН. Несмотря на проводимую МТ положительной динамики в состоянии больных 1-й группе на 2-е сутки отмечено не было. 35,7% больных требовалась ИВЛ, 26,2 % больным продолжалась инфузия норадреналина в

дозе $0,83 \pm 0,09$ мкг/кг/мин. В анализах КЩС отмечалось увеличение уровня лактата, сохранялся метаболический ацидоз, снижался ИО. Ко 2-м суткам отмечено достоверное увеличение в сравнении с 1-ми сутками КФК, миоглобина, мочевины и креатинина (3 стадия ОПП по АКIN).

Таблица 7

Изменение показателей КЩС и ИО у пациентов 1-й группы ($M \pm \sigma$),
(Me (Min; Max))

Показатели	Норма	При поступлении	1-е сутки	2-е сутки	5-е сутки	7-е сутки
рН	7,35-7,45	7,32 (7,25; 7,40)	7,31 \pm 0,03	7,29 \pm 0,03	7,34 (7,30; 7,45)	7,40 (7,31; 7,50)
Лактат Ммоль/л	0,5-2,2	2,3 \pm 0,2	3,0 (2,2; 4,8)	3,6 (2,6; 4,5)***	3,1 (2,3; 4,8)	2,3 \pm 0,3
АВЕ Ммоль/л	-2,2-2,2	-4,2 (-7,0; -2,5)*	-5,05 \pm 1,02*	-6,0 (-7,1; -4,0)***	-5,01 \pm 0,75*	-4,0 (-5,1; -2,0)*
ИО	360-400	315,3 \pm 5,3*	305,00 \pm 11,7*	299,5 (287,0; 317,0)*	305,0 \pm 12,3*	346,7 \pm 12,2**

* – $p < 0,05$ (критерий Фридмана, сравнение с нормальными значениями)

** – $p < 0,05$ (критерий Фридмана, сравнение с исходными показателями)

На 5-е сутки послеоперационного периода состояние больных оставалось тяжелым. ИВЛ требовалась 23,8% пациентов, вазопрессорная поддержка в дозировке $0,78 \pm 0,06$ мкг/кг/мин – 21,4% больных.

Тяжелое течение СИР обуславливало сохранение метаболического ацидоза и низкого ИО. По-прежнему регистрировались высокие цифры КФК, миоглобина, мочевины, креатинина.

Объем диуреза повышался незначительно. ОПП соответствовало 2-3

стадии AKIN. Сохранялись явления ПОН.

На 7-е сутки инфузия норадреналина проводилась 19,0% больных, в дозировке $0,72 \pm 0,08$ мкг/кг/мин, ИВЛ– 23,8% пациентов.

В КЦС купировались явления ацидоза, уменьшалось содержание лактата в плазме крови, повышался ИО.

Таблица 8

Изменение биохимических показателей и диуреза у пациентов 1-й группы ($M \pm \sigma$), (Me (Min; Max))

Показатели	Норма	При поступлении	1-е сутки	2-е сутки	5-е сутки	7-е сутки
КФК Ед/л	39-308	3000,45 (2760,00; 3255,00)*	3600,05 (3400,0; 4200,3)*,**	3888,20 (5690,20; 3302,00)*,**	3820,30 (4287,20; 3200,00)*,**	1642,40 (1405,00; 1900,10)*,**
Миоглобин Нг/мл	0-81	144,10 (112,00; 234,50)*	186,8 (140,0; 215,0) *,**	210,95 (324,10; 155,20) *,**	162,40 (126,00; 278,40)*	89,34±14,27**
Мочевина Ммоль/ л	2,5-6,4	9,05 (7,00; 12,40)*	10,9 (8,3;13,2)*	12,34±0,9*,**	10,30±1,0*	9,11±0,9*
Креатинин Мкмоль /л	70-115	189,30 (140,00; 210,30)*	369,10 (310,60; 397,20)*,**	391,10 (282,00; 481,00) ***	355,6 (223,2; 402,7) ***	189,50 (160,00; 255,00)*
Диурез Мл/сут	1000-2400	500,00 (450,00; 650,00)*	500,00±55,5*	500,00 (400,00; 600,00)*	675,00 (550,00; 850,00)*	1000,00 (900,00; 1250,00)**

* – $p < 0,05$ (критерий Фридмана, сравнение с нормальными значениями)

** – $p < 0,05$ (критерий Фридмана, сравнение с исходными показателями)

При биохимическом исследовании крови обнаружили снижение уровня КФК, миоглобина, креатинина, однако они все еще превышали референтные

значения. Возвращались к нормальным значениям цифры мочевины, увеличивался объем диуреза. По классификации AKIN ОПП соответствовало 1 стадии.

Таким образом, проведение МТ у больных СИР не предотвращало развития ОПП на 1 сутки послеоперационного периода и у большинства пациентов формирование ПОН. Медикаментозное лечение сопровождалось снижением уровня КФК, миоглобина и креатинина лишь к 7-м суткам наблюдения. Достоверное увеличение диуреза также регистрировалось лишь на 7-е сутки.

ПОН была зарегистрирована к 7-м суткам у 30,9% пациентов (по шкале SOFA $4,2 \pm 1,7$ баллов), время пребывания пациентов 1-й группы в ОРИТ составило $20,1 \pm 2,9$ суток. Летальность среди больных, которым проводилась МТ, была рассчитана к 7-м суткам пребывания в ОРИТ и составила 21,4%.

При анализе полученных результатов обращало на себя внимание, что КФК и миоглобин после операции реваскуляризации по поводу ОИК повышались в течение нескольких часов.

Восстановление кровотока приводило к активному увеличению уровня КФК и миоглобина, начиная с 1-х суток динамического наблюдения, достигая максимальных значений на 2-е сутки. Повышение данных показателей было ассоциировано с развитием ОПП уже на 1-е сутки пребывания пациентов в ОРИТ.

С целью определения прогностического значения всех изучаемых показателей пациенты 1-й группы ретроспективно были разделены на выживших и умерших.

Анализ параметров проводили на 1-е сутки послеоперационного периода. Оказалось, что достоверные различия на это время между выжившими и умершими регистрировались по уровню КФК и миоглобина (табл. 9).

Изменение биохимических показателей у выживших и умерших пациентов 1-й группы на 1-е сутки наблюдения (Me (Min; Max))

Показатели	Выжившие	Умершие
КФК ед/л	3700,20 (3302,00;4100,60)	5010,90 (4600,40;5690,20)*
Миоглобин нг/мл	196,10 (155,20;238,60)	299,6 (260,00;324,10) *

*– $p < 0,05$ (критерий Фридмана, сравнение с группой «Выжившие»)

Таким образом, повышение КФК и миоглобина у больных, оперированных по поводу ОИК является неблагоприятным фактором тяжелого течения СИР с последующим возникновением ОПП и формированием ПОН.

3.2. Результаты комплексной терапии с использованием высокообъемного плазмафереза синдрома ишемии-реперфузии у пациентов с КИНК после реваскуляризации по поводу ОИК

У пациентов 2-й группы (n=40) на момент поступления в ОРИТ после операции по поводу ОИК манифестировали признаки тяжелого течения СИР. Больные на самостоятельном дыхании были вялы, адинамичны, предъявляли жалобы на слабость, дискомфорт. Кожные покровы бледные. Отмечались респираторные и гемодинамические нарушения: одышка, тахипное, снижение артериального давления. 42,5% больным проводилась ИВЛ в различных режимах. Для стабилизации гемодинамики 35% пациентам назначали вазопрессорную поддержку норадреналином со скоростью $0,87 \pm 0,07$ мкг/кг/мин.

Лабораторные показатели подтверждали тяжелое течение СИР. У большинства пациентов регистрировался метаболический ацидоз и снижение ИО (табл. 10). Также значительно превышали нормальные значения уровень КФК, миоглобин (табл. 11). Объем диуреза был снижен. По шкале APACHE

II тяжесть состояния на момент поступления больных в ОРИТ составила $16,4 \pm 3,8$.

После проведения ВОПА у пациентов 2-й группы на 1-е сутки после операции была зарегистрирована положительная динамика: больные предъявляли меньше жалоб на слабость и недомогание, отмечали улучшение общего самочувствия, уменьшалась выраженность интоксикации. ИВЛ проводилась 27,5% больных, вазопрессорная поддержка – 20 % больных – инфузия норадреналина со скоростью $0,47 \pm 0,07$ мкг/кг/мин. Отмечалось статистически значимое повышение АВЕ, возрастал ИО.

Таблица 10

Изменение показателей КЩС и ИО у пациентов 2-й группы ($M \pm \sigma$),
(Me (Min; Max))

Показатели	Норма	При поступлении	1-е сутки	2-е сутки	5-е сутки	7-е сутки
pH	7,35-7,45	7,33 (7,25;7,50)	$7,35 \pm 0,05$	7,38 (7,26;7,45)	7,38 (7,26;7,45)	$7,39 \pm 0,03$
Лактат ммоль/л	0,5-2,2	$2,3 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,3$	2,0 (1,4; 2,60)	1,5 (1,0; 2,60)	1,2 (0,8; 2,5)**
АВЕ ммоль/л	-2,2-2,2	-4,80 (-7,0;-2,2)*	-3,0 (-6,1;-1,0)**	-1,75 (-6,10; 0,90)**	-1,25 (-6,10; 0,90)**	-1,05 (-6,10; 1,00)**
ИО	360-400	$312,5 \pm 5,5^*$	333,5 (310,0;441,0)	360,0 (335,0;372,0)**	366,0 (350,0; 388,0)**	400,0 (383,0; 458,0)**

* – $p < 0,05$ (критерий Фридмана, сравнение с нормальными значениями)

** – $p < 0,05$ (критерий Фридмана, сравнение с исходными показателями)

В биохимическом анализе крови регистрировалось снижение уровня КФК и миоглобина. Вместе с тем, концентрация мочевины и креатинина в

плазме крови была повышена.

Объем диуреза увеличился в сравнении с предыдущими сутками.

Тяжесть ОПП соответствовала 2 стадии согласно критериям AKIN

Таблица 11

Изменение биохимических показателей и диуреза у пациентов 2-й группы (M ± σ), (Me (Min; Max))

Показатели	Норма	При поступлении	1-е сутки	2-е сутки	5-е сутки	7-е сутки
КФК Ед/л	39-308	3000,72±14 6,0*	1000,8 (887,4; 2245,0)****	600,05 (544,00; 1400,00)****	579,50 (535,80; 1000,00)****	380,8±21,1**
Мио глобин Нг/мл	0-81	140,15 (115,0;227,0)*	73,0 (60,0;115,5)**	63,60 (52,00;95,0)* *	54,00 (44,00;98,00)**	50,53±8,63**
Мочевина Ммоль/л	2,50-6,40	9,62±1,57*	10,39±1,46*	9,75±1,48*	9,61±1,30*	8,99±0,90*
Креатинин Мкмоль/л	70-115	180,10 (152,00; 210,00)*	300,12 (200,67; 360,20)****	297,70 (200,10; 301,90)****	260,00 (184,30; 294,40)****	186,80±9,85*
Диурез Мл/сут	1000-2400	500,00 (400,00; 550,00)*	900,00 (750,00; 1100,00)**	1202,00±12 0,36**	1750,00 (1300,00; 2000,00)**	1975,00 (1600,00; 2200,00)**

* – p<0,05 (критерий Фридмана, сравнение с нормальными значениями)

**– p<0,05 (критерий Фридмана, сравнение с исходными показателями)

На 2-е сутки отмечалась положительная динамика в состоянии пациентов. Уменьшилось до 20% число больных, которым проводили ИВЛ и вазопрессорную поддержку – до 12,5% (инфузия норадреналина со скоростью 0,45±0,04 мкг/кг/мин).

Показатели КЩС достигали нормальных значений, снижался уровень

лактата. Достоверно возрос ИО. Наблюдалось дальнейшее уменьшение КФК и миоглобина, увеличивался диурез. Однако, содержание в плазме креатинина достоверно не изменилось, что соответствовало 2 стадии ОПП по критериям AKIN. На 5-е сутки отмечалась положительная динамика по большинству, обсуждаемых показателей: показатели КЩС были в пределах нормальных значений, продолжалось снижение уровня лактата. ИО не изменился. КФК и миоглобин продолжали снижаться, возрастал диурез. Несмотря на положительную динамику уровень креатинина не изменился, что свидетельствовало о сохраняющемся ОПП - 1 стадия по AKIN.

На 5-е сутки ИВЛ проводилась 15% пациентам, а вазопрессорная поддержка – 10% (скорость норадреналина $0,31 \pm 0,05$ мкг/кг/мин), что свидетельствовало о постепенном разрешении ПОН.

Положительные эффекты ВОПА сохранялись и на 7-е сутки послеоперационного периода. Отклонений в КЩС не выявили. ИО вернулся к нормальным значениям.

Отмечено дальнейшее снижение уровня КФК и миоглобина. Восстановился диурез. Содержание мочевины в плазме крови возвращалось к нормальным значениям, однако креатинин был выше нормы (ОПП соответствовал 1 стадии по AKIN).

На 7-е сутки ИВЛ проводилась 7,5% пациентам, а вазопрессорная поддержка – 5% (скорость норадреналина $0,26 \pm 0,08$ мкг/кг/мин).

На фоне проведения МТ в сочетании с ВОПА ПОН к 7-м суткам была отмечена у 22,5% пациентов (по шкале SOFA $2,8 \pm 0,8$ баллов).

Средняя продолжительность пребывания пациентов 2-й группы в ОРИТ составила $11,6 \pm 1,6$ суток.

Летальность в данной группе составила 10%. Таким образом, применение ВОПА у больных с СИР позволило в ранние сроки лечения элиминировать высокомолекулярные токсины, что способствовало меньшей тяжести ОПП и более быстрому ее разрешению. Кроме того, наблюдался регресс ПОН в ранние сроки. Вместе с тем полноценного восстановления

функции почек не наступало.

3.3. Результаты комбинированного лечения больных с синдромом ишемии-реперфузии на основе высокообъемного плазмафереза и гемодиафильтрации on-line у пациентов с КИНК после реваскуляризации по поводу ОИК

У больных 3-й группы (n=38) после проведенной реконструктивной операции по поводу ОИК клиническая картина была аналогичной групп сравнения и соответствовала тяжелому течению СИР. Больные, находящиеся на самостоятельном дыхании, предъявляли жалобы на выраженную слабость. У пациентов отмечались респираторные и гемодинамические нарушения: одышка, тахипноэ, артериальная гипотензия. 39,5% больных проводилась ИВЛ, 34,2% - вазопрессорная поддержка - норадреналин в дозировке $0,87 \pm 0,07$ мкг/кг/мин.

В анализах КЩС регистрировался метаболический ацидоз (табл. 12). ИО был ниже нормальных значений. КФК и миоглобин значительно превышали нормальные значения (табл. 13). Уровень креатинина был повышен, а объем диуреза был снижен. Тяжесть состояния по шкале APACHE II на момент поступления составила $16,4 \pm 3,0$ баллов.

Больным 3-й группы в комплексное лечение СИР включили ВОПА в день поступления в ОРИТ и ГДФ on-line – на 1-е сутки.

Проведение ВОПА позволяло удалить высокомолекулярные соединения, что уменьшало выраженность интоксикации и положительно сказалось на функции почек. При оценке клинической картины на 1-е сутки пребывания в ОРИТ наблюдалось улучшение состояния больных: уменьшалось количество жалоб. Снижалась потребность в ИВЛ и инотропной поддержке. ИВЛ проводили 21% пациентов, 15,7% больных потребовалось введение норадреналина – $0,45 \pm 0,08$ мкг/кг/мин. На 1-е сутки наблюдалась тенденция к нормализации показателей КЩР, снижался уровень

лактата, возростал ИО (табл. 12). В биохимическом анализе достоверно уменьшались КФК и миоглобин (табл. 13). Увеличился объем диуреза, но содержание мочевины и креатинина было выше нормальных значений. Однако, несмотря на улучшение клинико-лабораторных показателей у части больных манифестировала ПОН, а ОПП соответствовала 2 стадии по критериям AKIN.

Таблица 12

Изменение показателей КЩС и ИО у пациентов 3-й группы
($M \pm \sigma$), (Me (Min; Max))

Показатели	Норма	При поступлении	1-е сутки	2-е сутки	5-е сутки	7-е сутки
pH	7,35-7,45	7,32 (7,24;7,50)	7,38 (7,25; 7,45)	7,38 (7,25; 7,45)	7,40 (7,34; 7,45)	7,40 (7,35; 7,45)
Лактат ммоль/л	0,5-2,2	2,4 (1,9;2,8)	2,2±0,3	1,5 (0,9; 2,6)	1,4±0,4**	1,1 (0,6;1,4)**
ABE ммоль/л	-2,2-2,2	-4,9 (-6,5; -2,4)*	-2,8 (-6,1;-1,0)**	-2,2 (-6,1; 0,8)**	-1,35 (-2,6;1,2)**	-1,4 (-2,6;0,9)*
ИО	360-400	308,5 (299,0; 315,0)*	341,5 (330,0;369,0)**	363,0 (352,0;386,0)**	371,0 (375,0; 390,0)**	394,5 (377,0; 52,0)**

* – $p < 0,05$ (критерий Фридмана, сравнение с нормальными значениями)

** – $p < 0,05$ (критерий Фридмана, сравнение с исходными показателями)

На 1-е сутки послеоперационного периода больным 3-й группы проводили ГДФ on-line. На 2-е сутки отмечена положительная динамика по

всем изучаемым показателям. Значительно уменьшилось число больных, находящихся на ИВЛ (13,2%), также снизилась потребность в вазопрессорной поддержке (7,9%, скорость введения норадреналина $0,18 \pm 0,03$ мкг/кг/мин).

Таблица 13

Изменение биохимических показателей и диуреза у пациентов 3-й группы ($M \pm \sigma$), (Me (Min; Max))

Показа тела	Норма	При поступлении	1-е сутки	2-е сутки	5-е сутки	7-е сутки
КФК Ед/л	39-308	3001,2 (2688,10; 3255,00)*	1000,0 (887,4; 220,00)*.**	700,05 (594,8; 6,0)*.**	583,45 (500,7; 625,2)*.**	389,5 (300;433)**
Миоглобин нг/мл	0-81	182,0 (130,0;227,0)*	69,85 (60,0;88,0)**	64,74 \pm 5,99**	50,47 \pm 5,00**	49,79 \pm 4,35**
Мочевина ммоль/л	2,50-6,40	9,0 (7,0; 12,4)*	9,99 \pm 1,35*	8,3 (5,5;11,0)	6,82 \pm 1,06**	6,78 \pm 0,95**
Креатинин мкмоль/л	70-115	182,50 (143,00; 215,00)*	300,00 \pm 17,70*.**	188,70 \pm 10,63*	140,05 (124,30; 156,20)**	114,90 \pm 12,04 **
Диурез мл/сут	1000-2400	500,00 (400,00; 600,00)**	850,00 (700,00; 1100,00)*	1800,0 (1600,00; 1900,00)*	2450,00 (2100,00; 2600,00)*	2450,00 (2100,00; 2600,00)*

* – $p < 0,05$ (критерий Фридмана, сравнение с нормальными значениями)

** – $p < 0,05$ (критерий Фридмана, сравнение с исходными показателями)

Показатели КЩС и уровень лактата не превышали нормальных значений, увеличивался ИО. В биохимических анализах отмечено снижение КФК, миоглобина, креатинина и мочевины, возрастание диуреза. Проявление

ПОН отмечены у ограниченного числа пациентов. ОПП соответствовала 1 степени по AKIN.

На 5-е сутки наблюдалось улучшение клинической картины и позитивная динамика лабораторных показателей. ИВЛ и вазопрессорная поддержка (скорость норадреналина $0,13 \pm 0,02$ мкг/кг/мин) проводилась 2 пациентам (5,2%). Таким образом, у большинства больных разрешались явления ПОН. Показатели КЩС и ИО достигали нормальных значений. Снижалось содержание КФК, миоглобина, мочевины и креатинина, значительно возрастал суточный объем мочи. Улучшение почечной функции было связано с проведением ЗПТ.

На 7-е сутки послеоперационного периода продолжалась нормализация лабораторных показателей: превышали верхнюю границу нормы лишь КФК и миоглобин. 1 больной находился на ИВЛ (2,6%), вазопрессорная поддержка не проводилась никому из пациентов.

В результате проведения МТ в сочетании с ВОПА и ГДФ on-line к 7-м суткам динамического наблюдения ПОН была зафиксирована у 15,7% пациентов (по шкале SOFA $2,1 \pm 0,4$ балла). Средняя продолжительность госпитализации в ОРИТ составила $7,6 \pm 1,2$ суток, летальность составила 5,2%.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время отмечается рост числа пациентов с КИНК, основополагающей причиной которой является атеросклероз сосудов нижних конечностей. При этом, развитие ОИК у таких пациентов требует проведения экстренного оперативного вмешательства по восстановлению кровотока в пораженной артерии. Однако, нередко послеоперационный период сопровождается развитием СИР

Анализ результатов консервативного лечения пациентов с СИР, возникшем после оперативного лечения по восстановлению артериального кровотока в ишемизированной нижней конечности, основанного на проведении инфузионно-дезинтоксикационной терапии на первом этапе работы показал, что данный вид терапии не приносит желаемых результатов. Неэффективность МТ с нашей точки зрения обусловлена тем, что в организме пациентов накапливается большое количество токсических веществ, часть из которых не элиминируются почками. В первую очередь это относится к миоглобину, который выпадает в осадок в виде кислого гематина, приводя к закупорке восходящей части петель нефронов [10, 34]. На фоне сохраняющейся интоксикации нарушается деятельность и других органов, что приводит к развитию ПОН и ухудшению прогноза.

Поэтому на следующем этапе работы, на фоне МТ мы использовали ЭМЛ. Применение экстракорпоральной детоксикации позволяет удалять широкий спектр токсических веществ от низкомолекулярных до соединений, имеющих молекулярный вес в несколько тысяч дальтон [33, 172]. Нами была изучена эффективность ВОПА, и комбинации ВОПА и ГДФ on-line у пациентов с СИР.

Комплексное лечение СИР с включением ВОПА оказывает положительное влияние за счет механического удаления высокомолекулярных токсических продуктов из крови пациентов, что сопровождается уменьшением интоксикации и улучшением их

соматического статуса [3, 11, 34, 58]. В результате динамического наблюдения регистрировали снижение показателей КФК, миоглобина, лактата. Однако, концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови превышали нормальные значения.

Опыт применения ВОПА у пациентов с СИР показал, что после ВОПА отмечается положительная динамика, которая связана с удалением в первую очередь высоко молекулярных соединений и токсинов, связанных с белком. Подобный эффект от проведения плазмообмена описан в работах Бажиной Е. С. И Хорошилова С. Е. [3, 58]. Однако, при прогрессировании СИР с дальнейшим развитием ОПП, ВОПА оказывается недостаточно эффективным.

ГДФ on-line относится к методам ЗПТ и широко применяется у пациентов в критических состояниях, включая ОПП. Эффективность ГДФ on-line связана со способностью элиминировать мочевины, креатинин, устранять гипергидротацию и проводить коррекцию КЩС [53, 171].

В настоящей работе выполнен ретроспективно-проспективный анализ результатов различных схем лечения СИР, который был диагностирован у пациентов после реваскуляризации по поводу ОИК, развившейся на фоне КИНК. Виды оперативного вмешательства представлены в таблице 4.

У всех пациентов на момент поступления в ОРИТ после проведенного оперативного вмешательства отмечались: адинамия, бледность кожных покровов, жалобы на общую слабость.

На момент поступления из операционной и до начала проведения интенсивной терапии у всех пациентов наблюдался ацидоз, статистически значимое повышение уровня КФК и миоглобина ($p < 0,05$), креатинина, мочевины, снижении темпа диуреза ($p < 0,05$). Это указывало на поступление в системную циркуляцию продуктов разрушения мышечной ткани и ишемии после восстановления артериального кровотока в

ишемизированной конечности. Данное наблюдение согласуется с результатами исследования Butcher В. W. [81].

В ходе сравнительного анализа было отмечено, что в результате проведения ВОПА после выполненной реваскуляризации у пациентов 2-й и 3-й групп на 1-е сутки динамического наблюдения отмечалась тенденция к увеличению ИО (рис.1), причем, в 3-й группе изменения данного показателя были статистически значимы ($p < 0,05$), статистически значимое снижение уровней лактата ($p < 0,05$) (рис.2), статистически значимое снижение уровней КФК ($p < 0,05$) (рис.3) и миоглобина ($p < 0,05$) (рис.4), статистически значимое повышение темпа диуреза ($p < 0,05$) (рис.5).

В то время, как у пациентов 1-й группы не отмечалось положительной динамики по сравнению с исходными значениями.

Установлено, что КФК повышается у пациентов после реваскуляризации уже в первые часы после восстановления кровотока и достигает максимальных значений ко 2-м суткам наблюдения. Миоглобин повышается через 6 часов после начала перфузии и достигает пика также ко 2-м суткам. С целью определения прогностического значения повышения уровня данных показателей все пациенты 1-й группы ретроспективно были разделены на выживших и умерших (табл. 9).

Однако, стоит отметить, что уровни креатинина и мочевины у пациентов в группах, где был проведен ВОПА, превышали нормальные значения (рис.6,7). На основании чего в 1-е сутки пребывания в ОРИТ у пациентов 2-й и 3-й группы было диагностировано ОПП (2 ст. по AKIN). У пациентов 1-й группы, где проводилась только МТ, также было диагностировано ОПП, но 3ст. по AKIN.

На 2-е сутки лечения в ОРИТ у пациентов 1-й группы отмечалась тенденция к снижению ИО (рис.1), повышение уровней лактата ($p < 0,05$) (рис.2), КФК ($p < 0,05$) (рис.3), миоглобина ($p < 0,05$) (рис.4), креатинина ($p < 0,05$) (рис.6), мочевины ($p < 0,05$) (рис.7). Сохранялась олигурия (рис.5).

У пациентов 2-й группы, напротив, было выявлено увеличение ИО ($p < 0,05$) (рис.1), снижение уровней лактата (рис.2), КФК ($p < 0,05$) (рис.3), миоглобина ($p < 0,05$) (рис.4). Отмечалось повышение темпа диуреза ($p < 0,05$) (рис.5). Однако, уровни креатинина и мочевины (рис.6,7) по-прежнему оставались высокими (ОПП соответствовало 2 ст. по AKIN).

У пациентов 3-й группы, где в 1-е сутки лечения была проведена процедура ГДФ on-line, отмечалось увеличение ИО ($p < 0,05$) (рис.1), снижение уровней лактата (рис.2), КФК ($p < 0,05$) (рис.3) и миоглобина ($p < 0,05$) (рис.4), повышение количества выделенной за сутки мочи ($p < 0,05$) (рис.5). В результате ЗПТ, выполненной по такой методике, была зафиксирована выраженная тенденция к снижению уровней креатинина и мочевины (рис 6,7). ОПП соответствовало 1 ст. по AKIN.

На 5-е сутки пребывания в ОРИТ у пациентов в группе, где была проведена только МТ, была отмечена динамика к увеличению ИО (рис.1). Также наблюдалась слабовыраженная динамика в снижении уровней лактата (рис.2), КФК (рис.3), миоглобина (рис.4), креатинина (рис.6) и мочевины (рис.7), повышению темпа диуреза (рис.5).

У пациентов 2-й группы сохранялась положительная динамика, заключающаяся в повышении ИО ($p < 0,05$) (рис.1), снижении уровней лактата (рис.2), КФК ($p < 0,05$) (рис.3), миоглобина ($p < 0,05$) (рис.4), увеличении количества выделенной за сутки мочи ($p < 0,05$) (рис.5). Уровни креатинина и мочевины (рис.6,7) превышали нормальные значения, ОПП по-прежнему соответствовало 2 ст. по AKIN.

В 3-й группе пациентов, подобно 2-й группе, наблюдалась положительная динамика: повышение ИО ($p < 0,05$) (рис.1), снижение уровней лактата ($p < 0,05$) (рис.2), КФК ($p < 0,05$) (рис.3) и миоглобина ($p < 0,05$) (рис.4), повышение темпа диуреза ($p < 0,05$) (рис.5). Также, благодаря ранее проведенной ГДФ on-line, отмечены статистически значимые снижения уровней креатинина и мочевины ($p < 0,05$) (рис.6,7).

На 7-е сутки динамического наблюдения у пациентов 1-й группы отмечалось увеличение ИО ($p < 0,05$) (рис.1), снижение уровня лактата (рис.2), статистически значимые изменения были выражены в снижении уровней КФК (рис.3), миоглобина (рис.4), повышении темпа диуреза (рис.5). Была зафиксирована тенденция к снижению уровней креатинина и мочевины (рис.6,7).

У пациентов 2-й группы, где стандартная МТ была дополнена проведением ВОПА, наблюдалась описанная ранее положительная динамика. Отмечалась тенденция к снижению уровней креатинина и мочевины (рис. 6,7), ОПП соответствовало 1 ст. по AKIN.

В группе пациентов, где была проведена ГДФ on-line, отмечалась стойкая положительная динамика, которая характеризовалась следующими статистически значимыми изменениями: повышением ИО ($p < 0,05$) (рис.1), снижением уровней лактата ($p < 0,05$) (рис.2), КФК ($p < 0,05$) (рис.3), миоглобина ($p < 0,05$) (рис.4), креатинина ($p < 0,05$) (рис.6), мочевины ($p < 0,05$) (рис.7), повышении темпа диуреза ($p < 0,05$) (рис.5).

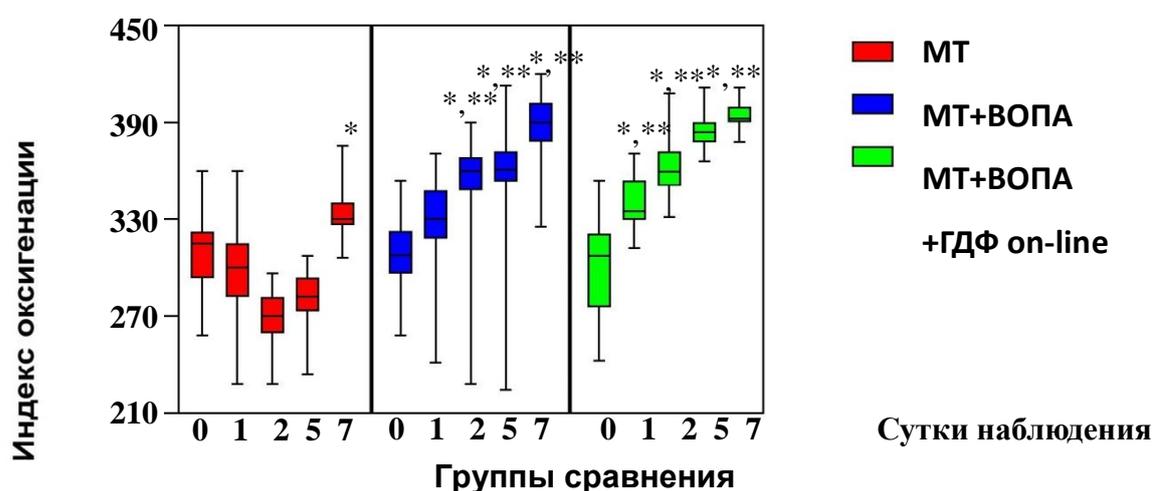


Рисунок 1. Изменение индекса оксигенации (ИО) по группам в процессе лечения.

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

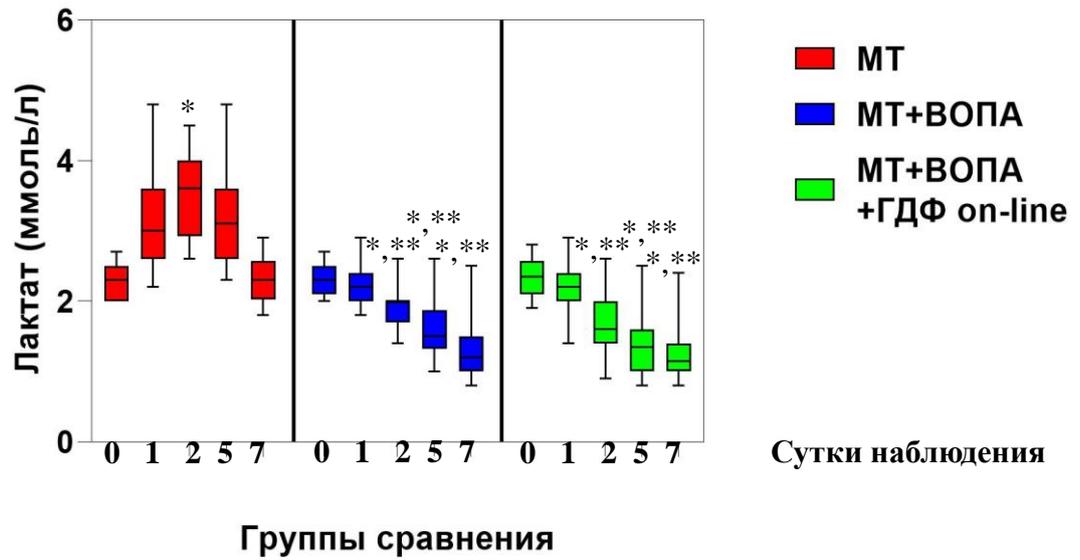


Рисунок 2. Изменение уровня лактата по группам в процессе лечения.

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

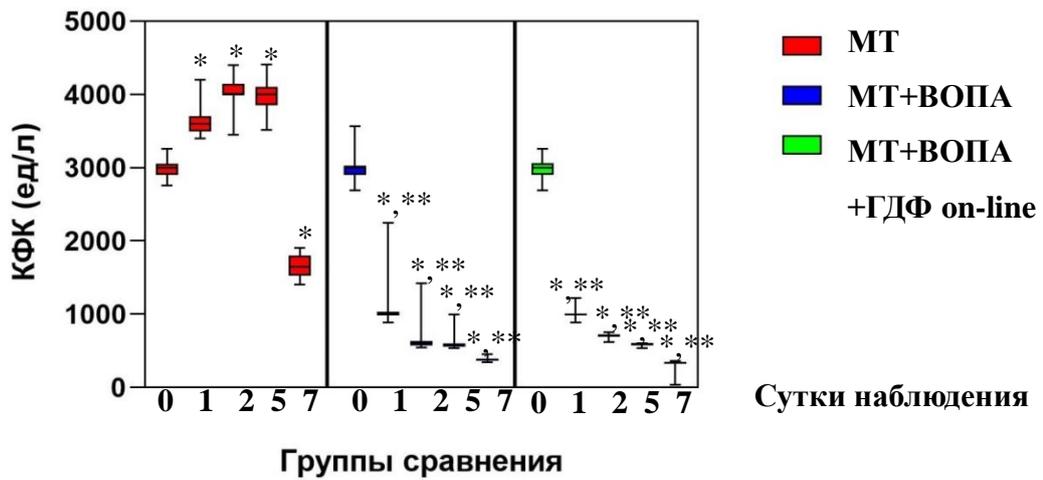


Рисунок 3. Изменение уровня креатинфосфокиназы (КФК) по группам в процессе лечения.

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

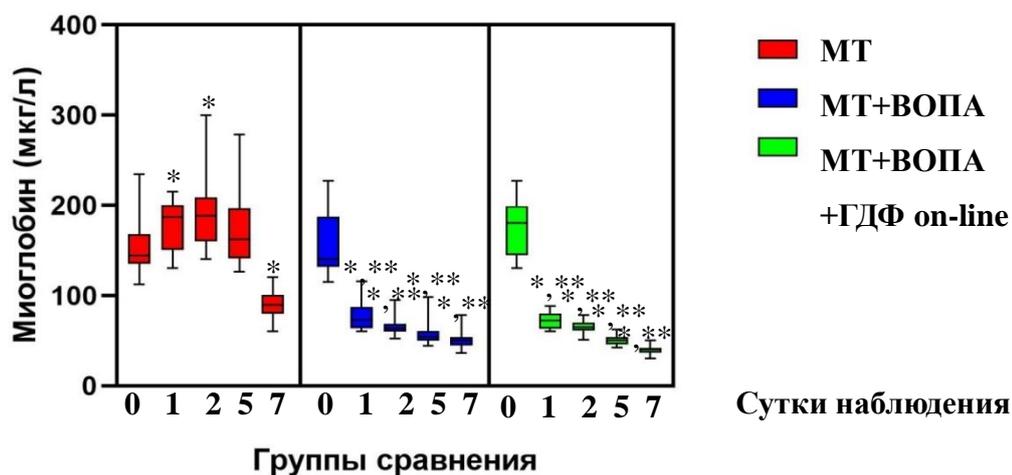


Рисунок 4. Изменение уровня миоглобина по группам в процессе лечения.

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

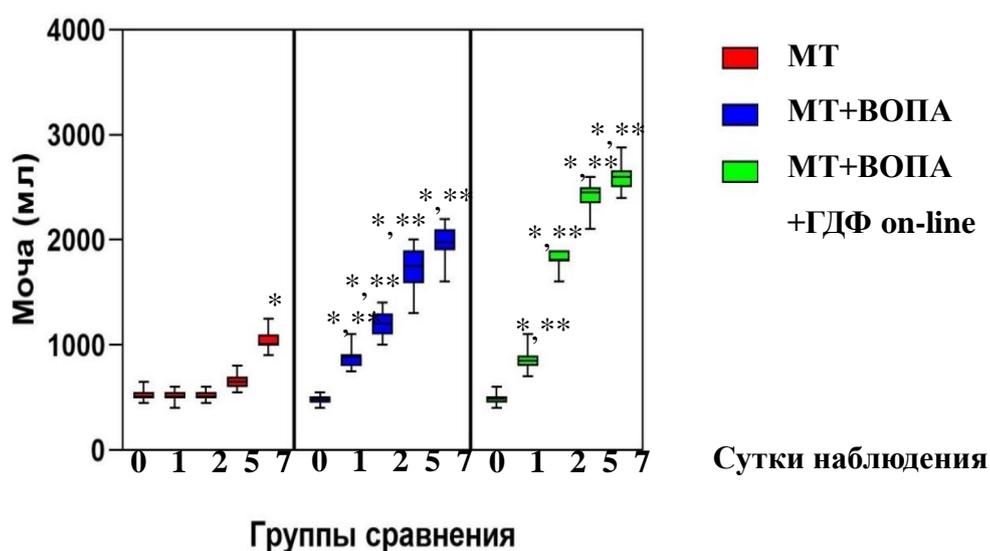


Рисунок 5. Изменение диуреза по группам в процессе лечения.

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

Таким образом, ВОПА, по полученным нами результатам, оказывал положительное действие за счет удаления основных маркеров СИР, таких как: КФК и миоглобин, – из крови пациента, что приводило к клиническому улучшению состояния. Так, у пациентов 1-й группы, где проводилась только МТ, ко 2-м суткам динамического наблюдения в

условиях ОРИТ было диагностировано ОПП 3 ст по AKIN, в то время, как у пациентов 2-й группы, где был выполнен ВОПА отмечалось ОПП 2ст по AKIN, однако, для полной коррекции ОПП эффективность ВОПА оказывалась не достаточной, чтобы полностью компенсировать проявления СИР. Так, у пациентов 3-й группы, где стандартная медикаментозная терапия, помимо ВОПА, включала проведение ГДФ on-line было зафиксировано ОПП 1ст по AKIN.

У пациентов 3-й группы, где дополнительно к МТ были добавлены два типа ЭМЛ: ВОПА+ГДФ on-line динамика лабораторных показателей по ряду показателей была схожа с показателями, зафиксированными у пациентов 2-й группы. Сопоставимые эффекты в первую очередь относились к таким показателям: КФК (рис. 3), миоглобин (рис. 4), ИО (рис. 1), лактат (рис. 2). Данный эффект полностью связан с ВОПА.

С целью коррекции ОПП и элиминации креатинина и мочевины в данной группе была использована методика ГДФ on-line.

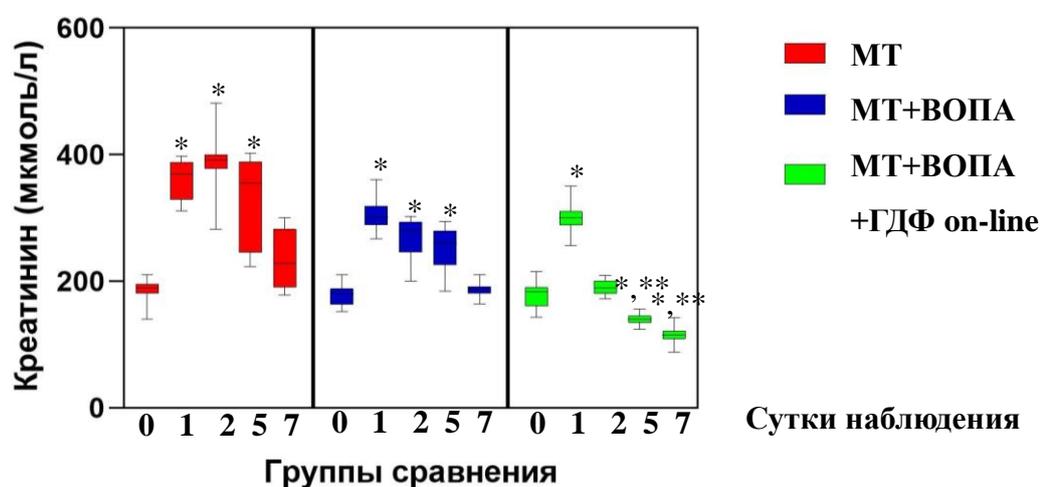


Рисунок 6. Изменение уровня креатинина по группам в процессе лечения.

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

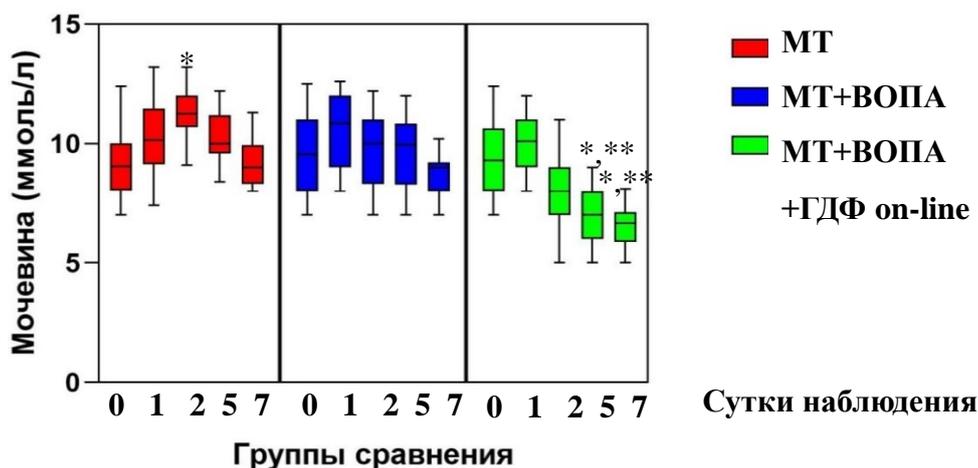


Рисунок 7. Изменение уровня мочевины по группам в процессе лечения.

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

В ходе анализа полученных в результате выполненной работы данных отмечено, что применение ЭМЛ в комплексной терапии СИР позволило снизить частоту развития ПОН к 7-м суткам пребывания в ОРИТ среди данной категории пациентов (рис. 8). ПОН оценивали по шкале SOFA и придерживались мнения, что она развивается при $SOFA > 2$ баллов.

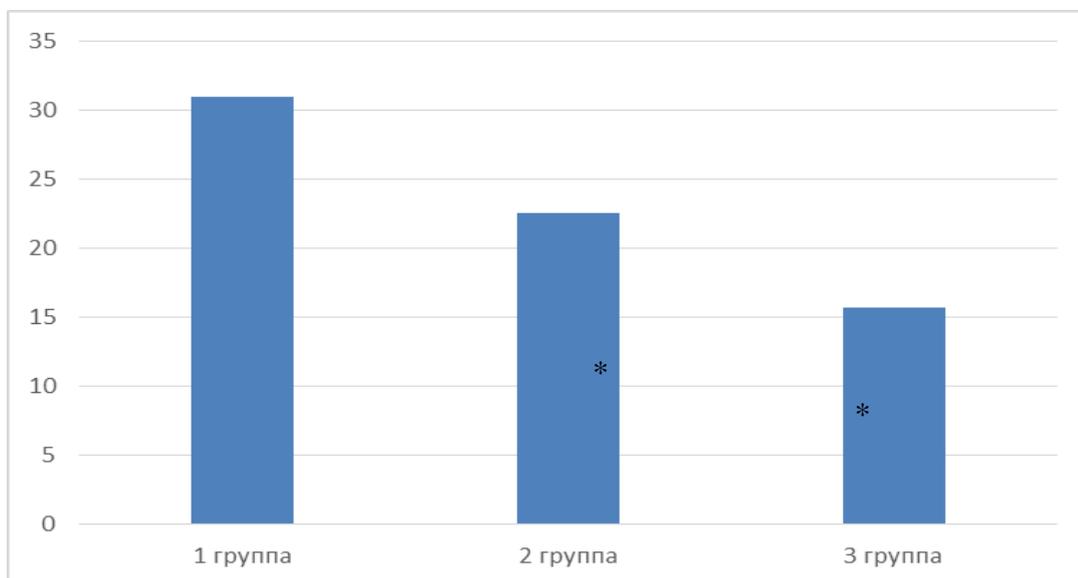


Рис. 8. Случаи развития ПОН у пациентов с СИР в зависимости от вида проводимой терапии.

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

Так, в 1-й группе ПОН за все время наблюдения отмечалась у 13 пациентов, во 2-й группе – у 9 пациентов и в 3-й группе случаи развития ПОН были зафиксированы у 6 пациентов. Таким образом, проведение МТ с использованием ВОПА позволило снизить развитие ПОН в 1,4 раза, в то время как включение в терапию методики ГДФ on-line помогло снизить развитие ПОН в 1,9 раз по сравнению с данными пациентов 1-й группы и в 1,4 раза по сравнению со 2-й группой. На рис. 9 отображено количество пациентов, которым проводилась вазопрессорная поддержка.

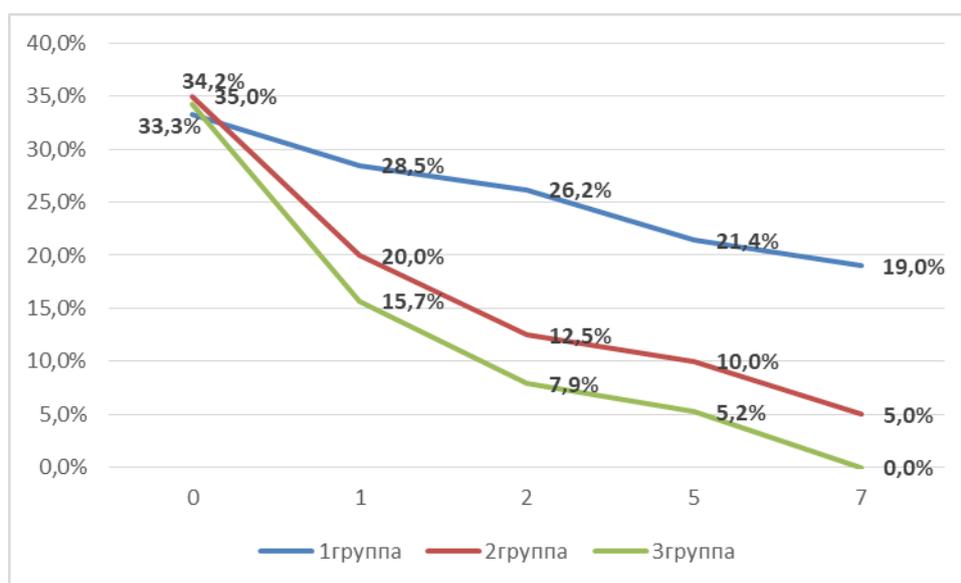


Рис. 9. Количество пациентов, получавших вазопрессорную поддержку

В представленной диаграмме видно, что, благодаря включению в комплексное лечение СИР ЭМЛ удалось быстрее корригировать гемодинамические расстройства, требующие проведения вазопрессорной поддержки, что было связано со способностью ВОПА элиминировать токсины и крупномолекулярные соединения [1, 58], а ГДФ on-line оказывать кардиопротективное действие, вследствие удаления из кровеносного русла уремических токсинов [12, 45].

Таким образом, количество пациентов 2-й группы, получавших инфузию норадреналина в 1-е сутки было меньше в 1,4 раз по сравнению с пациентами 1-й группы, на 2-е сутки – в 2,0 раза, на 5-е сутки – в 2,1 раза меньше и на 7-е сутки – в 3,8 раз меньше по сравнению с группой, где

проводилась только МТ. В это время, количество пациентов 3-й группы, которым требовалось проведение вазопрессорной поддержки, на 1-е сутки лечения в ОРИТ было ниже в 1,8 раз по сравнению с количеством пациентов 1-й группы, что было обусловлено положительным эффектом от проведенного ВОПА.

На 2-е сутки количество пациентов в 3,8 раз было меньше по сравнению с 1-й группой и в 1,6 раз по сравнению со 2-й группой пациентов.

На 5-е сутки динамического наблюдения количество пациентов в группе, где проводилась ЗПТ было меньше в 4 раза в сравнении с количеством пациентов 1-й группы и в 1,6 раз по сравнению со 2-й группой.

На 7-е сутки пребывания в ОРИТ в группе пациентов, где проводилась ГДФ on-line вазопрессорная поддержка не требовалась. Также стоит отметить, что в результате применения ЭМЛ удалось снизить дозировку норадреналина, что представлено на рисунке 10.

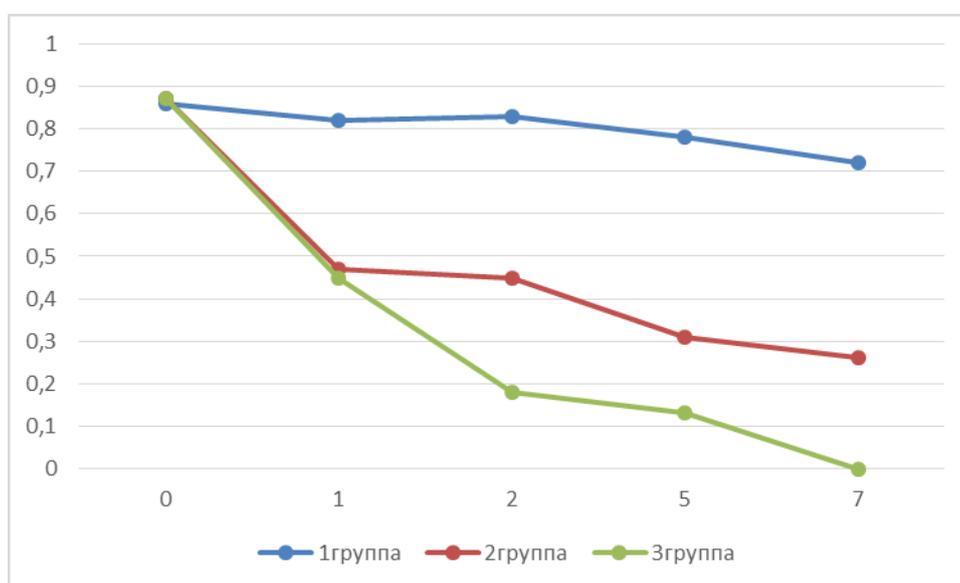


Рисунок 10. Изменение дозировки норадреналина по группам в процессе лечения.

В результате включения в схему лечения СИР ВОПА у пациентов 2-й и 3-й групп на 1-е сутки наблюдения дозировка вводимого норадреналина

снизилась в 1,9 раз от исходного уровня. У пациентов 1-й группы при этом выраженных изменений не отмечалось. Описанный эффект объясним быстрым удалением патологических веществ из кровеносного русла в результате проведенного ВОПА [58].

На 2-е сутки лечения дозировка норадреналина у пациентов 2-й группы существенно не отличалась от предыдущих суток. При этом, у пациентов 3-й группы скорость введения норадреналина снизилась в 4,8 раз по сравнению с исходными данными и в 2,5 раза по сравнению с предыдущими сутками наблюдения, что обусловлено положительным эффектом от проведенной на 1-е сутки ЗПТ. В группе, где проводилась только МТ по-прежнему не наблюдалось существенных различий.

К 5-м суткам наблюдения у пациентов 1-й группы отмечались статистически не значимые изменения в снижении дозировки норадреналина. В то время, как у пациентов 2-й группы она снизилась в 2,8 раз от исходных данных и в 1,5 раза по сравнению со 2-ми сутками. У пациентов 3-й группы дозировка норадреналина была ниже в 6,7 раз по сравнению со значениями при поступлении в ОРИТ и в 1,4 раза по сравнению со 2-ми сутками.

К 7-м суткам динамического наблюдения у пациентов 1-й группы сохранялась тенденция к снижению скорости введения норадреналина, однако, статистически значимых различий не отмечалось. У пациентов 2-й группы дозировка вводимого норадреналина снизилась в 3,3 раза от исходного уровня и в 1,2 раза по сравнению с данными за 5-е сутки. У пациентов 3-й группы к 7-м суткам наблюдения вазопрессорная поддержка не проводилась. Снижение дозировки норадреналина у пациентов 3-й группы отмечалось благодаря кардиопротективному действию ГДФ on-line, в результате элиминации уремических токсинов, обладающих кардиодепрессивным действием [12, 45].

На рисунке 11 представлено количество пациентов, которым требовалось проведение ИВЛ.

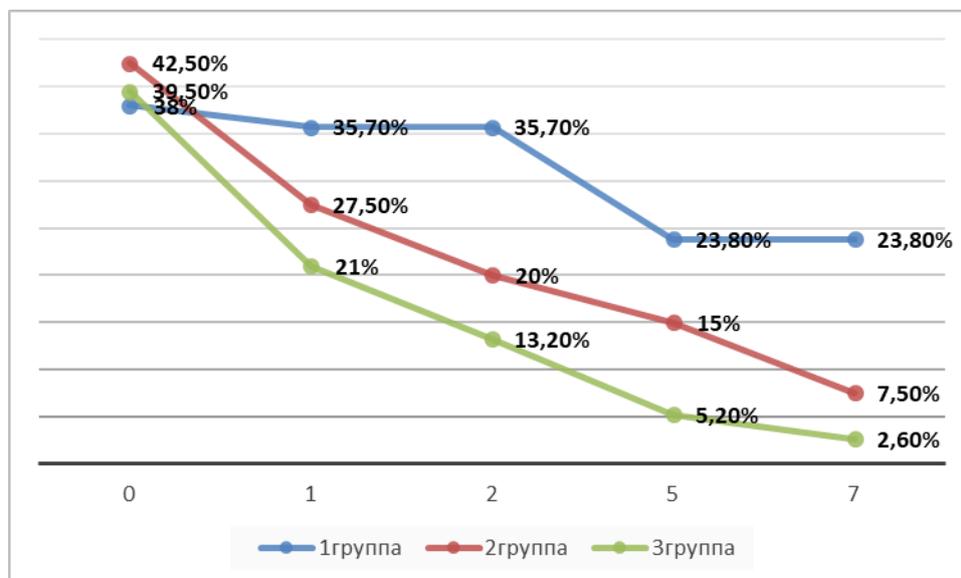


Рис. 11. Количество пациентов, получавших респираторную поддержку

Благодаря применению ЭМЛ в комплексной терапии СИР удалось достичь более быстрой коррекции респираторных расстройств, требующих длительного проведения респираторной поддержки, что было непосредственно обусловлено детоксикационным действием ВОПА и ГДФ on-line [12, 45, 58].

Так, количество пациентов 2-й группы, находившихся на ИВЛ в 1-е сутки было меньше в 1,3 раз по сравнению с пациентами 1-й группы, на 2-е сутки – в 1,8 раз, на 5-е сутки – в 1,6 раз меньше и на 7-е сутки – в 3,2 раза меньше по сравнению с группой, где проводилась только МТ. При этом, количество пациентов 3-й группы, которым требовалось проведение ИВЛ, на 1-е сутки лечения в ОРИТ было ниже в 1,7 раз по сравнению с количеством пациентов 1-й группы, что говорило об эффективности проведенного ВОПА.

На 2-е сутки количество пациентов 3-й группы, нуждавшихся в проведении респираторной поддержки в 2,7 раза было меньше по сравнению с 1-й группой и в 1,5 раз по сравнению со 2-й группой пациентов.

На 5-е сутки динамического наблюдения количество пациентов, которым проводилась ИВЛ, в 3-й группе, где применялась ЗПТ было ниже в 4,5 раза в сравнении с количеством пациентов 1-й группы и в 2,8 раза по сравнению со 2-й группой пациентов.

На 7-е сутки пребывания в ОРИТ в группе пациентов, где проводилась ГДФ on-line количество пациентов, которым требовалась респираторная поддержка было меньше в 9 раз по сравнению с пациентами 1-й группы и в 2,8 раза по сравнению с пациентами 2-й группы.

Сопоставив результаты лечения пациентов с СИР в исследуемых группах, нами были зафиксированы отличия в сроках пребывания в ОРИТ. Согласно полученным результатам, наиболее длительный период нахождения в ОРИТ фиксировался у пациентов 1-й группы – $20,1 \pm 2,9$ сут. (рис. 12). Применение ЭМЛ позволило уменьшить время нахождения пациентов в ОРИТ. Наименьшая длительность лечения в ОРИТ наблюдалась у пациентов 3-й группы и составила $7,6 \pm 1,2$ сут. (Рис. 12).

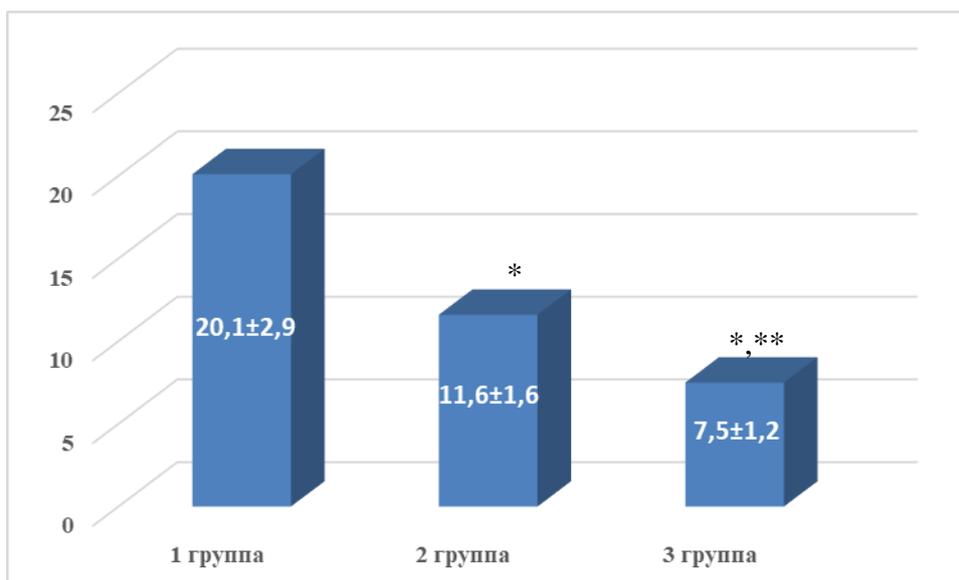


Рис. 12. Сроки пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии в зависимости от вида терапии.

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

** - $p < 0,05$, в сравнении с данными 2-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. 12).

Одним из главных критериев лечения больных является показатель летальности. При поступлении пациентов в ОРИТ, после проведенного оперативного вмешательства, тяжесть состояния по шкале APACHE II составляла $16,5 \pm 3,6$ баллов. Средний балл по шкале APACHE II у пациентов 1-й группы составлял $16,7 \pm 3,9$, у пациентов 2-й группы – $16,4 \pm 3,8$, у пациентов 3-й группы – $16,4 \pm 3,0$.

Таким образом, статистически значимых различий по тяжести состояния на момент поступления в ОРИТ не было.

Риск развития летального исхода у пациентов, при поступлении в ОРИТ, составлял 25%.

Для оценки риска наступления неблагоприятного исхода (летальный исход), а также выявления особенностей влияния различных методов лечения (МТ, ВОПА, ВОПА+ГДФ on-line) на вероятность неблагоприятного исхода, сравнивались различные группы пациентов с СИР.

Оценка риска проводилась по показателям AP, указывающего на зависимость летальности пациентов от применявшихся методов лечения. Выражение доли риска летального исхода, зависящего от используемого метода лечения пациентов, в виде доли AP использовалось в основном для того, чтобы сопоставить результаты разных методов лечения.

Результаты оценки риска наступления неблагоприятного исхода свидетельствуют, что наибольший AP имел место при лечении пациентов с использованием только МТ, а наименьший при использовании схемы ВОПА+ГДФ on-line.

AP увеличивался в ряду ВОПА+ГДФ on-line → ВОПА → МТ (табл. 14).

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	0,01*	0,052*

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

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

В ходе проведенного исследования общая летальность составила 12,5%, в 1-й группе, где проводилась только МТ летальность была составила 21,4%, во 2-й группе, где в комплексную терапию был добавлен ВОПА – 10%, в 3-й группе, где применялась схема МТ+ВОПА+ГДФ on-line – 5,2%.

Таким образом, применение ВОПА позволило снизить летальность в 2 раза по сравнению с данными 1-й группы, а использование комбинации ВОПА и ГДФ on-line, позволило снизить летальность у пациентов с СИР в 4,1 раза по сравнению с данными 1-й группы и в 1,9 раза по сравнению с данными 2-й группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Общее постарение населения приводит к увеличению пациентов, страдающих от распространенного атеросклероза. Поражение сосудов нижних конечностей приводит к развитию КИНК, что ухудшает качество жизни и прогноз заболевания.

Традиционная МТ, включающая в себя антикоагулянты, антиагреганты, ангиопротекторы и реологические препараты оказывается недостаточно эффективной у данной категории пациентов [48].

В случаях возникновения ОИК для спасения жизни больного выполняется экстренная операция, направленная на восстановление кровотока в пораженной конечности.

Однако, у части пациентов, после проведенного оперативного вмешательства, ввиду длительности острой артериальной окклюзии нижних конечностей и длительности проведенной хирургической операции, развивается СИР, прогрессирование которого нередко приводит к ОПП и, как следствие, к ПОН.

При восстановлении кровотока из ранее ишемизированных участков в общий кровоток поступает большое количество метаболитов и биологически активных веществ, которые оказывают негативное системное действие.

В результате массивного попадания в кровоток миоглобина, лактата, свободных радикалов, а также развития метаболического ацидоза создаются предпосылки для развития ПОН. Органами-мишенями при СИР являются легкие, головной мозг, миокард и почки [26].

В настоящее время ЭМЛ занимают ведущее место в лечении пациентов, находящихся в критических состояниях. Не являются исключением и пациенты с СИР. Развитие ПОН, в частности ОПП, требует проведения методик ЗПТ.

Активное применение ВОПА как одного из методов

экстракорпоральной детоксикации, в первые часы реперфузии, обусловлено тем, что при ВОПА может элиминироваться из циркулирующей крови широкий спектр токсических веществ, включая миоглобин. В данном случае ВОПА выполняет две главные задачи: детоксикация и снижение риска ОПП за счет эффективной элиминации миоглобина, как одного из патогенетических звеньев формирования ОПП [58].

В свою очередь стабилизация гемодинамики и снижение уровня гиперазотемии достигались благодаря кардиопротективному действию ГДФ on-line, в результате элиминации уремических токсинов, обладающих кардиодепрессивным действием [9, 15].

Целью нашей работы было повышение эффективности лечения больных с СИР после операций по реваскуляризации у пациентов с ОИК путем выбора оптимальной комбинации экстракорпоральных методов детоксикации

В процессе работы были поставлены следующие задачи: исследовать эффективность МТ у пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству на артериях нижних конечностей, определить роль применения ВОПА на начальных стадиях развития СИР, определить значение ГДФ on-line в лечении ОПП, разработать практические рекомендации по ведению пациентов с СИР.

В период с 2014 по 2019 гг. было обследовано 526 пациентов, проходивших лечение в ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ». Но, стоит отметить, что клинико-лабораторные проявления СИР были зафиксированы у 22,8% обследованных (n=120).

В исследование были включены больные с СИР, который был диагностирован на основании следующих составляющих:

1. Болевой синдром в пораженной конечности;
2. Снижение чувствительности и парестезии в пораженной конечности;

3. Отек дистальных отделов нижней конечности;
4. Увеличение уровня лактата в плазме крови;
5. Снижение ИО;
6. Развитие метаболического ацидоза
7. Увеличение содержания в плазме крови КФК;
8. Увеличение содержания в плазме крови миоглобина;
9. Повышение в биохимическом анализе крови уровней креатинина и мочевины;
10. Снижение темпа диуреза.

С целью оптимизации лечения пациентов с СИР было принято решение о включении в комплексную терапию ЭМЛ.

Всем пациентам проводили МТ, направленную на устранение клинико- лабораторных проявлений СИР. Лечение включало инфузионную терапию, коррекцию водно-электролитного состояния и КЩС, антибактериальную и антикоагулянтную терапии, лечение осложнений.

Все пациенты с КИНК, поступившие в ОРИТ после проведенного оперативного вмешательства по поводу ОИК, были разделены на три группы:

В первую группу (n=42) были включены пациенты, которым проводили МТ.

Во вторую группу (n=40) были включены пациенты, которым осуществляли МТ в сочетании с ВОПА после проведенного оперативного вмешательства, с целью элиминации высокомолекулярных соединений.

В третью группу (n=38) были включены пациенты, у которых использовали МТ и ВОПА после проведенного оперативного вмешательства. С целью коррекции ОПП с 1-х суток пациентам данной группы проводили ГДФ on-line.

Пациенты в группах были стандартизированы по возрасту, полу, сопутствующей патологии.

Оценку эффективности лечения осуществляли на основании

комплекса клинико-лабораторных методов, принятых при обследовании пациентов с СИР. Обследование проводили при поступлении пациента в ОРИТ, на 1 -е, 2- е, 5-е и 7-е сутки проводимой МТ или терапии с применением ЭМЛ.

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, миоглобина, гиперазотемия.

МТ у пациентов 1-й группы не приводила к быстрой положительной динамике. Анализ по данной группе показал, что на фоне МТ КФК, миоглобин и креатинин оставались высокими на протяжении всего периода наблюдения. Несмотря на проводимую коррекцию, не удавалось устранить полностью метаболический ацидоз. Уровень лактата оставался выше нормальных значений. Темп диурез сохранялся 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 и миоглобина, повышение ИО, снижение уровня лактата, восстановление диуреза.

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 повышения уровня данных показателей, пациенты 1-й группы ретроспективно были разделены на выживших и умерших, в результате чего было отмечено, что у умерших пациентов на 1-е сутки уровень КФК и миоглобина были выше в 1,4 и 1,5 раз соответственно, чем у выживших пациентов. 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 ($p < 0,05$), снижение уровня КФК в 3 раза ($p < 0,05$), миоглобина более, чем в 2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями. Также отмечалось повышение количества суточной мочи ($p < 0,05$).

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.

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

На 5-е сутки лечения у пациентов группы, где применялась только МТ, отмечалась слабовыраженная положительная динамика, заключающаяся в повышении ИО, в сравнении с предыдущими сутками, снижении уровней КФК, гиперазотемии, повышении количества выделенной за сутки мочи, 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 AKIN), в то время, как у пациентов 3-й группы отмечалось снижение уровня креатинина в 2,1 раз ($p < 0,05$), мочевины 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 AKIN.

К 7-м суткам наблюдения в ОРИТ у пациентов 1-й группы на фоне проводимой терапии отмечалось увеличение ИО ($p < 0,05$), снижение уровней лактата, КФК ($p < 0,05$), миоглобина ($p < 0,05$), креатинина,

мочевины, повышении темпа диуреза ($p < 0,05$). У пациентов 2-й группы ИО, уровень миоглобина, лактата соответствовали нормальным значениям, уровень КФК снизился в 7,9 раз ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями, отмечалось увеличение количества выделенной за сутки мочи ($p < 0,05$). Также отмечалась тенденция к снижению уровней креатинина и мочевины (ОПП соответствовало 1 ст. по AKIN). Во 2-й группе уровень КФК был снижен в 6 раз ($p < 0,05$) по сравнению с исходными данными, 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 ЗПТ, ОПП было скорректировано.

Таким образом, для оценки состояния пациентов с СИР который развился после проведенного оперативного вмешательства с целью разрешения острой артериальной окклюзии, возникшей на фоне КИНК, был использован широкий спектр методов экстренной диагностики. Что позволяло уже в первые часы после проведенной операции оценить уровень КФК, миоглобина, креатинина, мочевины, выполнить расчет ИО на основании данных газового состава артериальной крови.

Всем пациентам назначалась комплексная консервативная терапия, заключающаяся в проведении ИТ под контролем гемодинамических параметров и ЦВД, антикоагулянтная терапия с применением НФГ, гастропротекторная, симптоматическая терапия. Проводился непрерывный мониторинг витальных функций организма, контроль диуреза.

При этом, было отмечено, что проведение МТ у пациентов с СИР не приводит к достоверным положительным результатам. Так, опираясь на литературные данные о патогенетических аспектах СИР, с целью удаления таких токсинов, как: КФК и миоглобин – было принято решение о включении в комплексную терапию ВОПА.

Однако, в ходе выполнения работы было отмечено, что МТ и ВОПА полностью не могут корректировать 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 скорректировать гемодинамические и респираторные расстройства, требующие применения вазопрессорной поддержки с непрерывной инфузией норадреналина и ИВЛ.

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, 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.

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

В ходе проводимого исследования было установлено, что общая летальность пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ по поводу СИР, составила 15%. Основной причиной летальности было прогрессирование ПОН, присоединение гнойно-септических осложнений. В 1-й группе в результате применения МТ положительная динамика была выражена только к 7-м суткам динамического наблюдения в ОРИТ. При этом, включение в

терапию ВОПА, позволило снизить уровни КФК и миоглобина после проведения методики. Однако, данная схема лечения не смогла быстро купировать проявления ОПП, поскольку в анализах крови наблюдалось повышение креатинина и мочевины. Приведенная схема лечения позволила в 3 раза снизить уровень летальности. 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.

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. 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 дифференцировано 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.

1. 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, SpO₂ 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 СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АР – абсолютный риск

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

АФК – активированные формы кислорода

АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время

ВОПА – высокообъемный плазмаферез

ГАГ – гликозаминогликаны

ГД – гемодиализ

ГДФ – гемодиафильтрация

ГФ – гемофильтрация

ЗАНК - заболевания артерий нижних конечностей

ЗПТ - заместительная почечная терапия

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИО – индекс оксигенации

ИЛ - интерлейкин

ИТ – инфузионная терапия

ИФА – иммуноферментный анализ

КИНК – критическая ишемия нижних конечностей

КФК – креатинфосфокиназа

КЩС – кислотно-щелочное состояние

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

М – среднее значение

Me – медиана

Min – минимум (минимальное значение)

Max – максимум (максимальное значение)

МТ – медикаментозная терапия

НФГ – нефракционированный гепарин
ОИК – острая ишемия конечности
ОПЛ – острое повреждение легких
ОПП – острое повреждение почек
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОЦП – объем циркулирующей плазмы
ПА – плазмаферез
ПВВГФ – продленная вено-венозная гемофильтрация
ПВВГДФ – продленная вено-венозная гемодиализация
ПОН – полиорганная недостаточность
ПТИ – протромбиновый индекс
СЗП – свежезамороженная плазма
СИР – синдром ишемии-реперфузии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СРБ – С-реактивный белок
ТВ – тромбиновое время
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
УФ – ультрафильтрация
ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа
ХБП – хроническая болезнь почек
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЦВД – центральное венозное давление
ЭГ – эндотелиальный гликокаликс
ЭКГ - электрокардиограмма
ЭМЛ – экстракорпоральные методы лечения
AKIN – Acute Kidney Injury Network
APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
Hb – гемоглобин
Ht – гематокрит

NO – оксид азота

SaO₂ – сатурация кислорода в крови

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Абдоминальный сепсис и окислительный стресс / И.Н. Пасечник, Е.И. Скобелев, В.В. Крылов, [и др]. // Хирургия. – 2015. – №12. – С. 18 – 23.
2. Алиханов, Р. Б. Патофизиологические аспекты реперфузионных повреждений печени / Р. Б. Алиханов, В. А. Кубышкин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. Т. 142, № 7. – С. 170-173.
3. Бажина, Е.С. Экстракорпоральные методы лечения абдоминального сепсиса / Е.С. Бажина, А.В. Никулин, С.Е. Хорошилов // Общая реаниматология. – 2015. – Т.11, №5. – С. 45-66.
4. Бациков, Х. А. Роль реперфузионного синдрома и его коррекция при острой кишечной непроходимости: автореф... дисс.канд.мед.наук. – Махачкала. – 2018. – С. 24-31.
5. Белов, Ю. В. Повторные реконструктивные операции на аорте и магистральных артериях / Ю. В. Белов, А. Б. Степаненко. –М.: МИА, 2009. – С.176.
6. Биомаркеры в диагностике острого повреждения почек после органосохраняющего хирургического лечения локализованного рака почки / О.И. Кит, С.Н. Димитриади, Е.М. Франциянц [и др]. // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – Т. 9, № 3. – С. 77-83.
7. Бокерия, Л. А. Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии / Л. А. Бокерия, Банчмэн Тимоти Е. [и др.] / Под ред. М.Б. Ярустовский, Л.А. Бокерия. – Изд. 2-е. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2013. – С. 30-35, 224, 260.
8. Возможности интервенционной радиологии и системного тромболизиса в диагностике и лечении острого нарушения мезентериального кровообращения / Д.В. Юшкевич, И. М. Ладутько, Д. С. Глушакевич // Военная медицина. – 2012. – № 2. – С. 136–138.

9. Возможности конвективно-диффузионных методов почечно-заместительной терапии / С.А. Савостьяник, В.В. Спас, Р.Э. Якубцевич, П.П. Протасевич // Медицинские новости. – 2013. – №8. – С. 21– 25.
10. Гавриленко, А.В. Прогнозирование результатов хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей методами оценки регионарного кровотока / А.В. Гавриленко, А.Э. Котов, Н.Д. Ульянов // Хирургия. – М.: 2013. – №5. – С. 68 – 72.
11. Гибридная хирургия в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (обзор литературы) / М.Б. Темрезов, В.И. Коваленко, Т.Х. Темерезов [и др.] // Трансляционная медицина. – 2020. – Т.7, №1. – С.33-38.
12. Гибридные оперативные вмешательства у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей / А.А. Карпенко, В.Б. Стародубцев, М.А. Чернявский, П.В. Игнатенко // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2012. – № 1. – С. 43 – 46.
13. 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. –№1. – С.130-134.
14. Заболевания периферических артерий: руководство / ред.: Э.Р. Молер Ш., М.Р. Джафф; пер. с англ., ред. М.В. Писарев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 224 с.
15. Засимович, В. Н. Реперфузионно-реоксигенационный синдром как проблема реконструктивной хирургии артерий при хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза / В. Н. Засимович, Н. Н. Иоскевич // Новости хирургии. – М., 2017. – Т. 25, № 6. – С. 632-642.
16. Захаренко, А.А. Клинические рекомендации (протокол) по оказанию скорой медицинской помощи при острой кишечной

непроходимости / А.А. Захаренко // Общероссийская общественная организация «Российское общество скорой медицинской помощи». – Казань, 2014. – С. 9.

17. Зудин, А.М. Эпидемиологические аспекты хронической критической ишемии нижних конечностей / А.М. Зудин, М.А. Засорина, М.А. Орлова // Хирургия. – М.: 2014. – № 10. – С. 78-82.

18. Изучение возможных биохимических и морфологических маркеров феномена «NO-REFLOW» в эксперименте / Р.Е. Калинин, А.С. Пшенников, Р.В. Деев // Клиническая и экспериментальная хирургия. - 2018.- Т.6, №1.- С.62-69

19. Использование плазмафереза с целью коррекции реперфузионной травмы при трансплантации почки / Э.Л. Салимов, А.А. Рагимов, М.М. Каабак, [и др]. // Гематология и трансфузиология. – 2014. – № 1. – С. 61.

20. Калинин, Р. Е. Реализация ишемии и реперфузии в хирургии магистральных артерий нижних конечностей / Р. Е. Калинин, А. С. Пшенников, И. А. Сучков // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 1. – С. 51- 56.

21. Калинин, Р. Е. Реперфузионное повреждение тканей в хирургии артерий нижних конечностей / Р. Е. Калинин, А. С. Пшенников, И. А. Сучков // Новости Хирургии. – 2015. – Т. 23, № 3. – С. 348-352.

22. Кательницкий, И.И. Методы лечения больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей при критической ишемии / И.И. Кательский, Е.С. Ливадняя // Современные проблемы науки и образования. Р.н/Д.: РостГМУ. – 2014. – № 3. – С. 2-11.

23. Колесников, С.В. Острое почечное повреждение: новые аспекты известной проблемы / С.В. Колесников, А.С. Борисов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. – № 4. – С. 69-73.

24. Кротовский, Г.С. Тактика лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей / Г.С. Кротовский, А.М. Зудин.

– М., 2005. – С. 110-113.

25. Кузнецов, М. Р. Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения реперфузионного синдрома / М. Р. Кузнецов, В. М. Кошкин, К. В. Комов // *Ангиология и Сосуд Хирургия*. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 133-43.

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

27. Левитан, Б.Н. Преимущества криафереза в терапии хронических диффузных заболеваний печени / Б.Н. Левитан, Г.Г. Сальникова, А.В. Астахин // *Тез. 4-ой конф. Москов. общ. гемафереза*. – М.: 1996. – С. 102.

28. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализафильтрации. Клинические рекомендации / А. Г. Строков, К. Я. Гуревич, А. П. Ильин [и др.]. – М., 2016. – С. 7.

29. Мартусевич, А.К. Молекулярная стереотипия в реализации эффекта некоторых лечебных физико-химических факторов: роль NO / А.К. Мартусевич, С.П. Перетягин // *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. — 2012. — Т. 3, № 2. — С. 205-210.

30. Маршалов, Д. В. Реперфузионный синдром: понятие, определение, классификация / Д. В. Маршалов, А. П. Петренко, И. А. Глушач // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2008. – № 3. – С. 67–72.

31. Морозов, Ю.А. Патофизиологические аспекты острого почечного повреждения / Ю.А. Морозов, Т.В. Марченко // *Почки*. – 2012. – № 2. – С. 72- 77.

32. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий / Л.А. Бокерия, А.В. Покровский, Г.Ю. Сокуренок [и др.]. // *Российский согласительный*

документ. 2013. – С. 23-38.

33. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей / РО ангиологов и сосудистых хирургов, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России, РНО рентгенэндоваскулярных хирургов и интервенционных радиологов, Всероссийское НО кардиологов Ассоциация флебологов России. – М.: 2019. – С. 9-13, 24-26, 31- 32, 38-42.

34. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1 / РОАиСХ, АССХР, ВНОК // Периферические артерии. – М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2010. – С. 154-162.

35. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей / Л. А. Бокерия, А. В. Покровский, Р.С. Акчурин – М., 2019. – С. 12-65.

36. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 79-104.

37. Небылицин, Ю. С. Синдром ишемии-реперфузии нижних конечностей / Ю. С. Небылицин, С. С. Лазуко, Е. А. Кутько // Вестник ВГМУ. – 2018. – Том 17, №6. – С. 18-31.

38. Никифоров, Ю.В. Методы постоянной заместительной почечной терапии / Ю.В. Никифоров, А.А. Еременко, А.А. Рагимов // Трансфузиологическая гемокоррекция: учебное пособие для врачей / Под ред. А.А. Рагимова. – М.: Практическая медицина. – 2008. – С. 146 – 164.

39. Новые диагностические кандидатные молекулярные биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома / В.В. Мороз, А.М. Голубев, А.Н. Кузовлев, В.М. Писарев // Общая реаниматология. – М., 2014. – Т. 10, № 4. – С. 6 – 10.

40. Основные принципы диагностики и амбулаторного лечения

облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / М.Р. Кузнецов, С.В. Родионов, А.О. Вирганский, И.В. Косых // Регулярные выпуски «РМЖ». – М., 2012. – № 36. – С. 1733.

41. Острое повреждение почек / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев, И.Г. Каюков – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. – С 31-45.

42. Патогенетические аспекты синдрома ишемии-реперфузии в прогрессировании системного воспаления и эндотоксикоза при кишечной непроходимости / П. Е. Пермяков, А. А. Жидовинов, В. А. Зурнаджянц [и др]. // Вестник ВолГМУ. – 2010. – Т. 33, № 1. – С. 111-118.

43. Плазмаферез в комплексном лечении синдрома позиционного сдавления мягких тканей / И.В. Александрова, Л.В. Марченкова, С.И. Рей [и др]. // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 4. – С. 114-117.

44. Пшенников, А. С. Морфологическая иллюстрация изменений артериального эндотелия на фоне ишемического и реперфузионного повреждений / А. С. Пшенников, Р. В. Деев // Российский медико - биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2018. – Т. 26, №2. – С. 184-194.

45. Пшенников, А.С. Реализация ишемии и реперфузии в хирургии магистральных артерий нижних конечностей / А.С. Пшенников, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков // Новости хирургии, Республика Беларусь. – 2015. – Т. 23, № 1. – С.51-56.

46. Роль биомаркеров в диагностике реперфузионно-ишемического повреждения почек как показания к проведению лечебного плазмафереза у больных после резекции почки в условиях тепловой ишемии по поводу локализованного почечно-клеточного рака / С.Н. Димитриади, Н.Д. Ушакова, А.В. Величко, [и др]. // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – Т. 9, № 3. – С. 77-83.

47. Роль маркеров острого повреждения почки в оценке

функции почки при ее ишемии / И.В. Мирошкина, А.А. Грицкевич, Т.П. Байтман, [и др] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 4. – С. 114- 120.

48. Савельев, В.С. Критическая ишемия нижних конечностей / В.С. Савельев, В.М. Кошкин. – М.: Медицина, 1997. – С. 40-42.

49. Савельев, В.С. Патогенез и консервативное лечение тяжелых стадий облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / В.С. Савельев, В.М. Кошкин, А.В. Каралкин. – М.: МИА., 2010. – С. 22.

50. Семенов, Д.Н. Синдром хронической абдоминальной ишемии с висцероптозом: автореф... дис.канд. мед.наук. – Якутск, 2009. – 170 с.

51. Синдром хронической абдоминальной ишемии у больных с аномалиями фиксации и развития ободочной кишки / А.В. Тобохов, Д.Н. Семенов, П.А. Неустроев [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2008. – Т. 3, № 23. – С. 26–27.

52. Соколов, А.А. Русские пионеры терапевтического гемафереза и экстракорпоральной гемокоррекции. Посвящение 90 -летию первого в мире плазмафереза / А.А.Соколов, А.Г.Соловьев // Эфферент. тер. – М.: 2003. – Т.9. - №1. – С. 3 – 15.

53. Соколов, Д.В. Острое почечное повреждение в периоперационном периоде / Д.В. Соколов, Ю.С. Полушин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 46-53.

54. Тимербулатов, М.В. Ишемические повреждения при острой абдоминальной патологии / М.В. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов, А.У. Султанбаев // Креативная хирургия и онкология. – 2010. - № 3. – С. 74-79.

55. Тридцатый конгресс европейского общества сосудистых хирургов / Е. Л. Калмыков, Д. А. Скрыпник, Р. А. Виноградов, А. Д. Гаибов // Ангиология и Сосуд Хирургия. – 2017. – № 1. – С. 143-147.

56. Хирургия аорты и ее ветвей: атлас и руководство / В. А.

Янушко, Н. Н. Иоскевич, П. М. Ложко, [и др]. – М.: Мед лит., 2013. – 224 с.

57. Ходосовский, М. Н. Коррекция окислительных повреждений при синдроме ишемииреперфузии печени / М. Н. Ходосовский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 4. – С. 20-25.

58. Хорошилов, С. Е. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор) / С. Е. Хорошилов, А. В. Никулин. – М.: НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии. – 2017. – С. 6-7.

59. Хорошилов, С.Е. Применение плазмафереза в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита / С.Е. Хорошилов, А.В. Никулин, А.В. Марухов // Общая реаниматология. – М.: 2013. – Т.9, №6. – С. 53 – 60.

60. Хорошилов, С.Е. Эфферентное лечение критических состояний / С.Е. Хорошилов, А.В. Никулин // Общая реаниматология. – М.: 2012. – Т 8, № 4. – С. 30 – 41.

61. Экспрессия молекулярных маркеров острого повреждения почек в динамике экспериментальной ишемии / О.И. Кит, Е.М. Франциянц, С.Н. Димитриади, [и др]. // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 4. – С. 12-15.

62. Ярустовский, М.Б. Современные методы детоксикации в послеоперационном периоде в отделении интенсивной терапии / М. Б. Ярустовский // Анналы хирургии. М.: 2013. – № 2. – С 13-21.

63. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease. TransAtlantic Inter -Society Consensus; and Vascular Disease Foundation / A.T. Hirsch, Z.J. Haskal, N.R. Hertzler [et al]. // Circulation. 2006. – Vol. 113. – PP. 463–654.

64. Activation of NF-kB and Expression of ICAM-1 in Ischemic-reperfused Canine Myocardium / B. Sun, H. Fan, T. Honda, [et al]. // J Mol Cell

Cardiol. – 2001. – Vol. 33, № 1. – PP. 109-119.

65. Acute kidney injury- a frequently underestimated problem in perioperative medicine / R. Weiss, M. Meersch, H. J. Pavenstadt, A. Zarbock // *Dtsch Arztebl Int.* – 2019. – Vol. 116. – P. 833-842. DOI: 0.3238/arztebl.2019.0833.

66. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference / R. Bellomo, C. Ronco, R. L. Mehta [et al]. *Annals of Intensive Care.* – 2017. – V. 7, № 1. – P. 49.

67. Acute limb ischemia / C. Gilliland, J. Shah, J.G. Martin, M. J. Miller Jr // *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* – 2017. – Vol. 20, № 4. – P. 274–280.

68. Acute Limb Ischemia Therapies: When and How to Treat Endovascularly / A. N. Hage, J. L. McDevitt, J. F. B. Chick, [et al] // *Semin Intervent Radiol.* – 2018. – Vol. 35, № 5. – P. 453-460.

69. Acute Limb Ischemia: An Update on Diagnosis and Management / D.M. Olinic, A. Stanek, D.A. Tătaru [et al] // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8, №8. – P.1215.

70. Acute on chronic limb ischemia: From surgical embolectomy and thrombolysis to endovascular options / G. de Donato, E. Pasqui, F. Seci, [et al] // *Semin Vasc Surg.* – 2018. – Vol. 31, № 2-4. – PP. 66-75.

71. AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / M.D. Gerhard – Herman, H.L.Gornick, C.Barrett [et al] // *Circulation.* Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). – 2016. – Vol. 135, № 12. – P. 686–725.

72. Arterial duplex for diagnosis of peripheral arterial emboli / J. D. Crawford, K. H. Perrone, E. Jung [et al] // *J Vasc Surg.* – 2016. – V. 64. – P. 1351-1356.

73. Bailey, M. A. Clinical assessment of patients with peripheral arterial disease / M. A. Bailey, K. J. Griffin, D. J. Scott // *Seminars in*

interventional radiology. – 2014. – V. 31, № 4. – P. 292–299.

74. Baines, C.P. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the latephase / C.P. Baines // *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol.16, №3-4.– PP. 239 – 243.

75. Basu, D. Overview of blood components and their preparation / D. Basu, R. Kulkarni // *Indian journal of anaesthesia*. – 2014. – Vol. 58, №5. – P. 529–537.

76. Bell, P.F. The difinition of critical ischemia of a limb. / P.F. Bell, D. Charlesworth, R.G. DePalma // *Brit. J. Surg.* – 1982. – Vol. 69, № 2. – P. 2.

77. Berridge, B. R. In Haschek and Rousseaux's handbook of toxicologic pathology (third edition) / B. R. Berridge, J.F. van Vleet, E. Herman. – 2013. – Vol. 1. – P. 331-335.

78. Berridge, D.C. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia / D.C. Berridge, D.O. Kessel, I. Robertson // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol. 6. – P. 118-123.

79. Blaisdell, F. W. The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review / F. W. Blaisdell // *Cardiovascular Surgery*. – 2002. – Vol. 10, №6. – P. 620-30.

80. Bobati, S. S. Therapeutic Plasma Exchange - An Emerging Treatment Modality in Patients with Neurologic and Non-Neurologic Diseases / S. S. Bobati, K. R. Naik // *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. – 2017. – Vol. 11, №8. – PP. 35–37.

81. Bonventre, J. V. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury / J.V. Bonventre and Y. Li. // *The Journal of clinical investigation. Am Soc Clin Investig.* – 2011. – Vol. 121. – № 11. – P. 422.

82. Butcher, B. W. Renal Replacement Therapy and Rhabdomyolysis / B.W. Butcher, K. D. Liu // *Critical Care Secrets*. – 2013. – № 3. – P. 306-314.

83. Carden, D. L. Pathophysiology of ischaemiareperfusion injury /

- D. L. Carden, D. N. Granger // *J Pathol.* – 2000. – Vol. 190, № 3. – P. 255-266.
84. Cell Biology of Ischemia/Reperfusion Injury / T. Kalogeris, C. P. Baines, M. Krenz, R.J. Korthuis // *Int Rev Cell Mol Biol.* – 2012. – Vol. 298. – PP. 229- 317.
85. Chen, Y. Tacrolimus attenuates myocardium damage to the total hepatic ischemia-reperfusion via regulation of the mitochondrial function / Y. Chen, X. Xie // *Journal of Surgical Research.* – 2012. – Vol. 172, № 1. – P. 47– 54.
86. Clinical pharmacology of current antiplatelet drugs / D. Trenk, T. Nührenberg, C. Stratz, [et al] // *Herz.* – 2014. – Vol. 39, № 7. – PP. 790-797.
87. Coats, P. Differential responses in human subcutaneous and skeletal muscle vascular beds to critical limb ischemia / P. Coats, C. Hillier // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2000 . – Vol. 19, № 4. – P. 387-395.
88. Collard, C. D. Clinical Concepts and Commentari. Pathophysiology, Clinical manifestations, and Prevention of ischemia-reperfusion syndrome / C. D. Collard, S. Gelman // *ASA.* – 2001. – Vol. 94, № 6. – P. 1133-1138.
89. Combined impact of chronic kidney disease and contrast induced acute kidney injury on long-term outcomes in patients with acute lower limb ischaemia / P. Zlatanovic, I. Koncar, M. Dragas, [et al] // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2018. – V. 56. – P. 78-86.
90. Comparative effectiveness of endovascular versus surgical revascularization for acute lower extremity ischemia / A.G. Taha, R.M. Byrne, E.D. Avgerinos, [et al] // *J Vasc Surg.* – 2015. – V. 61. – P. 147-154.
91. Complex endovascular treatment for CLI in poor candidates: a pilot study / B.H. Gray J.R. Laird, G.M. Ansel, J.W. Shuck. // *J. Endovasc. Ther.* – 2002. – Vol.9. – PP. 599 – 604.
92. Computed tomography angiography of the extremities in emergencies / N. Madhuripan, P. Mehta, S. E. Smolinski, N. Njuguna // *Semin Ultrasound CT MR.* – 2017. – V. 38. – P. 357-369.

93. Continuous venovenous hemofiltration versus continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients: a retrospective cohort study from a Canadian tertiary centre / F. Alenezi, W. Alhazzani, J. Ma [et al]. // *Can Respir J.* – 2014. – V. 21, № 3. – P. 176-180.
94. Creager, M. A. Acute limb ischemia / M. A. Creager, J. A. Kaufman, M. S. Conte // *N Engl J Med.* – 2012. V. 366, № 23. – P. 2198- 2206.
95. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury / M. Wu, G. Yiang, W. Liao, [et al] // *Cell Physiol Biochem.* – 2018. – Vol. 46. – PP.1650-1667.
96. Danobeitia, J. S. The role of complement in the pathogenesis of renal ischemia-reperfusion injury and fibrosis / J. S. Danobeitia, A. Djamali, L. A. Fernandez // *Fibrogenesis & Tissue Repair.* – 2014. Vol. 7. – P. 16.
97. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications / G. A. Mensah, G. S. Wei, P. D. Sorlie, [et al] // *Circulation research.* – 2017. – V. 120, № 2. – P. 366–380.
98. Diaconu, C. C. Clinical presentation of lower extremity arterial disease (LEAD) / C. C. Diaconu, R. Horodinschi, D. Belciu // *E-Journal of Cardiology Practice.* – 2018. - V. 16, № 3. – P. 3.
99. Diagnostic performance of computed tomography angiography and contrast-enhanced magnetic resonance angiography in patients with critical limb ischaemia and intermittent claudication: systematic review and meta - analysis / S. Jens, M.J. Koelemay, J.A. Reekers, S. Bipat // *Eur Radiol.* – 2013. – V. 23. – P. 3104-3114.
100. Direct Revascularization With the Angiosome Concept for Lower Limb Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Y. Huang, T. S. Huang, Y. C. Wang [et al] // *Medicine.* 2015. – V. 94, № 34. – P. 1427.
101. Early outcomes following endovascular, open surgical, and hybrid revascularization for lower extremity acute limb ischemia / F. M. Davis, J. Albright, K. A. Gallagher [et al]. // *Ann Vasc Surg.* – 2018. – V. 51. – P. 106-112.

102. Editor's Choice e 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) / V. Aboyans, J. B. Ricco, E.L.Marie-Louise [et al]. // *Eur J Vasc Endovasc Surg.* – 2018. – V. 55. – P. 305-368.
103. Effects of vardenafil on the kidney of Wistar rats submitted to acute ischemia and reperfusion / R. C. Sousa, A. A. Moreira Neto, V. L. Capelozzi [et al] // *Acta Cir Bras.* – 2015. Vol. 30, № 5. – P. 339-344.
104. Eltzschig, H. K. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation / H. K. Eltzschig, Eckle T. // *Nat Med.* – 2011. – Vol. 17, № 11. – P.1391–1401.
105. Endovascular therapy for acute limb ischemia / V.S. Kashyap, R. Gilani, J.F. Bena [et al] // *J Vasc Surg.* – 2011. – V. 53. – P. 340-346.
106. Endovascular versus surgical treatment for acute limb ischemia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials / T. H. Enezate, J. Omran, E. Mahmud, [et al]. // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2017. – V. 7. – P.264-271.
107. Enge, I. Treatment with percutaneous transluminal angioplasty of the popliteal and crural arteries / I. Enge, J. Edenberg, T. Stuland // *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2004. – Vol. 124, № 2. – P.173-175.
108. Evaluation of iNOS-dependent and independent mechanisms of the microvascular permeability change induced by lipopolysaccharide / E. Fujii, T. Yoshioka, H. Ishida, [et al] // *Br J Pharmacol.* – 2000. – Vol. 130, № 1. – P. 90- 94.
109. Final results of the BASIL trial (Bypass versus angioplasty in severe ischemia of the leg) / A. W. Bradbury, D.J. Adam, J. Bell, [et al]. // *Journal of vascular surgery.* – 2010. – Vol. 51. – P. 51.
110. Garraud, O. Therapeutic plasma exchange, 2019 and beyond / O. Garraud // *Transfus Apher Sci.* – 2019. Vol. 58, № 3. P. 226-227.
111. Granger, D. N. Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular

- disease / D. N. Granger // *Microcirculation*. – 1999. – Vol. 6, № 3. – P. 167-78.
112. Granger, D. N. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept / D. N. Granger, P. R. Kvietys // *Redox Biology*. – 2015. – V. 5. – P. 524-551.
113. Grignola, J. C. Acute Right Ventricular Dysfunction in Intensive Care Unit / J. C. Grignola, E. Domingo // *BioMed research international*. – 2017. – V. 2017. – P. 8217105.
114. Grootjans, J. Human intestinal ischemia-reperfusion-induced inflammation characterized: experiences from a new translational model / J. Grootjans, K. Lenaerts, J.P.M. Derikx [et al]. // *Am. J. Pathol.* – 2010. – Vol. 176, № 5. – P. 2283–2291.
115. Guideline on peripheral arterial disease / F. Ulrich, N. Sigrid, J. Belch [et al] // *European Journal of Vascular Medicine*. – 2019. – V. 48. – P. 1-79.
116. Haase, V.H. Mechanisms of hypoxia responses in renal tissue / H. V. Haase // *JASN*. – 2013. – Vol. 24, № 4. – P. 537-541.
117. Haimovichi, H. Arterial embolism with acute massive ischemic myopathy and myoglobinuria: evolution of a hitherto unreported syndrome with report of two cases / H. Haimovichi // *Arch. Surg.* – 1970. – Vol. 100, № 7. – P. 639-645.
118. Hajipour, B. Simvastatin attenuates intestinal ischaemia/reperfusion-induced injury in rat / B. Hajipour, M.H. Somi, F. Saberifar [et al]. // *Folia Morphol.* – 2009. – Vol.68, № 3. – P.156–162.
119. Harrison, D. G. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction / D. G. Harrison // *J Clin Invest*. – 1997. – Vol.100, № 9. – PP.2153- 2157.
120. Hashemi, M. The Study of Pentoxifylline Drug Effects on Renal Apoptosis and BCL-2 Gene Expression Changes Following Ischemic Reperfusion Injury in Rat / M. Hashemi // *Iran J Pharm Res*. – 2014. – Vol. 13, № 1. – PP. 181- 189.

121. High-mobility group box 1 protein is an inflammatory mediator in necrotizing enterocolitis: protective effect of the macro-phage deactivator semapimod / R. Zamora, A. Grishin, C. Wong [et al]. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. 643–652.
122. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study / S. Nisula, K - M. Kaukonen, S. T. Vaara [et al]. // *Intensive Care Med.* – 2014. – Vol. 39. – PP. 420–428.
123. In-hospital complications and mortality following major lower extremity amputations in a series of predominantly diabetic patients / J. Aragón-Sánchez, M.J. Hernández-Herrero, J.L. Lázaro-Martínez [et al] // *Int. J. Low. Extrem. Wounds.* – 2010. – Vol. 9, №1. – P. 16 – 23.
124. iNOS Induce Vascular Endothelial Cell Migration and Apoptosis Vi Autophagy in Ischemia/Reperfusion Injury / T. Zhu, Q. Yao, W. Wang, J. Chao // *Cell Physiol Biochem.* – 2016. – Vol. 38. №. 4. – P. 1575-1588.
125. Inter Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) / L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy, [et al] // *Journal of Vascular Surgery.* – 2007. – Vol. 45. – P. 5.
126. Intestinal ischemia/reperfusion induces bronchial hyperreactivity and increases serum TNF-alpha in rats / M. J. C. Arruda, S.P. Renato, F.Belchor [et al] // *Clinics.* – 2006. – Vol. 61, № 1. – P. 21–28.
127. Ischaemia of the lower limbs: anaesthesia and intensive care / V. Piriou, P. Feugier, S. Granger, P.Y. Gueugniaud // *Ann Fr Anesth Reanim.* – 2004. – Vol. 23. – № 12. – PP. 1160—1174.
128. Ischemia activates the ATF6 branch of the endoplasmic reticulum stress response / S. Doroudgar, D. J. Thuerlauf, M. C. Marcinko [et al] // *Biol Chem.* – 2009. – Vol. 284. – P. 29735–29745.
129. Ischemia Reperfusion Injury: Mechanisms of Damage/Protection and Novel Strategies for Cardiac Recovery/Regeneration /

A. Caccioppo, L. Franchin, A. Grosso [et al] // International journal of molecular sciences. – 2019. – V. 20, № 20. – P. 5024.

130. Ischemia- Reperfusion syndrome of the lower limbs / B. Dorweiler, D. Pruefer, T.B.Andrasi [et al.] // European Journal of Trauma and Emergency Surgery. – 2007. – Vol. 33, № 6. – P. 600-612.

131. Ischemia/Reperfusion / T. Kalogeris, C. P. Baines, M. Krenz, R.J. Korthuis // Comprehensive Physiology. – 2016. – V. 7, № 1. – P.113–170.

132. Ischemia/Reperfusion Injury: Pathophysiology, Current Clinical Management, and Potential Preventive Approaches / C. D. Sánchez -Hernández, L. A. Torres-Alarcón, A. González-Cortés, A.N. Peón // Mediators of inflammation. – 2020. – V. 2020. – P. 8405370.

133. Ischemic pre and postconditioning in skeletal muscle injury produced by ischemia and reperfusion in rats / J.A. Lintz, M.B. Dalio, E. E. Joviliano, C. Piccinato // Acta Cir Bras. – 2013. – Vol. 28, №6. – PP. 441-446.

134. Ishii, H. Platelets, coagulation, and fibrinolysis in atherosclerosis formation / H. Ishii, M. Yoshida // Nihon Rinsho. – 2011. – Vol. 69, № 1. – PP. 50-54.

135. Jaffery, Z. Acute limb ischemia / Z. Jaffery, S. N. Thornton, C. J. White // Am J Med Sci. – 2011. – V. 342. – P. 226-234.

136. Kaser, A. ER stress: Paneth cells and ischemia-reperfusion injury of the small intestine / A. Kaser, M. Tomczak, R. S. Blumberg // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 140. – PP. 393–396.

137. Khan, M. M. Endoplasmic reticulum stress in sepsis / M. M. Khan, W. L. Yang , P. Wang // Shock. – 2015. – Vol. 44. – PP. 294–304.

138. Khan, S. Acute Limb Ischemia Interventions / S. Khan, B. M. Hawkins // Interv Cardiol Clin. – 2020. – Vol. 9, № 2. – PP. 221-228.

139. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1-56.

140. Kraft, P. Next-generation antithrombotics in ischemic stroke: preclinical perspective on bleeding-free antithrombosis / P. Kraft, S. F. de Meyer, C. Kleinschnitz // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2012. – Vol. 32, № 10. – PP. 1831- 1840.
141. Kronbichler, A. Therapeutic Plasma Exchange Strategy in Complement-Mediated Diseases: An Overview / A. Kronbichler // *Ther Apher Dial.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – PP. 8-10.
142. Low compartment pressure and myoglobin levels in tibial fractures with suspected acute compartment syndrome / A. Nilsson, B. Alkner, P. Wetterlöv, [et al] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2019. – V. 20, № 1. – P. 15.
143. Lower leg amputation due to critical limb ischaemia: morbidity, mortality and rehabilitation potential / E.C.T. Baars, C.H. Emmelot, J.H.B. Geertzen, G.M. Rommers // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* – 2007. – Vol. 151, №49. – P. 2751 – 2752.
144. Lurie, F. Clinical outcomes and cost-effectiveness of initial treatment strategies for nonembolic acute limb ischemia in real-life clinical settings / F. Lurie, V. Vaidya, A.J. Comerota // *J Vasc Surg.* – 2015. – V. 61. – P. 138-146.
145. Maduell, F. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients / F. Maduell, F. Moreso, M. Pons [et al]. // *J Am Soc Nephrol.* – 2013. – Vol. 24. – PP. 487-497.
146. Makris, K. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes / K. Makris, L. Spanou // *The Clinical biochemist. Reviews.* 2016. -. V. 37, № 2. – P. 85–98.
147. Marano, M. On-Line Hemodiafiltration: All That Glitters Is Not Gold / M. Marano, M. Capasso, T. Cicchella // *Blood Purif.* – 2016. – Vol. 41, № 4. – P. 315-316.
148. McNally, M. M. Acute Limb Ischemia / M. M. McNally, J.

Univers // Surg Clin North Am. – 2018. – Vol. 98, № 5. – P. 1081-1096.

149. Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Contraction and the Basis for Pharmacologic Treatment of Smooth Muscle Disorders / F. V. Brozovich, C. J. Nicholson, C. V. Degen, [et al] // Pharmacological reviews. – 2016. V. 68, № 2. – P. 476–532.

150. Mohan Rao, L.V. Endothelial cell protein C receptor: a multiliganded and multifunctional receptor / L.V. Mohan Rao, C.T. Esmon, U.R. Pendurthi // Blood. – 2014. – Vol. 124, № 10. – PP. 1553-1562.

151. Molecular Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches to Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury / N. Panizo, A. Rubio-Navarro, J. M. Amaro-Villalobos [et al] // Kidney Blood Press Res. – 2015. – V. 40, № 5. – P.520-532.

152. Molecular mechanisms of endothelial NO synthase uncoupling / S. Luo, H. Lei, H. Qin, Y. Xia // Curr Pharm Des. – 2014. – Vol. 20, №22. – PP. 3548-3553.

153. Molecular mechanisms of endothelial hyperpermeability: implications in inflammation / P. Kumar, Q. Shen, C. D. Pivetti, [et al] // Expert Rev Mol Med. – 2009. – Vol. 11, № 19. – PP. 1-22.

154. Moody, B. F. Emergent role of gasotransmitters in ischemia - reperfusion injury / B. F. Moody, J.W. Calvert // Med Gas Res. – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 3.

155. Muller, W. A. Getting leukocytes to the site of inflammation / W. A. Muller // Veterinary pathology. – 2013. – V. 50, № 1. – P. 7–22.

156. Myocardial reperfusion injury as a New Frontier for Clinical Therapy/ D. J. Hausenloy, J. C. Kaski, B. J. Gersh, D.M. Yellon // Management of Myocardial Reperfusion Injury. – London: Springer, 2012. – PP. 3-10.

157. NADPH-diaphorase expression in the rat jejunum after intestinal ischemia/reperfusion / A. Bolekova, T. Spakovska, D. Kluchova [et al] // Eur J Histochem . – 2011. – P. 55.

158. Nelson, A. J. Current approach to the diagnosis of

atherosclerotic coronary artery disease: more questions than answers / A. J. Nelson, M. Ardissino, P. J. Psaltis // *Ther Adv Chronic Dis.* – 2019. – V.10. – P.1-20.

159. Obara, H. Acute Limb Ischemia / H. Obara, K. Matsubara, Y. Kitagawa // *Ann. Vasc. Dis.* – 2018. – V. 11, №4. – P. 443-448.

160. Open or endovascular revascularization in the treatment of acute lower limb ischaemia / O. Grip, A. Wanhainen, K. Michaelsson, [et al] // *Br J Surg.* – 2018. – V. 105. – P. 1598-1606.

161. Park, K. H. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches / K. H. Park, W. J. Park // *Journal of Korean medical science.* – 2015. – V. 30, № 9. – P. 1213–1225.

162. Pathological and clinicopathological studies on reperfusion of ischemic intestine / A. H. Osman, M.M. Bashandy, N.M. Said, W.S. Elghoul // *Egyptain J. Comp. Pathol. Clin. Pathol.* – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 1-26.

163. Patlola, R. R. Acute Ischemic Syndromes of the Peripheral Arteries / R. R. Patlola, C. Walker, P. Lanzer // *PanVascular Medicine.* – Berlin Heidelberg: Springer, 2015. – № 2. – P. 3073-3098.

164. Phillipson, M. The neutrophil in vascular inflammation / M. Phillipson, P. Kubes // *Nat Med.* – 2011. – Vol. 17, № 11. – PP. 1381-1390.

165. Piepoli, M. F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / M. F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [et al]. // *Rev. Española Cardiol.* – 2016. - Vol. 69, № 10. – P. 939.

166. Popliteal artery disease: diagnosis and treatment / L. B. Wright, W. J. Matchett, C. P. Cruz, [et al] // *Radiographic.* – 2004. – Vol. 24, № 2. – P. 467-79.

167. Remifentanyl ameliorates intestinal ischemia -reperfusion injury / S.S.C. Cho, I. Rudloff1, P.J Berger [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 13, №1. – P. 69.

168. Results of surgical management of acute thromboembolic lower extremity ischemia / K. Kempe, B. Starr, J.M. Stafford, [et al]. // *J Vasc Surg.* –

2014. – V. 60. – P. 702-707.

169. Retinal Ischemia/Reperfusion Injury Is Mediated by Toll-like Receptor 4 Activation of NLRP3 Inflammasomes / Y. Qi, M. Zhao, Y. Bai [et al] // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2014. – Vol. 55. – № 9. – PP. 5466—5475.

170. Ridley, N. Mesenteric arterial thrombosis diagnosed on CT / N. Ridley, S. E. Green // *Am J Roentgenol*. – 2001. – Vol. 176. – P.549.

171. Risk of contralateral lower limb amputation and death after initial lower limb amputation - a population-based study / K. Huseynova, R. Sutradhar, G. L. Booth, [et al] // *Heliyon*. – 2018. – V. 4, № 10. – P. 836.

172. Ronco, C. Hemodiafiltration: Technical and Clinical issues / C. Ronco // *Blood Purif*. – 2015. – Vol. 40, № 1. – PP. 2-11.

173. Ruiz, D. D. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients / D. D. Ruiz, F. F. San Miguel [et al]. // *Medicina Intensiva*. – 2017. – Vol. 41, №3. – PP. 174-187.

174. Santistevan, J. R. Acute limb ischemia: an emergency medicine approach / J. R. Santistevan // *Emerg Med Clin North Am*. – 2017. – V. 35. – P. 889-909.

175. Saroukhani, A. Effects of intravenous and catheter directed thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator (Alteplase) in non-traumatic acute limb ischemia; a randomized double-blind clinical trial /A. Saroukhani, H. Ravari, M. Pezeshki Rad // *Bull Emerg Trauma*. – 2015. – V. 3, № 3. – P. 86-92.

176. Sieve, I. Regulation and function of endothelial glycocalyx layer in vascular diseases / I. Sieve, A. K. Münster-Kühnel, D. Hilfiker-Kleiner // *Vascul Pharmacol*. – 2018. – Vol. 100. – PP. 26-33.

177. Skott, M. Development of intestinal ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury in rats with or without chronic kidney disease: Cyto-kine/chemokine response and effect of α -melanocyte-stimulating hormone / M. Skott, R. Nørregaard, H. Birke-Sørensen [et al] // *Kidney Res. Clin. Pract*.

– 2014. – Vol. 33, № 2. – PP. 79– 88.

178. Slovut, P.D. Critical limb ischemia: medical and surgical management / P.D. Slovut, T.M. Sullivan // *Vascular Medicine* 2008. – Vol. 13. – PP. 281–291.

179. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication / M.S. Conte, F.B Pomposelli, D.G.Clair [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 2015. – Vol. 61, № 3. – P. 2–41.

180. Steinberg, J. The development of acute respiratory distress syndrome after gut ischemia/reperfusion injury followed by fecal peritonitis in pigs: a clinically relevant model / J. Steinberg, J. Halter, H. Schiller [et al] // *Shock*. – 2005. – Vol. 23, № 2. – P. 129–137.

181. Stone, P.A. Complications related to femoral artery access for transcatheter procedures / P.A. Stone, J.E. Campbell // *Vasc Endovasc Surg*. – 2012. – V. 46. – P. 617-623.

182. Stringa, P. Pretreatment Combination Reduces Remote Organ Damage Secondary to Intestinal Reperfusion Injury in Mice: Follow-up Study / P. Stringa, N. Lausada, D. Romanin [et al] // *Transplant. Proc.* – 2016. – Vol. 48, № 1. – P. 210–6.

183. Szydłowska, K. Calcium ischemia and excitotoxicity / K. Szydłowska, M. Tymianski // *Cell Calcium*. – 2010. – Vol. 47, № 2. – PP. 122-129.

184. The benefit of revascularization in nonagenarians with lower limb ischemia is limited by high mortality / E. Saarinen, S. Vuorisalo, P. Kauhanen [et al] // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. – 2015. – V. 49. – P. 420-425.

185. The combination of surgical embolectomy and endovascular techniques may improve outcomes of patients with acute lower limb ischemia / G. de Donato, F. Setacci, P. Sirignano [et al] // *J Vasc Surg*. – 2014. – V. 59. – P. 729-736.

186. The current state of knowledge of hepatic ischemia-reperfusion

injury based on its study in experimental models / M. Mendes-Braz, M. Elias-Miro, M.B. Jimenez-Castro [et al] // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 20.

187. The effect of ischemia reperfusion injury on skeletal muscle / S. Gillani, J. Cao, T. Suzuki, D.J. Hak // *Injury*. – 2011. – V. 43, № 6. – P. 670-675.

188. The effect of lower limbs ischemia-reperfusion on intestinal permeability and the systemic inflammatory response / W. K. Edrees, L. L. Lau, I. S. Young [et al] // *Eur J Vasc Surg*. – 2003. – № 4. – P. 330-335.

189. The Impact of Aging on Cardio and Cerebrovascular Diseases / C. Izzo, A. Carrizzo, A. Alfano [et al]. // *International journal of molecular sciences*. – 2018. – V. 19, № 2. – P. 481.

190. The role of plasmapheresis in critical illness / C. Nguyen Trung, E. Kiss Joseph, J. R. Goldman, J. Carcillo // *Crit Care Clin*. – 2012. – Vol. 28. – № 3. – P. 453-468.

191. Therapeutic strategies for ischemia reperfusion injury in emergency medicine / H. Naito, T. Nojima, N. Fujisaki [et al]. // *Acute Med Surg*. – 2020. – V. 7. – P. 501.

192. Thromboinflammatory Functions of Platelets in IschemiaReperfusion Injury and Its Dysregulation in Diabetes / S. Maiocchi, I. Alwis, M. C. L. Wu, [et al] // *Semin Thromb Hemost*. – 2018. – Vol. 44, № 2. – P. 102-113.

193. Transduced PEP-1-Heme oxygenase-1 fusion protein reduces remote organ injury induced by intestinal ischemia/reperfusion / X. H. He, Q. W. Li, Y. L. Wang [et al] // *Med Sci Monit*. – 2015. – Vol. 21. – PP. 1057–1065.

194. Twenty-year analysis of trends in the incidence and in-hospital mortality for lower-extremity arterial thromboembolism / R. Korabathina, A. R. Weintraub, L. L. Price [et al]. // *Circulation*. – 2013. – V. 128. – P. 115-121.

195. Use of plasma exchange as therapeutic tool in clinical practice. Utilización del recambio plasmático como herramienta terapéutica en la práctica

clínica / I. L. Campano-Pérez, R. Olivera-Fernández, L. González-Freire, C. Crespo-Diz // *Farm Hosp.* – 2018. – Vol. 42, № 1. – P. 16-19.

196. Van, D. H. L'ischémie aiguë des membres inférieurs [Acute limb ischemia] / D. H. Van, E. Boesmans, J. O. Defraigne // *Rev Med Liege.* – 2018. – Vol. 73, № 5-6. P. 304-311.

197. Wang, J. C. Open surgical or endovascular revascularization for acute limb ischemia / J. C. Wang, A. H. Kim, V. S. Kashyap // *J Vasc Surg.* – 2016. – Vol. 63, № 1. – P. 270-278.

198. Watson, J. D. Biochemical markers of acute limb ischemia, rhabdomyolysis, and impact on limb salvage / J. D. Watson, S. M. Gifford, W. D. Clouse // *Semin Vasc Surg.* – 2014. – V. 27. – P. 176-181.

199. White, R.A. Vascular Surgery: Basic Science and Clinical Correlations / R.A. White, L.H. Hollier. – 2008. – Vol. 2. – P. 648.

200. Wrobel, J.S. Geographic variation of lower extremity major amputation in individuals with and without diabetes in the medicare population / J.S. Wrobel, J.A. Mayfield, G.E. Reiber // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol.24. – №5. – P. 860 – 864.

201. Yonclas, P. Prosthetic management of the partial foot amputee / P.P. Yonclas, C.J. O'donnell // *Clin. Podiatr. Med. Surg.* – 2005. – Vol. 22. №. 3. – P. 485 – 502.