

Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР

На правах рукописи

ДЕМЧУК ОЛЕГ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ПРОФИЛАКТИКА ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Д.мед.н., профессор
Шано В.П.

Донецк 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Современное представление о послеоперационной болезни.....	18
1.2 Механизмы формирования ОППП.....	19
1.3 Роль массивной кровопотери и методов ее восполнения в формировании ОППП.....	21
1.4. Нарушения перфузии – как фактор формирования почечного повреждения.....	24
1.5. Роль эндотелиальной системы в формировании ОППП.....	26
1.6. Эндокринные свойства эндотелия.....	40
1.7. Механизмы межклеточных взаимосвязей эндотелиоцитов.....	50
1.8. Роль гипоксии в формировании эндотелиальной дисфункции.....	61
1.9. Методы «ранней» диагностики почечного повреждения. Биомаркеры ОППП.....	63
1.10. Эндогенная интоксикация – составляющий фактор формирования ОППП.....	67
1.11. Методы активной детоксикации.....	69
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	81
2.1 Дизайн исследования.....	81
2.2. Общая характеристика больных.....	84
2.3. Методы исследования.....	92
2.4. Статистический анализ.....	97
ГЛАВА III. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОГНОМОНИЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В АНГИОХИРУРГИЧЕСКОЙ ГРУППЕ.....	102
1. Показатели почечной функции у пациентов ангиохирургической группы....	102
2. Внутрисосудистый гемолиз у пациентов ангиохирургической группы.....	111
3. Внутриоперационные условия развития ОППП.....	114
4. Типовой морфологический эквивалент ОППП.....	119
5. Анализ летальности	121
ГЛАВА IV. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОГНОМОНИЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В АНГИОХИРУРГИЧЕСКОЙ ГРУППЕ.....	122
1. Показатели почечной функции у пациентов кардиохирургической группы.	122
2. Внутрисосудистый гемолиз у пациентов кардиохирургической группы.....	130
3. Внутриоперационные условия развития ОППП.....	132
4. Типовой морфологический эквивалент ОППП.....	137
5. Анализ летальности	138
ГЛАВА V. ИССЛЕДОВАНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОГНОМОНИЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В АБДОМИНАЛЬНОЙ ГРУППЕ.....	140
1. Показатели почечной функции у пациентов кардиохирургической группы.	140
2. Внутрисосудистый гемолиз у пациентов кардиохирургической группы.....	149
3. Внутриоперационные условия развития ОППП.....	151
4. Типовой морфологический эквивалент ОППП.....	157
5. Анализ летальности.....	158
ГЛАВА VI. РОЛЬ ГЕМОЛИЗА В ФОРМИРОВАНИИ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК.....	160

ГЛАВА VII. ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК	166
ГЛАВА VIII. ТЕХНОЛОГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ СТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК НА ЭТАПАХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ.....	176
1 Введение.....	176
2 Идеология профилактики ОППП.....	177
2.1. Дооперационный период.....	178
2.1.1 Контрольные показатели риска развития ОППП.....	178
2.1.2 Выбор метода обезболивания.....	180
2.1.3 Выбор способа восполнения кровопотери.....	180
2.2. Операционный период.....	183
2.2.1 Контрольные показатели риска развития ОППП.....	183
2.2.2 Определение степени тяжести кровопотери и, выбор способа и варианта инфузионной терапии (ATLS).....	184
2.2.3 Профилактика кардиальных осложнений.....	186
2.2.4. Эндотелиопротекция.....	188
2.2.5 Профилактика нарушений коагуляции.....	196
2.2.6 Профилактика реперфузионного синдрома.....	197
2.2.7 Подавление продукции провоспалительных цитокинов.....	199
2.2.8 Профилактика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома.....	200
2.3. Послеоперационный период.....	204
2.3.1 Взаимосвязь внутри операционных условий с нефротоксическими факторами повреждения почек в послеоперационном периоде.....	204
2.3.2 Методы усиления естественной детоксикации.....	206
2.3.3. Выбор метода активной детоксикации.....	208
2.3.4. Клинические показания к проведению экстренного, в течение 6 часов после операции, плазмафереза.....	209
ВЫВОДЫ.....	211
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	213
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	224
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	226
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	273

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Острое послеоперационное почечное повреждение – ОППП – одна из актуальных проблем современной анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии (Смирнов с соавт., 2016; Bollomo R., 2009; Hoste E., 2015 и др.).

Это определяется, прежде всего, тем, что повышение в 3-10 раз риска развития ОППП сопровождается значительным повышением летальности после операций на сердце и сосудах (50%), при травме (47,4%), перитонитах, панкреатите (30%), кровопотере и массивной аллогемотрансфузии (68,4%) на фоне сопутствующей патологии, включая сахарный диабет, атеросклероз, гипертоническую болезнь, сепсис (Wanener G. et al, 2010; Papta G. et al, 2006; Marshall M et al, 2006; Mar D., 2015).

Постоянный интерес к этой проблеме, особое внимание не только медицинское, но и социальное определяется тем, что развитие такого рода повреждения почек при различных заболеваниях увеличилось с 181 до 288 на 100000 населения и эти пациенты составляют почти 30% всех больных отделений интенсивной терапии (Смирнов А.В., 2015; Joannidis M., 2017; Mauricio., 2017; Thakar C.V. et al, 2013; Waikar S et al, 2006). Причем, у 55% случаев ОППП является составляющей синдрома полиорганных нарушений (Denner P et all, 2010; Metniz P et all, 2012; Parkin C et all, 2008; Thakar C.V. et al, 2013).

При этом летальность при ОППП в отделениях интенсивной терапии достигает 50-70%, несмотря на проведение заместительной почечной терапии, потребность в которой возросла с 50 до 270 на 1 млн населения (Миронов П.И. с соавт, 2009; Иванов Д.Д., 2012; Tompson D., 2010; Unchino S. et al, 2006; Metha R, et al, 2007; Kellum J.et al, 2018; Denner P., 2010; Hoste E.A., 2015).

Современная парадигма ОППП определила главные патогенетические механизмы его развития, как ответ на активацию микроциркуляторно-реперфузионного, митохондриального и системно-воспалительного повреждения нефротоксинами, патогномоничными для такого рода почечного повреждения (Carwood S., 2010; Denner P., Douglas J.S., Andersen R., 2010; Hackworth LA., Wen X., Clermont G. et al, 2009; Jason B. O’Neal, Andrew D. Shaw, Frederic T., 2016; Zavada J., Hoste E., Catrin-Ceba R. et al., 2010). Однако, как общепринятая тактика лечения, заместительная почечная терапия, включающая: гемодиализ (70%), в сочетании с гемофильтрацией (16,7%) или гемодиафильтрацией (10%), оказалась малоэффективной и даже увеличивает летальность в 7,9 раз (Николаев А.Ю., 2002; Непинцев Н.Н., 2000; Kellum J. et all, 2018; Thakar C.V. et al, 2013; Kheterpal S. Et all, 2009).

Это обуславливает актуальность проведения популяционного исследования феномена ОППП, разработки концепции его профилактики с учетом обратимости почечного повреждения, благодаря уникальной способности клеток проксимальных канальцев восстанавливать нормальную структуру и функцию за счет ингибирования апоптоза, активации синтеза белков и липидов с восстановлением почечного кровотока (Wanener G. et al, 2010; Papta G. et al, 2006; Marshall M et al, 2006; Mar D., 2015). Это становится возможным благодаря предупреждению развития ОППП на всех этапах хирургического лечения: до – во время – после операции Важным составляющим современной тактики интенсивной терапии следует считать методы детоксикации, обеспечивающие устранение «пиковых» концентраций патогномоничных для этого вида острого почечного повреждения нефротоксинов (Калинин В.Е., 2015; Смирнов А.В. с соавт., 2015; Roncol et all, 2003; Joannidis M, 2017).

Цель исследования: «улучшить результаты интенсивной терапии острого послеоперационного почечного повреждения на всех этапах хирургического лечения больных при сосудистых, кардиохирургических и

абдоминальных операциях».

Для достижения поставленной цели сформулированы следующие задачи:

1. Определить патогномоничные факторы и условия развития ОППП, а также установить их роль в этиологических и патогенетических механизмах его развития с позиций нейроэндокринного и системно-воспалительного ответа при оперативном вмешательстве на магистральных артериях, кардиохирургических операциях с ИК и абдоминальных операциях на поджелудочной железе в подгруппах ретроспективной / проспективной.
2. Установить на основании методов статистики взаимосвязь факторов почечного повреждения с показателями функции почек у больных ангиохирургического, кардиохирургического и абдоминального профиля.
3. Определить роль внутрисосудистого гемолиза в формировании острого послеоперационного повреждения почек.
4. Установить значение показателей эндотелиальной функции в развитии острого послеоперационного повреждения почек
5. Определить характер гистоморфологических изменений в почках умерших при остром послеоперационном почечном повреждении в зависимости от характера хирургической патологии.
6. Разработать тактику профилактики острого послеоперационного почечного повреждения на всех этапах хирургического лечения: до, во время, после операции.

Научная новизна исследования.

В проблеме острого послеоперационного почечного повреждения разработано новое научное направление - профилактика развития ОППП на всех этапах хирургического лечения. Кардинальные

составляющие определены на основании многофакторного анализа патогномоничных для этого вида почечного повреждения факторов и условий развития ОППП в соответствии с характером оперативного вмешательства. Тактика профилактики ОППП включает принцип устранения «критической» концентрации нефротоксических веществ путем использования «раннего» плазмафереза.

Впервые в парадигму ОППП внесены дополнения относительно этиологических и патогномоничных механизмов развития ОППП с позиций нейроэндокринного и системно-воспалительного ответа на оперативное вмешательство.

Впервые на основании многофакторного анализа определены внутриоперационные факторы риска развития ОППП общие для всех больных ангиохирургической, кардиохирургической и абдоминальной групп.

Впервые на основании многофакторного анализа определены характерные для каждой группы внутриоперационные повреждающие почечные факторы в зависимости от характера хирургического лечения.

Установлено, что сопутствующие заболевания увеличивают риск развития острого послеоперационного почечного повреждения не менее чем на: при гипертонической болезни - 67,8% (ДИ:26,1 – 89,1%); при сахарном диабете – 66,4% (ДИ:52,6 – 85,2%); ССН2Б – 62,5% (ДИ:27,4 – 81,2%); хронической почечной недостаточности – 25,9% (ДИ:6,0 – 48,3)%.

Впервые определена роль внутрисосудистого гемолиза, как фактора формирования ОППП, при сосудистых операциях – на 98,60% (ДИ: 95,9-99,9%); кардиохирургических вмешательствах – на 91,7% (ДИ: 83,2 – 97,3%); абдоминальных операциях – на 92,9% (ДИ:85,6 –

97,7%). Установлена корреляционная зависимость $K_a > 0,5$:

у ангиохирургических больных - между показателями гемолиза $> 0,1$ г/л и ВЕ, диурезом, креатинином, СКФ, ИЛ-6, 18, NGLA, цистатином-С (1,0); объёмом реинфузии > 300 мл (1,0); числом доноров > 4 (1,0); длительностью пережатия аорты > 1 часа (1,0)

у кардиохирургических больных - между показателем гемолиза $> 0,1$ г/л и мочевиной, креатинином, СКФ (0,82); диурезом (1,0); ВЕ, длительностью ИК (1,0); NGLA, NO, fW, эндотелином (0,71), К (0,82)

у абдоминальных пациентов - между показателями гемолиза $> 0,1$ г/л и креатинином, sICAM, vICAM, CD-95, fW (1,0); ИЛ6, 18, NGLA, прокальцитонином (1,0); СКФ, лактатом, эндотелином (0,67); диурезом (0,91), NO (0,71).

Впервые установлена роль эндотелиальной дисфункции в формировании острого послеоперационного повреждения почек, которая определяется превалированием эндотелиоконстрикторов над эндотелиодилататорами: sICAM > 540 пг/мл – на 92,4% (ДИ:87,4 - 96,1%); sVCAM > 600 пг/мл – на 96,5% (ДИ:92,9 - 98,9%); CD95 (апоптоз) > 150 нг/мл – на 98,6% (ДИ:96,0 - 99,9%); NO $< 5,6$ мкмоль/л – на 91,7% (ДИ:86,6 - 95,6%); Fw > 11 мкг/мл – на 80,6% ДИ:73,7 - 86,6%; Эндотелин $> 0,5$ мкмоль/л – на 88,2% (ДИ:82,4 - 93,0%).

Дополнены представления об особенностях гистоморфологических изменений в почках при этом виде почечного повреждения, включая характерные изменения: тубулярный некроз проксимальных канальцев, эритроциты в просвете, очаговый гемосидероз.

Впервые показано преимущество профилактической

интенсивной терапии острого послеоперационного почечного повреждения, включающей «ранний» плазмаферез перед общепринятой интенсивной терапией по устраниению «критической» концентрации нефротоксинов, что подтверждается динамикой показателей - без ПФ / с ПФ.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Теоретическая значимость работы заключается в разработке методологии системы профилактики развития ОППП в зависимости от характера оперативного вмешательства при различной хирургической патологии: сосудистые операции, кардиохирургические, абдоминальные.

В процессе выполнения исследования уточнены научные данные относительно роли высокомолекулярных соединений, патогномоничных для этого вида почечного повреждения вследствие активации системного воспаления; свободного гемоглобина вследствие внутрисосудистого гемолиза при аллотрансфузии донорской крови, что способствует повреждению венозного отдела микроциркуляторного русла, в том числе и продуктами консервации крови; развития хирургического эндотоксикоза с резорбтивным и обменным компонентами на фоне формирования эндотелиальной дисфункции и реперфузионного синдрома. Дополнены научные данные о реальных возможностях предупреждения развития тяжелых форм ОППП вследствие оказания соответствующих мероприятий на всех этапах хирургического лечения, включая выбор метода обезболивания с регионарной блокадой и обеспечения кровосбережения путем аутотрансфузии и рестриктивной инфузционной терапией, включая профилактику реперфузионного синдрома. Дополнены научные данные о возможном устраниении критической концентрации «нефротоксинов», используя методы их устранения. Дополнены

научные данные о роли эндотелиальной функции в формировании острого послеоперационного почечного повреждения на основании исследования молекул клеточной и межклеточной адгезии, содержания ангиоконстрикторов и ангиодилататоров микроциркуляции – оксид азота, эндотелин-1, фактор Виллебранда, а также ИЛ-6, СД-95, ИЛ-18. Дополнено представление об особенностях гистоморфологических изменений в проксимальных канальцах почек при этом виде острого почечного повреждения. Эти данные позволили составить современную парадигму острого почечного повреждения в послеоперационном периоде.

Разработана и внедрена в клиническую практику тактика профилактики ОППП, основанная на современных представлениях об основных патогенетических механизмах ОППП. Это определило особенности диагностики ОПП, учитывающие данные известных шкал RIFLE и AKIN. Подтверждена целесообразность использования так называемых почечных тропонинов NGLA, ИЛ-18, патогномоничных факторов состояния почечной функции. Базисные значения определены для показателей внутрисосудистого гемолиза, ВЕ-плазмы, скорости клубочковой фильтрации.

Внедрена тактика профилактики ОППП, включающая до операции: планирование вида обезболивания в соответствии с характером и длительностью предполагаемой операции, объемом внутриоперационной кровопотери, включающая резервирование аутоплазмы и аутоэрритроцитов, а также проведение анестезии с использованием регионарного блока; во время операции – профилактика реперфузионного синдрома, сердечно-сосудистых расстройств; после операции – профилактика развития дыхательных и сердечно-сосудистых расстройств, устранение последствий реперфузионного синдрома, эндогенной интоксикации; своевременное определение показаний к проведению «раннего» плазмафереза.

Объект исследования. Острое послеоперационное почечное повреждение – данные клинических, биохимических исследований, показатели эндотелиальной функции, маркеры- тропонины острого повреждения, молекулы клеточной и межклеточной адгезии, внутрисосудистый гемолиз.

Предмет исследования. Отличительные особенности течения ОППП в зависимости от характера оперативного вмешательства – длительности операции, длительности ИК, длительности пережатия аорты, объема кровопотери и способов ее восполнения: аут- или аллотрансфузия, выбор метода гемодилюции – рестриктивная или либеральная. Показания и противопоказания к «раннему» послеоперационному плазмаферезу в комплексе интенсивной терапии

Методы исследования. Аналитические, клинические, лабораторные, инструментальные, статистические моделирование.

Положения, выносимые на защиту.

1. Острое послеоперационное почечное повреждение – это один из видов гетерогенного клинического синдрома острого почечного повреждения, обусловленного влиянием факторов операции, как отражения ответа на «оксидативный», «нейроэндокринный», «реперфузионный» и «системно – воспалительный» стресс.
2. Факторы влияния определяются характером и объемом операции и включают:
 - 2.1. При сосудистых операциях длительностью операции, длительностью пережатия аорты, объемом кровопотери и характером ее восполнения;
 - 2.2. При кардиохирургических вмешательствах: длительностью

операции, длительностью искусственного кровообращения, объемом кровопотери, характером ее восполнения и тяжестью сердечной недостаточности;

2.3. При абдоминальных вмешательствах: объемом операции и сроком ее выполнения, проявлениями системно-воспалительного ответа.

3. Роль внутрисосудистого гемолиза, как фактора формирования ОППП, определяется его гемосидериново-ферритиновым, тубуло-обтурационным и гипоксически-ишемическим механизмами.

4. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании острого послеоперационного повреждения почек определяется превалированием эндотелиоконстрикторов над эндотелиодилататорами под влиянием нефротоксических факторов в зависимости от характера основной патологии и тактики хирургического лечения.

5. Характер гистоморфологических изменений в почках умерших включает последствия реперфузионного синдрома, синдрома системно - воспалительного ответа, гемосидероза.

6. Профилактика ОППП включает программу предупреждения изменений в почках на всех этапах хирургического лечения.

6.1. До операции – выбор способа обезболивания с использованием регионарной блокады.

6.2. Во время операции – выбор метода восполнения кровопотери с использованием аутотрансфузии и Sell Saver, профилактики реперфузионного синдрома.

6.3. После операции – применение в раннем послеоперационном периоде активного метода устранения эндогенной интоксикации плазмафереза, обеспечивающего снижение «критической» концентрации нефротоксинов – продуктов «нейроэндокринного», «оксидативного» стресса и внутрисосудистого гемолиза. Обеспечение

иммуномодуляции достигается путем устранения «пиковых» концентраций цитокинов, формирующих воспалительный каскад повреждения.

Степень достоверности и апробация результатов.

Все клинические этапы исследования проводились автором лично. Соискателем проведен патентный поиск, разработан дизайн исследования, собран клинический материал, проанализированы данные биохимических, иммуноферментных и функциональных методов исследования. В ходе выполнения исследования был использован комплекс современных методов и способов сбора и обработки первичной информации, формирования репрезентативных выборок с подбором объектов наблюдения.

Автор непосредственно принимал участие в клиническом обследовании и лечении всех больных на базе отдела анестезиологии и интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР.

Совместно с соавторами разработана и обоснована технология профилактики острого послеоперационного почечного повреждения на этапах хирургического лечения, обеспечивающей снижение «критической» концентрации нефротоксинов – продуктов «нейроэндокринного», «оксидативного» стресса и внутрисосудистого гемолиза, путем устранения «пиковых» концентраций цитокинов, формирующих воспалительный каскад повреждения. Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций обеспечены структурно-системным подходом, обширностью и разнообразием проанализированного материала за длительный период и применением адекватных методов математико-статистической обработки данных.

Комиссией по проверке состояния первичной документации диссертационной работы установлено, что имеющиеся результаты

соответствуют определенным разделам диссертации, объективно подтверждают достоверность исследования. Выводы вытекают из полученных результатов и соответствуют фактическому материалу. В работе использованы современные методы исследования. Исследования были проведены на аппаратуре, которая прошла метрологический контроль, что подтверждается актом метрологической экспертизы. Проверено наличие таблиц, графиков, вероятность проведенной статистической обработки материала на базе кафедры биофизики и информатики ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького». Проверка первичной документации свидетельствует о достоверности всех материалов, на изучении и обработке которых написана диссертация. Изложенные в диссертации данные получены в результате исследования и обработке достоверных фактов. При сверке обработанных данных с фактическим материалом установлено их полное соответствие.

Диссертационная работа выполнялась в рамках научно-исследовательских работ отдела анестезиологии и интенсивной терапии: «Оптимизация заместительной и интенсивной терапии при полиорганных нарушениях у хирургических больных», номер госрегистрации 0108U000511 и «Разработка методов профилактики острой нефропатии у больных с массивной интраоперационной кровопотерей», номер госрегистрации 0112U001248, а также запланированной НИР: «Исследование патогенетических механизмов развития острого послеоперационного повреждения почек», 2019 – 2022 гг.

Результаты исследования внедрены в практику в отделениях анестезиологии, интенсивной терапии, ангиохирургии ИНВХ им. В. К. Гусака. В клинической практике применяются методы технологии профилактики острого послеоперационного почечного повреждения на

этапах хирургического лечения при операциях на магистральных артериях, кардиохирургических операциях на открытом сердце с ИК и хирургическом лечении заболеваний поджелудочной железы.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 26 печатных работ, в том числе 12 работ в журналах, входящих в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК ДНР и России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени, изданы по теме 1 методические рекомендации, получено 4 патента на изобретение.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 274 страницах машинописного текста, состоит из введения, 8 глав, включающих обзор литературы, характеристику материала, методов и результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя литературы. Работа иллюстрирована 28 рисунками, содержит 38 таблиц. Указатель литературы включает 154 отечественных и 261 иностранных источника.

ГЛАВА I

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Острое послеоперационное почечное повреждение – ОППП – определяется в настоящее время как один из видов острого почечного повреждения [20,21,25,31] – синдромом внезапного, в течение нескольких часов снижения клубочковой фильтрации (< 0,5 мл/кг/час) с накапливанием низкомолекулярных продуктов белкового обмена [1,12,14,33,91,92], электролитов и воды.

Это определение достаточно точно, в отличие от ранее существующих, традиционных представлений определило сущность процесса [152, 168, 169, 178, 180, 187] почечного повреждения.

Несмотря на то, что история острого почечного повреждения известна давно – с 1802 г, как «почечная инурия», с 1902 г. – как «Брайтова болезнь», с 1914-1918 гг. как военный окопный нефрит, с 1939 -1945 гг – «крап-синдром», только в 1951 году H.Smith ввел понятие «острая почечная недостаточность». При этом классификация острой почечной недостаточности включала не менее 30 определений, факторов ее развития. И только в 2004 году международной междисциплинарной группой AKIN в составе ASN, ISN, MKF, ESICM введено определение сущности процессов острого повреждения почек. Это нашло отражение в разработанных отечественных рекомендациях [20,21,22,33,34], а также за рубежом [261,262,264,368,371]. В то же время даже в этих рекомендациях отличительные особенности течения, интенсивной терапии, а также профилактики ОППП не нашли полного отражения. По-прежнему определяется высокая частота развития ОППП: в кардиохирургии – 52%, в ангиохирургии – 47%, в абдоминальной хирургии - 27%, торакальной

хирургии – 27% [7,43,103,153,117]. Частота развития острого почечного повреждения составляет от 15 до 35% всех поступивших в отделение интенсивной терапии, в том числе из «хирургических» стационаров [7,36, 49, 50]. При этом острое послеоперационное почечное повреждение является составляющей синдрома полиорганных нарушений в отделениях интенсивной терапии [75,85,87,143], приводит к увеличению послеоперационной летальности в 2-10 раз чаще, чем без острого почечного повреждения [28,30,31,134,184]. Как общепринятая практика – заместительная почечная терапия, включающая гемодиализ (70% больных) в сочетание с гемофильтрацией (16,7% больных) и/или гемодиафильтрацией (10% больных) оказалась мало эффективной [1,21,22,134,236,350]. Летальность при использовании такой тактики увеличивалась в 7,9 раз [1,42,111,113,169,235] в сравнении с больными без гемодиализа. Не улучшило результатов лечения острого послеоперационного почечного повреждения изменение показаний к гемодиализу: у женщин- мочевина до 14 г/л и мужчин - 17 г/л [35,37,53,70,71,151], а также проведение сроков заместительной терапии на более ранний, что только незначительно снизило летальность [99,101,103,133,136]. Немаловажное значение имеет и стоимость заместительной терапии, составляющая от 40000 до 160000 долларов США [215,222,324,327]. Наряду с этим остаются нерешенными вопросы начала проведения гемодиализа, длительности и частота сеансов, характер (интермиттирующий или постоянный), сочетания с гемофильтрацией [106,117,136].

Таким образом, заместительная почечная терапия, не улучшив результаты лечения острого послеоперационного почечного повреждения, требует поиска альтернатив интенсивного лечения [147,158,113,216,217,323], включая изменение тактики от заместительной к упреждающей интенсивной терапии [24,142,143,145,219].

Всвязисэтимможносогласитьсясвозникшимвопросом [107,108,113]: «Renal replecement therapy: to threat or not treat that – that is the question?» («Лечить или не лечить ОПП заместительной почечной терапией - вот в чем вопрос?»).

1.1 Современное представление о послеоперационной болезни.

Ответ на этот вопрос дает современное представление о послеоперационной болезни, введенное более 50 лет тому назад Guthenzon и получившее уточнение в последствии Теодореску-Экзарку как общая хирургическая агрессология (Joardis, Jason) [304, 307,308,309].

Это представление включает фазовость послеоперационной болезни:

I фаза – 24-48 часов, в течение которой повышается активность гипофизарно-гипоталамической и симпатоадреналовой систем с преобладанием гипометаболизма и снижения потребления кислорода;

II фаза – гиперметаболизма с преобладанием катаболических процессов и повышением потребления кислорода, накапливанием провоспалительных цитокинов TNF α , ИЛ-1,2,3,6, формированием тканевой гипоксии и распространенным эндотелиально-клеточным повреждением и гиперкоагуляцией.

Сегодня понятие «послеоперационная болезнь» не потеряло своего значения, а лишь трансформировалось на современном клеточно-молекулярном уровне в типовые реакции на повреждающие условия операции, как ответная реакция на «нейроэндокринный [139,223,224,228,366], «оксидативный» [238,372], «циркуляторно-реперфузионный [373] и «системно-воспалительный» стресс [175,202,206,209,328,329].

1.2 Механизмы формирования ОПП.

Ответная реакция на «хирургическую агрессию» проявляется в типовых реакциях на повреждающие условия операции, включая эндотелиальное и микроциркуляторно-реперфузионные повреждения.

При этом микроциркуляторо-реперфузионные нарушения в почках обусловлены вазоконстрикцией и эндотелиальной дисфункцией с микроциркуляторно-адгезивным компонентом под влиянием эндотелина, оксида азота, фактора Виллебранда, молекул клеточной адгезии ICAM-1, VCAM, апоптоза CD 95 (APO-1), интерлейкинов. Следствием этого является прямой тубуло-эпителиальный и тубулообструкционный эффект с интерстициальным отеком и воспалением [28,33,52,54,58]. Именно эти факторы в раннем послеоперационном периоде могут быть удалены или устранена их «критическая» концентрация с целью профилактики послеоперационного почечного повреждения [1,7,50,93,97].

При этом не менее важен вопрос: «Больной умирает в послеоперационном периоде «с» или «от» острого почечного повреждения?», так как летальность в послеоперационном периоде больных с ОПП в 7-10 раз выше, чем без острого почечного повреждения. Смертность после выписки больного на 90 сутки составляет 34,5% [33,35,36,52,54], а потребность в заместительной почечной терапии в течении последних 50 лет увеличилась с 50 до 270 пациентов на 1000 000 населения [57,61,64,77,103].

Таким образом, современное представление о послеоперационной болезни позволяет рассматривать острое послеоперационное почечное повреждение с позиций критического состояния, сопровождающегося полиорганными нарушениями, составляющей частью которых является и острое послеоперационное почечное повреждение [7,9,14,26,44,49, 143,233,287,317].

При этом не вызывает сомнения сложность механизма развития ОПП, что требует исследования его на клеточном и молекулярном уровнях в

сосудистой, кардиальной и абдоминальной хирургии с учетом адаптационных способностей [50,51,54,78,110,113,123]. Общеизвестным механизмом развития острого послеоперационного почечного повреждения считают нарушение гемодинамики, что сопровождается снижением кровотока вследствие гипоперфузии из-за уменьшения ОЦК. При этом в начальной фазе своего развития повреждение паренхимы почек, как правило, проходит бесследно, СКФ восстанавливается полностью после устранения причины гипоперфузии, так как СКФ снижается меньше, чем конечный кровоток. Это способствует повышению онкотического давления в капиллярах и гидростатического давления в интерстиции паренхимы почек, что обеспечивает канальцевую реабсорбцию первичной мочи. Однако этот механизм оказывается эффективным временно, и при неустранимом источнике гипоперфузии формирует ренальное повреждение – острый тубулярный некроз.

Повреждающее действие гипорперфузии определяется при этом анаэробным метаболизмом образования свободных радикалов с цитотоксическим повреждением – ключевым механизмом падения СКФ. Одновременно с гипоксическим компонентом, констрикцией приносящей артерии и сокращением клеток клубочка под влиянием повышенной секреции ренина, активируется образование ангиотензина II, что усугубляет снижение кровотока в клубочке со снижением фильтрационной способности. Таким образом, наряду с гемодинамическим, важнейшим механизмом снижения СКФ является сужение просвета канальцев агрегантами комплексом белков и цитокинов со слущенным эпителием.

Сложность механизма развития ОППП определяется взаимосвязью между характером хирургической патологии, условиями операции, функциональным состоянием больного и ответной реакцией на это кровообращения, дыхания, иммунитета и, главное для ОППП, – характером

метаболического ответа, формирующего нефротоксический эффект [7, 28,50,51,54,81,147,148].

Исследования феномена ОППП позволяют установить патогномоничные признаки риска развития, причин, патогенетических факторов и механизмов повреждения почек в послеоперационном периоде [1,50,68,90,126].

1.3 Роль массивной кровопотери и методов ее восполнения в формировании ОППП.

Современная парадигма ОППП [21,23,27,133,155], во-первых, определяет главный этиологический фактор почечного повреждения – «хирургический стресс», включающий взаимосвязь длительности операции, длительность ИК, пережатия аорты и объема кровопотери с возмещением ее донорскими препаратами [52,61]. При этом острая массивная кровопотеря представляет реальную угрозу жизни [41,56,58,112,264,386]. В том числе аллотрансфузия увеличивает не меньше, чем на 20% риск развития нозокомиальной инфекции, не исключая возбудителей гемотрансмиссивных инфекций, непосредственных иммунных (гемолиз, гипертермия, шок, отек легких) [38,39] и неиммунных (бактериальный шок, острая сердечно-сосудистая недостаточность, синдром капиллярной утечки) осложнений [102,103,126,127].

В 1970 г. кровь доноров считали волшебным, спасающим жизнь препаратом, в 1980 г. – кровь стала убийцей, а в 1990 г. – мы знаем, что ни одно «переливание» донорской крови не бывает безопасным. Это определяется тем, что гемотрансфузионные осложнения иммунного генеза обусловлены наличием не менее, чем 600 антигенов лейкоцитов и тромбоцитов, а 250 эритроцитарных антигенов насчитывают и предусматривают 11 337 408 групп крови, из которых определяются только четыре, которые, в том числе, содержат Kell-антител [57,58,136,140,148,172].

Известно, что в I период послеоперационной болезни у больных с кровотечением уровень воспалительных цитокинов значительно выше, чем без кровопотери. Трансфузия крови ассоциируется с тяжелой острой фазой инфекционного ответа, что значительно повышает летальность после операции. В течение 24 часов введение донорских эритроцитов инициирует супрессию, блокирует оксид азота, нарушает потребление кислорода тканями, способствует накапливанию TNF- α (мол. масса 12000-17000 Да), повышает деформацию эритроцитов реципиента.

Это позволяет достаточно категорично высказывать отношение к аллотрансфузии - Gonzallo: «к аллогенной трансфузии, как рискованной процедуре с сомнительной или дискутабельной пользой. Показания к аллогенной трансфузии крови и ее препаратов, бесспорно, содержат драму в наше время, и, наверняка, будут исключены в будущем».

Весомым аргументом «опасности» аллотрансфузии следует считать увеличение не менее чем на 40% общей летальности у хирургических пациентов в сравнении с лечением без аллотрансфузии [94,137,143]. Это определяется не только риском инфицирования даже при одной гемотрансфузии, но и развития осложнений вследствие внутрисосудистого гемолиза, вазоконстрикции системы микроциркуляции и в результате эндотелиальной дисфункции [1,11,12,30,36,37].

Роль внутрисосудистого гемолиза, который, как правило, сопровождает введение донорской крови, определяется его комплексным нефротоксическим эффектом вследствие тубуло-обтурационного, гипоксически-ишемического и гемосидериново-ферритинового компонентов [18,30,36,37,38].

Освобожденный при гемолизе гемоглобин повреждает почечную паренхиму вследствие катализа свободно-радикальных продуктов, осаждает белки Тамм-Хорсфалла в коллекторной системе почек, индуцирует вазоконстрицию почечных артерий, разрушает оксид азота. При этом

циркулирующее двухвалентное железо увеличивает продукцию активных форм кислорода через реакции Фентона и Хабера-Вейса, усиливая секвестрацию свободного гемоглобина и железа.

Освобожденный в кровеносных сосудах гемоглобин связывается с белком плазмы – гаптоглобином, образуя соединение от 140 до 320 кДа, а фильтр клубочков «пропускает» белки меньше 70 кДа.

При массивной кровопотере и аллотрансфузии гемоглобин адсорбируется почечным эпителием, и его деградация сопровождается высвобождением свободного железа, которое катализирует образование радикалов, и высокотоксичного супероксида, вызывающего перекисное окисление липидов с восстановлением Fe^{+3} в Fe^{+2} . Это восстановление железа с мощным окисляющим эффектом повреждает липиды мембран клеток, активируя некроз эпителиальных каналцев почек. Образование ферритина и гемосидерина повреждает почечные каналцы [155].

Второй фактор – обструкция каналцев продуктами распада эритроцитов и белка, образование цилиндров, облитерирующих каналцы – тубулярная обструкция. Это сопровождается повышением канальцевого давления и падением СКФ. Следствием этого является развитие воспаления паренхимы почек, активация иммунного компонента с выработкой антител против почечной ткани. При этом гибнут ворсинки щеточной каемки канальцевых клеток, отслаиваются клетки эпителия от базальной мембраны, т.е. формируется нефротоксический канальцевый некроз [88].

Третий фактор – гипоксически-ишемический, вследствие нарушения почечного кровотока, в том числе его ауторегуляции, так как в почках кровоток составляет 20-25% ударного объема, из которых 90% обеспечивает корковое кровообращение. Поэтому при снижении артериального давления, механизмы ауторегуляции нарушаются, вследствии чего включается шунт Труэта, что активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и

продукцию катехоламинов с последующей вазоконстрикцией и снижением клубочковой фильтрации, индуцируя почечную ишемию.

1.4 Нарушения перфузии – как фактор формирования почечного повреждения.

Наряду с этим «пережатие» аорты в течение 50 минут и более, а затем восстановление кровотока сопровождается вазодилатацией приносящих артерий – «роскошный кровоток» со снижением перфузионного давления и эффективного кровотока в почках. При этом гемолиз изменяет ламинарный кровоток в почках на турбулентный [42].

По тяжести почечного повреждения во время операции аллогемотрансфузия, использование АИК и реперфузия ассоциируется с острой фазой воспаления. При этом реперфузионный синдром считают не осложнением, а проявлением послеоперационного почечного повреждения [150,285].

В формировании острого канальцевого некроза существенное значение приобретает четвертая – переходная фаза между начальной и фазой поддержания. Ее роль определяется вовлечением клеток эндотелия и эпителия почек, α-цитов, Т-клеток, которые выделяют большое количество медиаторов, активирующих воспалительный каскад [134], усиливая повреждение почек, в том числе и активируя апоптоз [3,8,52].

Митохондриальные и системные гипоксические расстройства при тяжелой хирургической патологии включают активацию симпато-адреналовой системы, нарушение центральной гемодинамики, деградацию митохондриально-ферментативного комплекса, снижение синтеза и утилизации АТФ вследствие нарушения, в первую очередь, транспорта кислорода. Факторами этого являются: анемия, повышающая риск кортикальной и медуллярной гипоксии в печени, гиповолемия, низкий сердечный выброс, периферические артерио-венозные шунты, сдвиг кривой

диссоциации оксигемоглобина, расстройство сосудистой регуляции регионарного кровотока. Редукция кортикального и медуллярного тканевого РО₂ в течение реперфузии приводит к тканевой гипоксии: снижение DO₂ на 45%, VO₂ на 57%, гломерулярной перфузии на 94% [10,14,151].

Поэтому считается, что реперфузионный синдром не осложнение, не непредвиденное, а неотъемлимое проявление ОППП [13,38,39,96,106,114].

Формируется этот синдром с момента восстановления кровотока после пережатия аорты и/или восстановления после искусственного кровообращения по цепи: no-plow, no-retlow, two nit [13,16,26,38]. При этом сопротивление почечных сосудов увеличивается на 75%, а почечный кровоток уменьшается на 38%.

Сущность этого процесса является определяющей в развитии некробиоза клеток, прогрессивном снижении в них АТФ и невозможности ее генерирования. Энергоемкие фосфаты деградируют до аденоцина, который становится источником реактивных метаболитов кислорода и отрицательного ВЕ [13,16,30,127,142,149,164,167]. Таким образом, реперфузия превращается в кислородный «парадокс» - переокисление липидов мембран клеток.

Индуцированная ишемией реперфузия проявляется в течение 6-12 часов апоптозом кортикальных почечных клеток, а уже через 30 минут образуется церамид, который инициирует этот апоптоз. Адгезия клеток крови, в частности, лимфоцитов и нейтрофилов, замедляет кровоток в капиллярах vas. rectum, что считают «драмой почечной перфузии» [93], и, в том числе, вследствие развивающегося постишемического отека с повреждением эндотелия микроциркуляции [1,93,160].

Эндотелий определяет целостность микроциркуляции благодаря образованию вазодилататоров: оксида азота, аденоцина, простациклина (Р6-12), С-типа натрийуретического пептида, эндотелиального гипергиперполяризующего фактора, вазоконстрикторов: эндотелина-1,

тромбоксана TX A₂, простагландина, ангиотензина II, факторов роста тромбоцитов и фибробластов, медиаторов воспаления, молекул адгезии ICAM-1, VCAM-1, прокоагулянтных факторов: тромбина, активатор апластиногена -1, фактора Виллебранда.

Почка является наиболее перфузируемым органом, требуя на 1 г паренхимы 20% сердечного выброса. При этом корковое вещество получает 90% почечного кровотока, снижение которого определяет корковое повреждение с последствиями реперфузии. Местом первичного ишемического и реперфузионного повреждения является проксимальные каналцы. При этом, при хирургических операциях в условиях кровопотери, восполняя ее аллотрансфузией, рассасыванием гематомы, нарушение опосредуется повреждением эндотелиальной функции [16,134].

1.5 Роль эндотелиальной системы в формировании ОППП.

Главной функцией эндотелия является синтез веществ, осуществляющих целостность системы микроциркуляции, в том числе, почек [146,167,186].

Эндотелий – это высокоспециализированная, метаболически активная система, общая масса которой составляет 1600-1900 г, площадь внутренней поверхности около 400 м², а длина эндотелиальной выстилки сосудов у человека достигает 7 км. Это позволяет считать эндотелий важнейшим органом, обеспечивающим обменную, синтетическую и метаболическую функции, а также регенерацию, reparацию, тромборезистентность [28,134].

Можно выделить 3 основных механизма нарушения микроциркуляции вследствие эндотелиальной дисфункции: изменение скорости кровотока; изменение содержания тромбоцитарных медиаторов (серотонин, АДФ, тромбин); изменение содержания циркулирующих и/или «внутристеночных» нейрогормонов (cateholаминов, вазопрессина, ацетилхолина, эндотелина, брадикинина, гистамина и др. [3,7,13,55,134].

Эндотелий и его функций определяется как основополагающей фактор обеспечения микроциркуляции органов.

В отличие от общепринятых представлений об эндотелии, как пассивном барьеере между сосудами и тканями, сегодня установлена его важная роль в регуляции сосудистого роста, сохранении тонуса сосудов микроциркуляции, коагулирующих свойств плазмы, активности ферментов, метаболизма биологически активных веществ, локального и системного воспаления.

Таким образом эндотелий - это орган обеспечения целостности сосудистой системы, регуляции микроциркуляции, обменных процессов тканей [39,60,86,135].

В различных участках микроциркуляторное русло имеет особенности строения эндотелия соответственно выполняемым функциям - непрерывный эндотелий, фенестрированный, прерывистый, что определяет такие функции как: транспорт воды и гидрофильных молекул из крови в межклеточное пространство; удаление из пристеночного слоя крови продуктов распада; образование пор и каналов для белковых молекул, регуляции скорости кровотока и обменных процессов.

Термин эндотелий (от греч. Endon- внутри + thele- сосок) предложен в 1865 г. W. His как дополнение к термину «эпителий». До 30-х годов прошлого века им обозначали внутреннюю выстилку сердца, кровеносных и лимфатических сосудов, серозных, синовиальных, мозговых оболочек, задней камеры глаза, дыхательных путей [43,108,113,193,168].

Эндотелий является тканью эпителиоморфного типа, занимает пограничное положение, в нем отсутствует межклеточное вещество; базальная мембрана, полярность строения клеток, наличие системы межклеточных контактов формируют непрерывный клеточный пласт.

Эндотелий представляет собой однослоиный пласт, образованный полигональными уплощенными клетками длиной 20- 150 мкм и шириной 10-20 мкм. Это, как правило, одноядерные диплоидные клетки толщиной 3-5

мкм в области ядра и 0,1- 0,4 мкм на периферии. Эндотелий обладает полиморфизмом т.е. в различных участках сосудистой системы эндотелиоциты находятся в неодинаковых условиях гемодинамики и метаболизма, вследствие чего отличаются по ориентации относительно оси сосуда, форме, размерам, свойствам ядра и т.д [39,81,153,268].

В каждом эндотелиоците выделяют четыре структурно-функциональные зоны: ядерную, органелл, периферическую, контактную; и три стороны поверхности: люминальную, аблюминальную и контактную. Ядро находится в центральной (ядерной) зоне, содержит одно ядрышко. Форма ядер овальная или лопастная с многочисленными инвагинациями кариолеммы в зависимости от растяжения сосудистой стенки. Комплекс Гольджи располагается над ядром, состоит из уплощенных мешочеков и цистерн, крупных вакуолей, мелких везикул, рядом находится клеточный центр. В зоне органелл сконцентрированы митохондрии со светлым матриксом и малым числом крист. Эндотелиоциты часто содержат осмиофильные гетерогенные структуры - специфические тельца Вейбела - Паладе, являющиеся производными комплекса Гольджи. В периферической зоне сконцентрированы специализированные транспортные структуры: трансэндотелиальные каналы, фенестры, поры - люки. Последние соединяют просвет сосуда с периэндотелиальным пространством. Их размеры обеспечивают прохождение растворов с микро- и макромолекулами и клеток крови. Цитоскелет эндотелиоцита представлен комплексом белков (тубулин, актин, виментин), обеспечивающих поддержание формы, подвижность, контактное торможение [42,60,89,153].

Люминальная поверхность эндотелия включает 3 слоя: параплазмолеммальный (гликокаликс), плазмолемму и подмембранный (кортикальный), обеспечивая рецепцию и селекцию переносимых соединений, регуляцию транспортных свойств поверхности эндотелиоцита, а также определяет изменение ее конфигурации. Образует микроворосты,

складочки, микроворсинки, которые могут быть с захватом материала из просвета сосуда или иметь реактивный характер.

Латеральные поверхности (контактная зона) покрыты цементирующим веществом гликокаликса, содержат специализированные межклеточные контакты - простые, сложные, плотные, щедевые, на них находится около 10% зоны эндотелия. Они обеспечивают устойчивость пласта движению тока крови, лимфы, возможность транспорта веществ. Контакты динамичны и за счет ремоделирования цитоскелета могут изменять размеры межклеточных щелей [60,153,193,268].

Аблюминальная поверхность эндотелиоцита формирует контакты с перицитами, гладкими мышечными клетками и фибриллярными структурами соединительной ткани.

Базальная мембрана - непрерывный слой, толщиной 30-300 нм, имеет сетевидную структуру, образована коллагеном, гликопротеинами (фибронектин и ламинин), гепарансульфатосодержащими протеогликанами. Базальная мембрана служит полупроницаемым барьером, электростатическим фильтром, определяет форму, взаимное расположение морфокинетические реакции эндотелиоцитов.

Эндотелий соматического (закрытого) типа, представлен клетками, связанными плотными щелевыми контактами, их базальная мембрана непрерывна, эндотелий данного типа локализуется в сосудах желез внешней секреции, органов центральной нервной системы, легких, тимуса, селезенки, магистральных сосудах.

Эндотелий фенестрированного (перфорированного, пористого, висцерального) типа представлен тонкими клетками со сквозными порами, малой плотностью, непрерывной базальной мембраной, локализуется в капиллярах почечных телец, слизистой пищеварительного тракта, сосудистых сплетениях мозга. Синусоидный (большой пористый, крупноокочечный) тип, отличается, крупными межклеточными и

трансцеллюлярными каналами, находится в сосудах печени, селезенки, костного мозга, коры надпочечников. Высокий эндотелий посткапиллярных венул (ретикулярного, звездчатого типа) специфичен для лимфоидных органов, обеспечивает миграцию лимфоцитов. Эндотелий лимфатического русла более тонкий, базальная мембрана прерывиста или отсутствует, клетки содержат большое количество лизосом и крупных везикул. Пограничное положение эндотелия между кровью и «рабочими» элементами органов обуславливает выполнение трех основных функций [39,42,43,193].

Обменная функция реализуется трансэндотелиальным транспортом интрацеллюлярно - через межклеточные контакты (размер частиц <10нм) или межклеточные щели (размер частиц >100нм); трансцеллюлярно - диффузией (газы, ионы, липиды, вода), через трансэндотелиальные каналы (размер частиц<100нм), а также через фенестры и поры (размер частиц <90нм).

Поддержание тромборезистентности люминальной поверхности обеспечивается сбалансированной продукцией эндотелиоцитами как прокоагулянтов (компонентов VI фактора свертывания крови, тромбоксан В₂), так и антикоагулянтов и фибринолитиков (простациклин, активатор плазминогена, антитромбин III), посредством которых регулируется агрегатное состояние пристеночного слоя плазмы [86,89,108,268].

Синтетическая и метаболическая функции включают синтез и метаболизм вазоактивных веществ (эндотелинов, простагландинов Е₂ и F₂), захват и инактивацию ацетилхолина, катехоламинов, гистамина и гепарина; выработку стимуляторов (ФР сосудистого эндотелия [VEGF], основной ФР фибробластов [Bfgf], фактор роста тромбоцитов [PDGF], инсулиноподобный фактор роста [IGF-1]) и ингибиторов (трансформирующий ФР [TGF63Ta], интерлейкин-1) клеточной пролиферации - основного цитологического механизма ангиогенеза; секрецию цитокинов, регулирующих кроветворение, пролиферацию, дифференцировку Т- и В-лимфоцитов; 4) синтез компонентов базальной мембраны [113,153,350,373].

В микроциркуляторном русле преобладает обменная функция, а в магистральных сосудах - метаболическая и синтетическая функции.

На значительную часть раздражителей эндотелий реагирует однотипно. Эта реакция обратима и проявляется образованием цитоплазматических структур типа пузырьков, вакуолей и сокращением эндотелиоцитов. При этом в результате ремоделирования цитоскелета изменяется форма клеток и ядер, на поверхности появляются складки, микроворсинки, микровыrostы, происходит расхождение межэндотелиальных контактов с формированием сквозных щелей [81,135,193].

Репаративная регенерация осуществляется путем миграции и пролиферации эндотелиоцитов в составе пласта. Мелкие дефекты, захватывающие несколько клеток, закрываются только за счет распластывания клеток в течение 48 ч. При повреждении тканей наползание пласта на край раны обусловлено, в первую очередь, усилением пролиферации.

Эндотелиоциты делятся не только у краев раны, но и в отдалении от нее. Сроки и выраженность процессов репарации неодинаковы после различных по механизму, объему и времени нанесения повреждения, условий гемодинамики и типа сосуда. Так, темпы реэндотелизации значительно выше вдоль сосуда, чем в поперечном направлении. Скорость наползания пласта в венах больше (до 1мм/сут.), чем в артериях (0,5мм/сут.). Наиболее выраженная пролиферация эндотелиоцитов обнаружена в вечерние иочные часы. Процессы регенерации эндотелия нарушаются при гиперхолестеринемии, гипертензии, старении, повторных повреждениях [193,268,317].

Особенностями старения эндотелия являются возрастание полиморфизма и увеличение числа полиплоидных (многоядерных) эндотелиоцитов. Так, в аорте человека к 35-40 годам содержание полиплоидных эндотелиальных клеток составляет около 30%. Это отражает возрастную редукцию

способности эндотелиоцита к делению, связанную с реализацией значительной части генетически детерминированного пролиферативного потенциала ткани. На люминальной поверхности повышается количество кратерообразных структур и форменных элементов крови. На фоне резкого истончения эндотелиоцита на аблюминальной поверхности появляются базальные выросты, ядра приобретают фестончатый вид, расширяется перинуклеарное пространство. В цитоплазме увеличивается число лизосом, миелиноподобных структур, падает степень связности, усиливается клеточная гибель, что приводит к очаговым нарушениям целостности пласта. Базальная мембрана утолщается и приобретает слойстый вид.

Эндотелий артерий эластического типа (аорта, легочная артерия). Эти сосуды крупного калибра, выполняют транспортную функцию, в них кровь течет под высоким давлением и с большой скоростью (0,5- 1,3 м/с). Особенностью их строения является содержание большого количества эластических элементов (волокон, мембран), что позволяет сосудам растягиваться в систолу сердца и возвращаться в исходное положение в диастолу. Внутренняя оболочка включает в себя эндотелий, расположенный на базальной мембране, подэндотелиальный слой, сплетение эластических волокон (внутренняя эластическая мембрана). Здесь много пиноцитозных пузырьков, которые участвуют в накоплении и дальнейшем перемещении липопротеинов низкой плотности и фибриногена во внутреннюю оболочку сосуда. Подэндотелиальный слой - соединительнотканый и богат клетками звездчатой формы [39,42,147,331].

Внутренняя эластическая мембрана содержит два слоя волокон: внутренний циркулярный и наружный продольный. Средняя оболочка включает большое количество эластических окончатых мембран, образующих единый эластический каркас вместе с подобными эластическими элементами: гомогенные, волокнистые, смешанные. Эластические волокна с одной стороны вплетаются в окончатые эластические мембранны, а с другой -

контактируют с гладкими миоцитами. Коллагеновые волокна принимают участие в образовании «футляра» вокруг эластических мембран, соединяют окончательные мембранные. Такая эластичность смягчает воздействие толчков крови, выбрасываемой в аорту в диастолу. В состав средней оболочки также входят и гладкие миоциты, которые помимо сократительной функции синтезируют гликозаминогликаны, коллаген, эластин. Все эти элементы погружены в амфорное вещество. Наружная оболочка состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани с большим количеством толстых эластических и коллагеновых волокон, имеющих продольное направление. Такое строение предохраняет от перерастяжений и разрывов. В наружной и средней оболочках проходят сосуды и нервные волокна [81,89,108].

К артериям смешанного типа (мышечно-эластического) относят сонную и подключичную артерии, т.к. они занимают промежуточное положение между сосудами мышечного и эластического типа, и обладают признаками и тех, и других.

К артериям мышечного типа относятся преимущественно сосуды среднего и мелкого калибра. В стенках этих артерий имеется относительно большое количество гладких мышечных клеток, что обеспечивает дополнительную нагнетающую силу их и регулирует приток крови к органам. В состав внутренней оболочки входят эндотелий с базальной мембраной, подэндотелиальный слой и внутренняя эластическая мембрана. Эндотелиальные клетки, расположенные на базальной мембране, вытянуты вдоль продольной оси сосуда. Подэндотелиальный слой состоит из тонких эластических и коллагеновых волокон, преимущественно продольно направленных, а также малоспециализированных соединительнотканых клеток [317,328,373]. Кнаружи от подэндотелиального слоя расположена тесно связанная с ним внутренняя эластическая мембрана. В мелких артериях она очень тонкая, а в крупных артериях мышечного типа эластическая мембрана четко выражена.

Средняя оболочка артерий - наиболее толстая, содержит гладкие мышечные клетки, расположенные по пологой спирали (т.е. косоциркулярно). Между гладкими миоцитами находятся все соединительнотканые клетки и волокна. Коллагеновые волокна образуют опорный каркас для гладких миоцитов. В артериях обнаружен коллаген I, II, IV, V типов. Эластические волокна стенки артерии на границе с наружной и внутренней оболочками сливаются с эластическими мембранами. Таким образом, создается единый эластический каркас, который, с одной стороны, придает сосуду эластичность при растяжении, а с другой - упругость при сдавлении. Эластический каркас препятствует спадению артерий, что обусловливает их постоянное зияние и непрерывность в них тока крови. Наружная оболочка включает в себя наружную эластическую мембрану и прослойку рыхлой волокнистой соединительной ткани. Наружная эластическая мембрана состоит из продольных, густо переплетающихся эластических волокон, которые иногда приобретают вид эластической пластиинки. Обычно наружная эластическая мембрана бывает тоньше внутренней эластической мембранны и не у всех артерий достаточно хорошо выражена. По мере уменьшения диаметра артерий и их приближения к артериолам все оболочки артерий истончаются. Во внутренней оболочке резко уменьшается толщина подэндотелиального слоя и внутренней эластической мембранны. Количество мышечных клеток и эластических волокон в средней оболочке также постепенно убывает. В наружной оболочке уменьшается количество эластических волокон, исчезает наружная эластическая мембрана [89,113,300,328].

Микроциркуляторное русло составляют артериолы, гемокапилляры, венулы, артериоловенулярные анастомозы. Этот функциональный комплекс кровеносных сосудов, окруженный лимфатическими капиллярами, вместе с окружающей соединительной тканью обеспечивает регуляцию кровенаполнения органов, транскапиллярный обмен, а также дренажно-

депонирующую функцию. Чаще всего элементы микроциркуляторного русла образуют густую систему анастомозов прекапиллярных, капиллярных и посткапиллярных сосудов. Сосуды микроциркуляторного русла пластичны при изменении кровотока. Они могут депонировать форменные элементы или быть спазмированы и «пропускать» лишь плазму крови, изменять свою проницаемость для тканевой жидкости. Артериальное звено микроциркуляторного русла включает артериолы и прекапилляры. Артериолы - это микрососуды диаметром 50-100 мкм. В артериолах сохраняются три оболочки, каждая из которых состоит из одного слоя клеток. Внутренняя оболочка артериол состоит из эндотелиальных клеток с базальной мембраной, тонкого подэндотелиального слоя и тонкой внутренней эластической мембранны. Средняя оболочка образована одним (реже двумя) слоями гладких мышечных клеток, имеющих спиралевидное направление. В артериолах обнаруживаются перфорации в базальной мемbrane эндотелия и внутренней эластической мемbrane, благодаря которым осуществляется непосредственный тесный контакт эндотелиоцитов и гладких мышечных клеток. Такие контакты создают условия для передачи информации от эндотелия к гладким мышечным клеткам. В частности, при «выбросе» в кровь адреналина эндотелий синтезирует фактор, который вызывает сокращение гладких мышечных клеток [43,89,153,373].

Прекапилляры - это микрососуды диаметром около 15 мкм, отходящие от артериол, в стенке которых эластические элементы полностью отсутствуют. Эндотелиоциты контактируют с гладкими мышечными клетками, которые располагаются поодиночке и образуют прекапиллярные сфинктеры в участке отхождения прекапилляров от артериолы и в месте разделения прекапилляра на капилляры. Прекапиллярные сфинктеры регулируют кровенаполнение отдельных групп капилляров. В норме часть их тонически закрыта и открывается при нагрузке. Установлена ритмическая активность сфинктеров с периодом от 2 до 8 секунд. Между

эндотелиальными и гладкомышечными клетками в прекапиллярах появляются особые клетки – перициты [300,350,373].

Кровеносные капилляры наиболее многочисленные и самые тонкие сосуды, общая протяженность которых в организме превышает 100 тыс. км. В большинстве случаев капилляры формируют сети, однако они могут образовывать петли, а также клубочки. В обычных физиологических условиях около половины капилляров находится в полузакрытом состоянии. Просвет их сильно уменьшен, но полного закрытия его при этом не происходит. Для форменных элементов крови эти капилляры оказываются непроходимыми, в то же время плазма крови продолжает по ним циркулировать. Число капилляров в определенном органе связано с его общими морфофункциональными особенностями, а количество открытых капилляров зависит от интенсивности работы органа в данный момент. Выстилка капилляров образована эндотелием, лежащим на базальной мембране. В расщеплениях базальной мембранны эндотелия выявляются особые отросчатые клетки - перициты, имеющие многочисленные щелевые соединения с эндотелиоцитами [60,81,281]. Снаружи капилляры окружены сетью ретикулярных волокон и редкими адвентициальными клетками. В стенке капилляра различают 3 вида клеток (или 3 слоя). Внутренний слой представлен эндотелиальными клетками, расположенными на базальной мембране, средний состоит из перицитов, заключенных в расщеплении базальной мембранны, а наружный - из адвентициальных клеток и тонких коллагеновых волокон, погруженных в амфорное вещество. В зависимости от ультраструктуры эндотелиоцитов и базальной мембранны выделяют три типа капилляров. В капиллярах первого типа (соматического) эндотелиальный слой - внутренняя выстилка капилляра представляет собой пласт эндотелиальных клеток полигональной формы, лежащих на базальной мембране. Наиболее вытянутые эндотелиоциты достигают в длину 75 мкм и более, а наиболее короткие 5-8 мкм. На люминальной поверхности

эндотелия располагается гликокаликс, с которым связана атромбогенная и барьерная функции эндотелия, а также участие в регуляции сосудистого тонуса [86,108,113,193].

Атромбогенная функция эндотелия обусловлена не только отрицательным зарядом гликокаликса (тромбоциты также имеют отрицательный заряд), но также и способностью эндотелия синтезировать вещества, обладающие атромбогенными свойствами; например простациклин, ингибирующий агрегацию тромбоцитов [74,147,300].

Барьерная функция эндотелия связана с рецепторами и цитоскелетом. Ряд веществ, связываясь с рецепторами, вызывает перестройку цитоскелета, что, в свою очередь, приводит к сокращению эндотелиоцитов, а последнее - к нарушению межклеточных контактов и увеличению проницаемости. Участие эндотелия в регуляции сосудистого тонуса опосредуется также через рецепторы. При связывании вазоактивных веществ с рецепторами в эндотелиальных клетках синтезируется как фактор расслабления, так фактор сокращения гладких миоцитов.

Помимо указанных выше функций, эндотелиоциты синтезируют и выделяют другие факторы, например, активирующие систему свертывания крови тромбопластин, тромбоксан. Эндотелий участвует в образовании базальной мембранны, в иммунных реакциях, в патогенезе атеросклероза, неоваскулогенезе [300,373].

Базальная мембрана эндотелия капилляров - это тонкофибриллярная, пористая, полупроницаемая пластинка толщиной 30-35 нм, в состав которой входит коллаген IV и V типов, гликопротеины, фибронектин, ламинин, сульфатосодержащие протеогликаны. Такое строение обеспечивает опорную и барьерную функции.

Перициты(клетки Руже) - это соединительнотканые клетки отросточной формы в виде корзинки окружают кровеносные капилляры, располагаясь в расщеплениях базальной мембранны эндотелия. Они

выполняют опорную функцию, подобно адвентициальной оболочке стенки сосудов, принимают участие в синтезе основных компонентов базальной мембранны, контролируют пролиферацию эндотелиоцитов [89,113,268].

Адвентициальные клетки - это малодифференцированные клетки, расположенные снаружи от перицитов. Они окружены аморфным веществом соединительной ткани, в котором находятся тонкие коллагеновые волокна. Адвентициальные клетки являются камбимальными полипotentными предшественниками фибробластов, остеобластов и жировых клеток [43,193].

По структурно-функциональным особенностям различают три типа капилляров: соматический, фенестрированный и синусоидный, или перфорированный. Наиболее распространенный тип капилляров соматический. В таких капиллярах сплошная эндотелиальная выстилка исплошная базальная мембрана. Капилляры соматического типа находятся в мышцах, органах нервной системы, в соединительной ткани, в экзокринных железах. Второй тип - фенестрированные капилляры. Они характеризуются тонким эндотелием с порами в эндотелиоцитах. Поры затянуты диафрагмой, базальная мембрана непрерывна. Фенестрированные капилляры встречаются в эндокринных органах, в слизистой оболочке кишки, в бурой жировой ткани, в почечном тельце, сосудистом сплетении мозга. Третий тип - капилляры перфорированного типа, или синусоиды. Это капилляры большого диаметра, с крупными межклеточными и трансцеллюлярными порами (перфорациями). Базальная мембрана прерывистая. Синусоидные капилляры характерны для органов кроветворения, в частности для костного мозга, селезенки, а также для печени [89,268].

Венозное звено микроциркуляторного русла включает посткапилляры, посткапиллярные венулы, венулы.

Различают три разновидности венул: посткапиллярные венулы (диаметр 10-30мкм), собирательные венулы (диаметр 30-50мкм) и мышечные венулы

(диаметр 50-100мкм). Посткапилляры(или посткапиллярные венулы)образуются в результате слияния нескольких капилляров, по своему строению напоминают венозный отдел капилляра, но в стенке этих венул отмечается больше перицитов. В органах иммунной системы имеются посткапилляры с особым высоким эндотелием, которые служат местом выхода лимфоцитов из сосудистого русла. Вместе с капиллярами посткапилляры являются наиболее проницаемыми участками сосудистого русла, реагирующими на такие вещества, как гистамин, серотонин, простагландин и брадикинин, которые вызывают нарушение целостности межклеточных соединений в эндотелии. Собирательные венулыобразуются в результате слияния посткапиллярных венул. В них появляются отдельные гладкие мышечные клетки и более четко выражена наружная оболочка. Мышечные венулыимеют один-два слоя гладких мышечных клеток в средней оболочке и сравнительно хорошо развитую наружную оболочку [39,42,81,113].

Венозный отдел микроциркуляторного русла вместе с лимфатическими капиллярами выполняет дренажную функцию,регулируя гематолимфатическое равновесие между кровью и внесосудистой жидкостью, удаляя продукты метаболизма тканей. Через стенки венул, так же как через капилляры, мигрируют лейкоциты. Медленный кровоток (не более 1-2мм/сек) и низкое кровяное давление (около 10 мм.рт.ст.), а также растяжимость этих сосудов создают условия для депонирования крови [81,281].

Артериоловенулярные анастомозы (ABA) - это соединения сосудов, несущих артериальную кровь в вены в обход капиллярного русла. Они обнаружены почти во всех органах. Объем кровотока в анастомозах во много раз больше, чем в капиллярах, скорость кровотока значительно увеличена. АВА отличаются высокой реактивностью и способностью к ритмическим сокращениям. Различают две группы анастомозов: истинные АВА(или шунты), и атипичные АВА(или полушенуты). В истинных анастомозах в

венозное русло сбрасывается артериальная кровь. В атипичных анастомозах течет смешанная кровь, т.к. в них осуществляется газообмен. Атипичные анастомозы (полушунты) представляют собой короткий, но широкий, капилляр [89,193]. Поэтому «сбрасываемая» в венозное русло кровь является не полностью артериальной. Первая группа - истинных анастомозов может иметь различную внешнюю форму - прямые короткие соустья, петли, ветвящиеся соединения. Истинные АВА подразделяются на две подгруппы: простые и сложные. Сложные АВА снабжены специальными сократительными структурами, регулирующими кровоток. Сюда относят анастомозы с мышечной регуляцией, а также анастомозы т.н. гломусного, или клубочкового, типа, - с особыми эпителиоидными клетками [43,108,193]. АВА, особенно гломусного типа, багато интернированы. АВА принимают участие в регуляции кровенаполнения органов, перераспределении артериальной крови, регуляции местного и общего давления крови, а также в мобилизации депонированной в венулах крови.

Таким образом, эндотелий - это высокоспециализированная метаболически активная ткань, активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза многих заболеваний, включая критические состояния, атеросклероз, гипертонию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), диабет, тромбоз, сепсис, злокачественные опухоли, а также участие в воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах.

1.6 Эндокринные свойства эндотелия.

Особое значение приобретает функция эндотелия в формировании полиорганных нарушений- критического состояния.

Можно выделить 3 основных механизма нарушения микроциркуляции вследствие:

- эндотелиальной дисфункции: изменение скорости кровотока;

- изменение содержания тромбоцитарных медиаторов (серотонин, АДФ, тромбин);
- изменение содержания циркулирующих и/или "внутристеночных" нейрогормонов (катехоламинов, вазопрессина, ацетилхолина, эндотелина, брадикинина, гистамина и других).

Действие медиаторов и нейрогормонов осуществляется через специфические рецепторы, расположенные на поверхности клеток эндотелия. Наряду с этим ряд веществ (арахидоновая кислота, А-23187) воздействует на эндотелиальную клетку, минуя рецепторы, непосредственно через клеточную мембрану [89,147,350].

Сосудистый эндотелий обеспечивает высвобождение вазоактивных агентов: оксид азота (NO), эндотелины 1,2,3, ангиотензин I- АI (и, возможно, ангиотензин II – АII), простациклин, тромбоксан; препятствует коагуляции, участвуя в фибринолизе благодаря тромбозистентной поверхности одинаковому заряду поверхности эндотелия и тромбоцитов, что предупреждает "прилипание" – адгезию тромбоцитов к стенке сосуда, а также образование простациклина и NO - естественных дезагрегантов, t-PA (тканевого активатора плазминогена), экспрессии на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина – белка, способного связывать тромбин, и гепариноподобных гликозаминогликанов [135,193,300,373].

Иммунные функции определяются представлением антигенов иммунокомпетентными клетками и секрецией интерлейкина-1. Ферментативная активность проявляется экспрессией на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензинпревращающего фермента – АПФ (конверсия AI в АН). Участие в регуляции роста гладкомышечных клеток (ГМК) обеспечивается секрецией эндотелиального фактора роста (ЭФР), секрецией гепариноподобных ингибиторов роста. Защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний обеспечивает

сохранение целостности эндотелия для ряда вазодилатирующих стимулов, например, ацетилхолина [39,43,113,147].

Среди изобилия биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота - NO. Этот мощный вазодилататор и медиатор выработки других биологически активных веществ на эндотелии проявляет свои эффекты местно. Открытие оксида азота как эндотелиального фактора релаксации и ключевой роли NO в сердечно-сосудистом гомеостазе было удостоено Нобелевской премии. NO - самая простая химическая структура среди физиологически значимых молекул, но она оказывается конечной инстанцией в ряду многих функций эндотелиальных клеток. Большинство химических факторов, синтезируемых в эндотелии, или циркулирующих с кровью, реализуют свое действие через экспрессию синтеза NO. Он присутствует во всех типах эндотелия, независимо от размера и функции сосуда [89,193,268].

Оксид азота образуется в клетках эндотелия из L-аргинина под действием кальций/модулинзависимой изоформы фермента NO-синтетазы при участии кофактора НАДФ-Н₂. Различают три изоформы этого фермента, две из которых обнаружены в нервной ткани и эндотелии (конститутивные), третья (индуциальная, кальцийнезависимая) - в лейкоцитах, почечных канальцах [60,81,193]. Нормально функционирующий эндотелий отличает непрерывная базальная выработка NOs помощью эндотелиальной NO-синтетазы (eNOS) из L-аргинина. Это поддерживает нормальный базальный тонус сосудов. Разные биологически активные вещества (ацетилхолин, гистамин, норадреналин, АТФ, брадикинин), а также гипоксия, механическая деформация, динамическое напряжение мышечных элементов сосуда вызывают стимулированную секрецию NO и увеличивают его синтез. NO легко диффундирует через клеточные мембранны и попадает в гладкомышечные клетки сосудов, активируя в них гуанилатциклазу, увеличивает образование цГМФ, при

этом образуется вторичный мессенджер - циклический 3,5-ГМФ, создаются условия для открытия калиевых и кальциевых каналов [43,108,153].

Особенно важную роль играют белки кальцийзависимых калиевых каналов, открытие которых приводит к выходу калия и кальция из мышечных клеток при реполяризации и расслаблению гладких мышц. Активирование таких каналов, количество которых очень велико на мембранах гладких мышц, является основным механизмом действия оксида азота.

NO обуславливает снижение тонуса сосудов микроциркуляции, тормозит активность тромбоцитов и макрофагов, уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию, угнетает эндотелиально - лейкоцитарные взаимодействия, регулируя пристеночный гемостаз, тормозит трансэндотелиальную миграцию моноцитов, обладает антиоксидантным действием, ингибирует окисление ЛПНП в субэндотелии, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, тем самым предотвращая патологические изменения в сосудистой стенке, ее ремоделирование, прогрессирование атеросклероза. Таким образом? оксид азота является универсальным ключевым ангиопротективным фактором. Синтезируемые в эндотелии субстанции находятся в функциональном равновесии с NO как часть системы обратной связи, поддерживающей состояние сосуда в норме [39,42,108].

Факторами ограничения распространения и снижения концентрации NO являются супероксидный радикал и оксигемоглобин. Оксид азота легко окисляется, превращаясь в пероксинитрат - ONOO-. Фактором, который способствует превращению оксида азота в пероксинитрат является ангиотензин II. Это активный окислительный радикал, способствующий окислению апоВ-100 в ЛПНП, оказывает цитотокическое и иммуногенное действие, повреждает клеточные мембранны и ДНК, вызывает мутацию генов и подавляет функции ферментов. Пероксинитрат образуется при стрессе,

нарушениях липидного обмена, тяжелых травмах, критических состояниях. Высокие дозы ONOO⁻ усиливают повреждающие эффекты продуктов свободного радикального окисления. Снижение синтеза NO обычно связано с нарушением экспрессии или транскрипции eNO-синтетазы, в том числе метаболического происхождения, снижением доступности запаса L-аргинина для эндотелиальной eNOS, ускоренным метаболизмом NO (при повышенном образовании свободных радикалов). Снижение уровня оксида азота происходит также под влиянием глюкокортикоидов, которые подавляют активность синтетазы оксида азота [113,268].

Эндотелины(ЭТ) - наиболее изученные представители класса эндотелиальных пептидов, которые являются наиболее мощными вазоактивными веществами. Эндотелин - крупная полипептидная молекула: имеет 21 аминокислотный остаток, бициклическую структуру, связанную сульфгидрильными мостиками. Предшественник эндотелина - «большой эндотелин», содержит 38 аминокислот, от которого с помощью специального фермента «отрезается» активный пептид, собственно эндотелин. Различают три изоформы эндотелина - ЭТ-1, ЭТ-2, ЭТ-3, которые производятся различными тканями, в которых они присутствуют в качестве модуляторов тонуса сосудов, клеточной пролиферации и синтеза гормонов [42,81,135].

Эндотелин-1(ЭТ-1) - образуется не только в эндотелиальных клетках, но и секретируется гладкомышечными клетками (ГМК) сосудистой стенки (до 70-75%) и мезангимальных клетках почек (до 10-15%), а также в нейронах, астроцитах головного и спинного мозга, миометрии, гепатоцитах, эпителиоцитах молочной железы. Большая часть образующегося в эндотелии ЭТ взаимодействует с ГМК сосудов, и только одна треть его поступает в циркулирующую кровь. Действие ЭТ-1 определяется его концентрацией. В физиологических концентрациях ЭТ-1 вызывает высвобождение факторов релаксации, а в более высоких - активирует рецепторы на

гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию, причем венозные сосуды более чувствительны к ЭТ-1 чем артериальные. В то же время ЭТ-1 повышает продукцию NO и тем самым может способствовать сосудорасширяющему эффекту. Кроме того, установлено, что ЭТ-1 непосредственно участвует в процессах ремоделирования сосудов, вызывая утолщение сосудистой стенки и уменьшение просвета артерий. Помимо собственных вазоконстрикторных свойств ЭТ-1 потенцирует вазоконстрикторные эффекты и других вазоактивных факторов [89,153,193].

Мощным активатором синтеза и высвобождения ЭТ-1 является гипоксия, ишемия, стресс [317,350,373]. Установлено, что гипоксия вызывает эндотелий - зависимую вазоконстрикцию, связанную с повышением секреции ЭТ-1. Секреция эндотелина-1 контролируется многочисленными гуморальными факторами, в том числе и ангиотензином-2. Концентрация эндотелина-1 в плазме крови здоровых людей составляет 0,1-1 фмоль/мл или не выявляется вовсе. Элиминация из плазмы осуществляется при прохождении через сосуды легких. Эндотелин-2 (ЭТ-2) - образуется в основном в почках (до 60%) и кишечнике, частично обнаруживается в миокарде, матке, плаценте. Ингибиторы синтеза эндотелина 2 - натрийуретические пептиды. Эндотелин-3 (ЭТ-3) - циркулирует в плазме крови, в высоких концентрациях обнаруживается в легких и почках, а также в пищеварительном тракте, головном мозге. Источник его происхождения неизвестен. Ингибиторы синтеза ЭТ-3 - простагландин E₂, простациклин, оксид азота [60,86,268].

Распространенность эндотелина и его рецепторов в органах и тканях обусловливает многообразие физиологических эффектов. После высвобождения из клеток эндотелины взаимодействуют с ЭТА и ЭТВ-рецепторами. ЭТА-рецепторы представлены в ГМК, в то время как ЭТВ-рецепторы - в эндотелии. При связывании ЭТ с ЭТА-рецепторами происходит высвобождение ионов кальция, которые в свою очередь

связываются с кальмодулином и активируют механизмы клеточного сокращения в сосудах. Активация ЭТ_В-рецепторов, наоборот, вызывает высвобождение NO и простациклина, вызывая тем самым сосудистую релаксацию. При стимуляции рецепторов увеличивается высвобождение натрийуретического пептида типа С, А-П, также, возможно, фактора роста фибробластов [89,153].

Выраженность эффектов ЭТ детерминирована рядом факторов, прежде всего функциональным состоянием эндотелия. Имеются два основных механизма, посредством которых эндотелий модулирует сосудистый ответ на эндотелины. Во-первых, эндотелий играет роль анатомического барьера, ограничивающего доступ ЭТ к ГМК. Во-вторых, под влиянием эндотелинов эндотелиальные клетки производят субстанции, обладающие сосудорасширяющей активностью. Повышению продукции эндотелинов способствуют липопротеиды низкой плотности, адреналин, тромбин, ионы кальция, факторы роста, физические стимулы. Эндотелий-1 является мощным вазоконстриктором не только на уровне крупных артерий, но и на микроциркуляторном уровне в коронарном, почечном, церебральном, мезентериальном, подкожном циркуляторных ложах. Имеются сообщения о том, что ЭТ ингибирует секрецию ренина из изолированных клубочков почек, в ЦНС он стимулирует высвобождение вазопрессина из гипоталамуса, стимулирует секрецию альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников [89,193,268].

Синтез эндотелина стимулируется тромбином, адреналином, ангиотензином, интерлейкином, клеточными ростовыми факторами.

Таким образом, с помощью одного и того же фактора регулируются две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление), реализуемые различными химическими механизмами, что обеспечивает реализацию механизма обратной связи эндотелина.

Фактор Виллебранда- тромбопластический фактор плазмы, образует связь между субэндотелиальными волокнами коллагена и рецептором тромбоцитов - гликопротеидом Ib/IX [89,153]. Фактор Виллебранда (VWF) -плазменный гликопротеин, играющий центральную роль в гемостазе. Выполняет две функции: прикрепление кровяных пластинок к поврежденным местам кровеносных сосудов (специфические рецепторы к фактору Виллебранда выявлены как в мембране кровяных пластинок, так и в субэндотелии) и является носителем антигемофилического фактора 8 (FVIIIc) [108,268,331].

Фактор Виллебранда синтезируется в эндотелиальных клетках и мегакариоцитах, как внутриклеточный протеин в форме пропротеина с молекулярным весом 240 kD. Перед секрецией из клеток предшественник зрелого белка проходит стадии протеолитического расщепления, гликозилирования, карбоксилирования, сульфатирования. В плазме крови фактор Виллебранда циркулирует в виде ряда самоагрегирующих структур - от димеров, образованных из субъединиц с молекулярным весом 225 Ш (соединенных карбоксильными концами подвижными "rod-shaped" доменами), до полимеров из 50 субъединиц и выше с молекулярным весом более 10 000 000 Д. Фактор Виллебранда тромбоцитный - участвует в адгезии тромбоцитов [81,113].

В норме содержание фактора фон Виллебранда в плазме составляет 10 мг/л. Умеренное снижение уровня фактора фон Виллебранда или его высокомолекулярных олигомеров в плазме нарушает адгезию тромбоцитов и приводит к кровоточивости [108,147].

Ангиотензин II образуется в результате активации ренин-ангиотензиновой системы и является одним из наиболее сильных вазоконстрикторов [43,135]. Ангиотензин II вызывает констрикцию сосудов, активируя ангиотензиновые рецепторы 1 типа гладкомышечных и эндотелиальных клеток. Под действием ангиотензина

Пускается апоптоз эндотелиоцитов, и происходит миграция и пролиферация гладких миоцитов, что имеет значение в ремоделировании сосудов. Стимуляция эндотелиальных рецепторов 2-го типа усиливает образование в эндотелии оксида азота, что ослабляет констрикторную реакцию, вызванную ангиотензином II, а также угнетает пролиферацию гладких миоцитов. Таким образом, активация ренин-ангиотензиновой системы приводит к уменьшению тромборезистентности сосудов, что может способствовать предрасположенности к тромботическим осложнениям [39,193].

Простациклин является метаболитом арахидоновой кислоты и образуется преимущественно в эндотелии [86,89,193]. Синтез простациклина происходит постоянно, но он не депонируется, а секретируется через луминальную поверхность в кровь. В отличие от других простагландинов, простациклин не разрушается полностью, проходя через легкие, и поэтому в случае локального увеличения его синтеза могут наблюдаться системные эффекты. Основным механизмом, регулирующим его образование, является активность циклооксигеназ. Простациклин оказывает вазодилатирующее действие за счет стимуляции специфических рецепторов гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к повышению активности в них аденилатциклазы и к увеличению образования в них циклической АМФ [268,350]. Не исключено влияние простациклина на калиевые каналы и гиперполяризацию клеток. Основная локализация рецепторов простациклина - гладкомышечные клетки артериальных сосудов. Внутривенное введение простациклина приводит к вазодилатации и системному снижению артериального давления, причем в сосудах не только большого, но и малого кругов кровообращения. Увеличение продукции простациклина наблюдается при повреждении эндотелия, гипоксии, под влиянием вазоактивных веществ (адреналин, гистамин, брадикинин,

ангиотензин II, эндотелии-1), цитокинов, тромбина, гемодинамических факторов [42,60,108].

Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1)- одноцепочечный гликопротеин с молекулярной массой около 50кД, играющий важную роль в регуляции фибринолитической системы и деградации внеклеточного матрикса. PAI-1 был обнаружен в тромбоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках, в гепатоцитах. Известны две конформации PAI-1 - активная и латентная, которые можно рассматривать как изоформы [113,135,268]. Функция этого ингибитора состоит в стабилизации первичной гемостатической пробки, что обеспечивает торможение фибринолиза. При высвобождении PAI-1 из эндотелия его концентрация в крови нарастает, и он ингибирует тканевой активатор плазминогена, циркулирующий в крови, образуя с ним устойчивый комплекс в соотношении 1/1. PAI-1 также тормозит активность урокиназного активатора плазминогена, но только его двуцепочечную форму [193,268].

Тромбомодулин. Эндотелий сосудов синтезирует одноцепочный гликопротеид - тромбомодулин, выполняющий функцию рецептора тромбина [39,81,89]. Тромбомодулин определяет скорость и направление процесса гемостаза. Тромбин, присоединившись к тромбомодулину, приобретает новые качества: образует вместе с противосвертывающими протеинами С и S (кофактор протеина С антиагрегантный и антитромботический комплекс, который препятствует свертыванию и тормозит фибринолиз [108,135,193].

Тромбоксан A₂(Tx A₂) - активный фактор, способствующий быстрой агрегации тромбоцитов, увеличивает доступность их рецепторов для фибриногена, активирует коагуляцию, сужает кровеносные сосуды, вызывает спазм бронхов [86,153,281]. Tx A₂ вырабатывается гладкими мышцами сосудов, тромбоцитами. Одним из факторов, стимулирующих выделение тромбоксана A₂, является кальций, который в большом количестве выделяется из тромбоцитов в начале их агрегации. Тромбоксан еще больше

увеличивает содержание кальция в цитоплазме тромбоцитов. Кальций активирует фосфолипазу А2, превращающую арахидоновую кислоту в простагландины G2, H2, а последний - в тромбоксан А2. Кроме того, кальций активирует сократительные белки тромбоцитов, что усиливает их агрегацию и реакцию освобождения [60,81,270].

Таким образом, клетки эндотелия выделяют множество биологически активных веществ в кровь и окружающие ткани, что позволяет рассматривать эндотелий как большую эндокринную систему.

Следовательно, эндотелиальная дисфункция играет особую роль в формировании критического состояния любой этиологии, т.к. эндотелий вовлечен во многие значимые для таких ситуаций процессы гомеостаза, включая: поддержание крови в жидким состоянии; контроля вазомоторного статуса; механизмов переноса нутриентов; миграцию лейкоцитов из крови в ткани; процессы рециркуляции клеток мононуклеарной природы.

1.7 Механизмы межклеточных взаимосвязей эндотелиоцитов.

Клетки эндотелия при активации цитокинами, биогенными аминами, кининами, тромбином экспрессируют множество молекул межклеточных взаимодействий, рецепторов для многих цитокинов, тканевого фактора, тромбина, комплексов факторов коагуляции, участвуют в привлечении тромбоцитов и моноцитов к участкам активированного эндотелия [89,153]. Эндотелиоциты участвуют в реализации антикоагулянтных процессов, выделяя сульфат гепарина, простациклин, тромбомодулин, тканевой активатор плазминогена, ингибитор тканевого фактора и эндотелиальной iNOS, тем самым противодействуя коагулопатии [42,113,268].

В развитии критического состояния, когда массивная антигенная нагрузка ведет к повышенной продукции макрофагами классических

«проводоспалительных» цитокинов, таких как IL-1,6,8, TNF, они, а также другие медиаторы воспаления взаимодействуя с эндотелием, предопределяют развитие нарушений его функции, микроциркуляции во внутренних органах, а соответственно и развитие системного воспаления и органной дисфункции. Активированные клетки крови, такие как нейтрофилы, тромбоциты, взаимодействуя с эндотелиоцитами микроциркуляторного русла, вызывают экспрессию на их поверхности молекул адгезии [60,135]. Молекулы адгезии являются неотъемлемой частью эндотелий - лейкоцитарного взаимодействия.

Каждая клетка многоклеточного животного содержит на клеточной поверхности набор рецепторов, позволяющих специфически отвечать на комплементарный набор растворимых химических сигналов, таких как гормоны и факторы роста [193,268]. Аналогично каждая клетка ткани имеет на клеточной поверхности определенную комбинацию и концентрацию рецепторов молекул клеточной адгезии, которые представляют собой сумму молекул межклеточной адгезии и рецепторов внеклеточного матрикса, позволяющих клетке связываться характерным образом с другими клетками и с внеклеточным матриксом. И также, как рецепторы растворимых химических сигналов генерируют внутриклеточные сигналы, изменяющие клеточное поведение, могут действовать и молекулы клеточной адгезии [113,147,193].

В отличие от рецепторов растворимых химических сигналов, связывающих свои лиганды с высокой аффинностью, рецепторы молекул клеточных поверхностей или внеклеточного матрикса связываются с ними с относительно низкой аффинностью [108,113]. Усиление связывания, осуществляемого молекулами клеточной адгезии, достигается за счет одновременного связывания множества рецепторов с множеством лигандов на поверхности соседней клетки или в прилегающем матриксе [193,300].

Молекулы клеточной адгезии нужны для осуществления своей функции - прикрепления (за счет внутриклеточных прикрепляющих белков) к кортикальному цитоскелету внутри клетки. Цитоскелет в адгезивных взаимодействиях выполняет следующую роль: скучивания и стабилизации молекул клеточной адгезии, что облегчает многоточечное связывание; придает прикрепляющейся клетке способность оказывать тянувшее усилие, сцепление (адгезию) по отношению к соседней клетке или внеклеточному матриксу (и наоборот) [89,108,135].

Таким образом, набор специфических типов молекул клеточной адгезии, присутствующих на поверхности двух соседних клеток, а также их концентрация, связи с цитоскелетом, распределение на клеточной поверхности будут определять итоговую аффинность, с которой две соседние клетки связываются друг с другом и с внеклеточным матриксом.

Способность к адгезии имеет фундаментальное значение для клеток так как определяет их форму, способствует поддержанию клеточных функций и целостности тканей, управляет миграцией и дифференцировкой [268].

Существуют два основных типа клеточной адгезии: по типу клетка - внеклеточный матрикс и по межклеточному типу. Внеклеточный матрикс представляет собой нерастворимую сеть белков и углеводов, заполняющую большую часть внеклеточного пространства. Матриксы в различных местах локализации состоят из различных комбинаций коллагенов, протеогликанов, эластина, гиалуроновой кислоты и гликопротеинов. Фактически все гликопротеины и коллагены внеклеточного матрикса взаимодействуют с клетками и контролируют их поведение. Во внеклеточном матриксе эндотелиальных клеток также представлены такие адгезивные молекулы как фибронектин, ламинин и коллагены [108,193].

Молекулы межклеточной адгезии (ICAM) (intercellular adhesion molecule) - это связанные с плазматической мембраной белки, которые обеспечивают механическое взаимодействие клеток друг с

другом [89,153]. Часто это молекулы, пронизывающие мембрану и присоединенные к цитоскелету. С их помощью клетки при движении могут подтягиваться к другим клеткам или перемещаться по внеклеточному матриксу. Во многих случаях молекула межклеточной адгезии способна взаимодействовать с несколькими лигандами, для чего служат разные участки связывания. К тому же молекулы адгезии расположены на поверхности клеток компактными кластерами, образуя таким образом участки многоточечного связывания [60,81,153].

Молекулы межклеточной адгезии включают [89,193,268]:

- Интегрины - гетеродимерные молекулы, функционирующие как клеточно-субстратные, так и межклеточные адгезивные рецепторы;
- Адгезивные рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов, которые участвуют в межклеточной адгезии и особенно важны в эмбриогенезе, заживлении ран и иммунном ответе;
- Селектины - адгезивные молекулы, лектинподобный домен которых обеспечивает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам;
- Кадгерины - кальцийзависимые гомофильные межклеточные адгезивные белки;
- Хоминговые рецепторы - молекулы, обеспечивающие попадание лимфоцитов в специфическую лимфоидную ткань (обеспечивают т.н. хоминг-эффект).
- Адгезия клеток к молекулам внеклеточного матрикса опосредуется специфическими рецепторами, представленными на поверхности клеток. Основными медиаторами адгезии по типу клетка-внеклеточный матрикс являются интегрины. Разнообразие интегринов наделяет клетки различной способностью к распознаванию адгезивных субстратов. Интегриновые рецепторы для связывания со своими лигандами нуждаются в двухвалентных катионах - Ca^{2+} и Mg^{2+} .

Иммуноглобулиноподобные молекулы клеточной адгезии связывают клетки вместе посредством гетерофильного механизма: экспрессируются на поверхности активированных эндотелиальных клеток, где они связываются с интегринами на поверхности белых кровяных клеток и, таким образом, помогают захватывать белые кровяные клетки в места воспаления [74,89,350]. Адгезия клеток одного типа к клеткам другого типа может изменяться в результате увеличения числа молекул адгезии на клеточной поверхности, либо при изменении их аффинности и/или авидности [135,193].

Существует два механизма увеличения числа молекул адгезии на поверхности клеток: у многих клеток большие запасы этих молекул хранятся во внутриклеточных везикулах, которые способны через несколько минут после активации устремляться к поверхности цитоплазматической мембраны; другой механизм состоит в синтезе молекул *de novo* и переносе их на поверхность (эти процессы занимают, как правило, несколько часов). Число молекул межклеточной адгезии ошеломляющее велико. Тем не менее всех их можно распределить по четырем семействам структурно родственных молекул [81,108].

Молекулы межклеточной адгезии экспрессируются на поверхности активированных эндотелиальных клеток, где они связываются с интегринами на поверхности лейкоцитов и, таким образом, помогают захватывать их в места воспаления. Эти молекулы обуславливают как распознавание антигенов, так и межклеточные взаимодействия [268].

T - лимфоциты также взаимодействуют между собой, независимо от взаимодействия с антителами, под действием LFA молекул. LFA связываются с контрецепторами, такими, как ICAM. ICAM-1 - (intercellular adhesion molecule-1) - молекула межклеточной адгезии 1 типа, молекула эндотелиальных клеток [108,113,193]. Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. Это гликопротеин, молекулярная масса которого 85 - 110 кДа. ICAM-1 широко распространена во многих

тканях и суперпродуцируется при воспалении. Для выраженной экспрессии ICAM-1 необходима активация клеток цитокинами - интерлейкином 1 бета (IL-1 бета), гамма-интерфероном (IFN-гамма) или фактором некроза опухоли (TNF-альфа). Таким образом, синтез ICAM-1 является индуцируемым, максимальная экспрессия достигается через 6-12 ч активации клеток и долго остается на высоком уровне (до 48 ч). ICAM служит важным медиатором процесса воспаления, позволяя лимфоцитам «узнавать» соответствующие участки поверхности эндотелиальных клеток. Кроме того, он играет роль в связывании гемопоэтических клеток - предшественников (более 20-30% эритроцитных и около 50% предшественников гранулоцитов производят ICAM1) [193,268,300].

ICAM-2 - (intercellular adhesion molecule-2) - молекула межклеточной адгезии 2 типа, молекула эндотелиальных клеток. Принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов.

ICAM-2 экспрессируется на эндотелии, моноцитах и субпопуляциях лимфоцитов. Основной функцией ICAM-1 и ICAM-2 является обеспечение адгезии нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к активированному сосудистому эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления. ICAM-2 участвует также в контактных взаимодействиях клеток в иммунных реакциях: Т-лимфоцита с моноцитом, цитотоксического Т-лимфоцита с клеткой-мишенью[153,193].

ICAM-3 принадлежит семейству иммуноглобулинов и представляет собой высокогликозилированный протеин с молекулярной массой 124 кДа. Этот интегральный мембранный белок, обладает высокой гомологией по отношению к ICAM-1 и -2 во внеклеточном регионе. В отличие от ICAM-1 и -2, ICAM-3 отсутствует на эндотелии. ICAM-3 экспрессируется на покоящихся лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах, являясь основным лигандом для LFA-1 на этих клетках. Известно, что первичная адгезия покоящихся Т-лимфоцитов происходит именно при участии ICAM-3.

Кроме того, ICAM-3 гораздо лучше экспрессируется на моноцитах и покоящихся лимфоцитах, чем другие лиганды LFA-1. Совокупность этих фактов означает, что ICAM-3 играет важную роль в инициации иммунного ответа и вовлечена в регуляцию LFA-1/ICAM-1-зависимого межклеточного взаимодействия лейкоцитов [113,153].

VCAM-1 - vascularcellularadhesionmolecule-1 - молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа, молекула эндотелиальных клеток. VCAM-1, представляет собой трансмембранный гликопротеин, член суперсемейства иммуноглобулинов. Этот белок экспрессируется в сосудистом эндотелии при рядевоспалительных процессах является одним из средств мобилизации (recruitment) лейкоцитов из крови в ткань. VCAM-1 содержит семь Ig-подобных доменов, экспрессируется на эндотелии, макрофагах, стромальных клетках костного мозга и некоторых других типах клеток [86,153]. Экспрессия VCAM-1 требует активации клеток цитокинами, достигает максимума через 6-12 ч и длительно держится на высоком уровне. Лигандами для VCAM-1 являются интегрины альфа 4 бета 1 и, возможно, интегрины альфа 4 бета 7, экспрессируемые на лимфоцитах, моноцитах и некоторых других типах клеток. VCAM-1 определяет адгезию лимфоцитов, моноцитов и эозинофилов (но не нейтрофилов) к активированному эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления. Эндотелиальный VCAM-1, подобно ICAM-1, связываясь с интегрином альфа 4 бета 1 на поверхности циркулирующих опухолевых клеток, обеспечивает их прочную адгезию к эндотелиальной выстилке сосуда, способствуя последующей инвазии [89,113].

PECAM-1,CD31 или EndoCAM, - молекула клеточной адгезии, семейства иммуноглобулинов. Это трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой около 130 kDa (в зависимости от степени гликозилирования). PECAM-1, в основном, экспрессируется сосудистыми

клетками и считается важным иммуногистохимическим маркером состояния ангиогенеза кровеносных сосудов. РЕСАМ-1 также выявляется на тромбоцитах, моноцитах, нейтрофилах и CD8+ Т-клетках. Стволовые клетки костного мозга и трансформированные клеточные линии миелоидных клеток и мегакариоцитов также экспрессируют РЕСАМ-1. Подтверждено участие РЕСАМ-1 в воспалительных процессах и взаимодействии лейкоцитов с эндотелиальными клетками [193,268]. Процесс миграции лейкоцитов в область воспаления, т.е. проникновения лейкоцитов через межклеточные переходы эндотелиальных клеток сосудов – также осуществляется под воздействием РЕСАМ-1. Молекулы РЕСАМ-1 могут взаимодействовать как между собой (гомофильное связывание) так и с другими молекулами (гетерофильное связывание). РЕСАМ-1 является ранним и чувствительным маркером опухоль-ассоциированного ангиогенеза, а также вовлечена в процессы ангиогенеза как при эмбриональном развитии, так и при формировании метастазов [42,153,317].

Селектины- семейство углеводосвязывающих белков клеточной поверхности, функционирующих в различных временных межклеточных адгезионных взаимодействиях в кровяном русле [39,193]. Селектины (или LEC-CAM)-это рецепторные молекулы, представляющие собой высоко асимметричные сложные белки необычного мозаичного строения. L-селектин, гликопротеин клеточной мембранны лимфоцитов, опосредует адгезию лимфоцитов на клетках эндотелия. Е- селектин и Р- селектин обнаружаются, в основном, в эндотелиальных клетках, причем лишь тогда, когда они активно привлекают лейкоциты. L-селектины играют важную роль в направлении миграции лимфоцитов (*lymphocyte homing*) - движение субклонов лимфоцитов к лимфоузлам, где они узнают специфические лиганды в High-walled endothelial клетках (HWE), покрывающих сосуды лимфоузлов [135,153]. Члены этого семейства: - MEL (murine erythroleukemia); Селектин LЛимфоцитарный хоуминг receptor (LHR или p90 MEL или

MEL-14); Селектин Е (ELAM-1) (Лимфоцитарный хоуминг рецептор); Селектин Р (GMP 140) экспрессируются в нейтрофилах и большинстве лимфоцитов и узнают специфические полисахаридные лиганды в эндотелиальных и др. клеточных поверхностях. Е-Селектин(ELAM-1, LECAM-2) экспрессируется на эндотелии. Экспрессия Е-селектина, подобно ICAM-1 или VCAM-1, является индуцируемой, т.е. требует активации эндотелия цитокинами IL-1бета или TNF-альфа, однако максимальная экспрессия достигается быстрее - через 4-6 ч и менее пролонгирована (резко снижается после достижения пика) [153,193,268]. Е-Селектин обеспечивает адгезию лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов и субпопуляции Т-клеток) к активированному сосудистому эндотелию в начальных фазах воспаления. Е-селектин, в отличие от L-селектина, обнаруживается, в основном, в эндотелиальных клетках венул, причем лишь тогда, когда он и Р-селектин активно привлекают лейкоциты. ELAM-1 экспрессируется в эндотелии через 2-8 часов после стимуляции IL-1 или другими воспалительными цитокинами. Е-селектин протеолитически выщепляется с поверхности нейтрофилов.Р- и Е-селектины появляются на поверхности клеток эндотелия венул под влиянием таких цитокинов, как интерлейкин-1 и фактор некроза опухолей. С этими молекулами связываются оказавшиеся рядом лейкоциты, поскольку их углеводный покров содержит комплементарные структуры [86,108,268]. Присоединившись к стенке венулы, лейкоцит может покинуть кровеносное русло, проникнув между смежными эндотелиальными клетками. Р- и Е-селектины присутствуют на эндотелиальных клетках в разное время и "вербуют" лейкоциты разных типов. В эндотелиальных клетках имеется внутренний запас Р-селектина, который они могут мобилизовать, т.е. вывести на свою поверхность в течение буквально нескольких минут после начала инфицирования. Таким образом, Р-селектин способен привлекать лейкоциты к очагу инфекции на самых ранних стадиях иммунной защиты. Напротив, Е-

селектин синтезируется в эндотелиальных клетках лишь тогда, когда в нем возникает необходимость, так что на его появление требуется значительно больше времени. Наиболее важную роль этот селектин, по - видимому, играет примерно через четыре часа после начала инфекции; затем его активность постепенно сходит на нет [153,193,268].

P-селектин (P-selectin; GMP-140 - granulemembraneprotein-140) - адгезивная молекула, способствующая взаимодействию активированных эндотелиальных клеток или пластин с лейкоцитами. P-селектин локализуется в альфа-гранулах и тельцах Weibel-Palade васкулярных эндотелиальных клеток [193,268]. При воздействии стимулирующих факторов (LDL - lowdensitylipoprotein; окислительные радикалы, тромбин, цитокины) P-селектин мгновенно устремляется к поверхности клетки. Повышенная экспрессия P-селектина отмечается в атеросклеротических бляшках и это позволяет предполагать роль P-селектина в развитии атеросклероза и коронарных заболеваний сердца. P-селектин (ранее обозначавшийся GMP-140 и PADGEM) также обнаруживается, в основном, в эндотелиальных клетках венул, причем лишь тогда, когда он и E-селектин активно привлекают лейкоциты. Это молекула селектин-лектинового семейства, 140 кд белок, найденный в тромбоцитах и клетках эндотелия (в Weibel-Palade тельцах) [153]. Он быстро мобилизуется под действием тромбина. Тромбин индуцирует экспрессию GMP140 на поверхности нейтрофилов и моноцитов. Этот белок обеспечивает адгезию нейтрофилов и адгезию моноцитов. Он играет роль во взаимодействии лейкоцитов с эндотелиальными клетками [135,193]. P-Селектин экспрессируется на эндотелии и тромбоцитах. Экспрессия, как и E-селектина, индуцируемая и нуждается в активации клеток. Поскольку P-селектин сохраняется в тельцах Палладе эндотелиоцитов, а также в альфа-гранулах и плотных тельцах тромбоцитов, то активация этих клеток тромбином, гистамином или кислородными радикалами вызывает быструю (через несколько минут),

кратковременную экспрессию Р-селектина на клеточной поверхности. Однако активация клеток с помощью TNF-альфа может индуцировать новый синтез Р-селектина с его экспрессией на поверхности клеток, подобно тому, как это происходит с Е-селектином [108,113,268].

Р-селектин обеспечивает быструю адгезию нейтрофилов и моноцитов к активированному сосудистому эндотелию на ранней фазе воспаления, а также лейкоцитов к активированным тромбоцитам. Благодаря Р-селектину циркулирующие опухолевые клетки, несущие углеводные лиганды к нему, могут осуществлять контакты с эндотелиальной выстилкой сосуда, а также с активированными тромбоцитами в начальной стадии их агрегации (последнее является важным звеном в инвазии сосудистой стенки) [193].

Молекулы адгезии, находясь в активном состоянии на поверхности эндотелиальных клеток, взаимодействуют с лейкоцитами, тромбоцитами и обуславливают изменения кровотока. Экспрессия молекул-адгезии на поверхности эндотелия имембронах клеток крови обеспечивает эндотелий - лейкоцитарное взаимодействие, включая: кружение лейкоцитов на апикальной поверхности эндотелиоцитов; активацию эндотелий - лейкоцитарного взаимодействия; начальную адгезию; трансэндотелиальную миграцию (лейкоциты проникают между поврежденными клетками эндотелия); и субэндотелиальную миграцию лейкоцитов. Следствием этого является “фенестрирование” стенки капилляра, выход жидкой части крови в перикапиллярное пространство вследствие повышенной проницаемости сосудистой стенки и формирование периваскулярного отека [135,193,268]. Таким образом развивается синдром капиллярной утечки - leak- syndrom. Одновременно через фенестры в эндотелии кроме жидкой части крови проникают в интерстициальное пространство форменные элементы и белок, формируя периваскулярную инфильтрацию. Снижение ОЦК и повышение вязкости крови способствуют внутрисосудистому тромбированию, нарушая микроциркуляцию [108,113,268].

Поэтому при критическом состоянии всегда развивается циркуляторная и гистотоксическая гипоксия. Уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию, эндотелий-лейкоцитарное взаимодействие и тормозит трансэндотелиальную миграцию стимуляция синтеза оксида азота в эндотелиальных клетках. Ацидоз, сопровождающий гипоксию, ведет к активации протеиназ, которые расщепляют эндотелиальную NO-синтазу, снижая образование NO под влиянием супероксидного радикала и оксигемоглобина. NO, окисляясь, легко превращается в пероксинитрит (-ONOO-), который обладает мощным повреждающим действием на эндотелий.

1.8 Роль гипоксии в формировании эндотелиальной дисфункции.

Под влиянием гипоксии в эндотелии синтезируется и экскретируется фактор Виллебранда из телец Вейбла-Паладе, что усиливает адгезию клеток крови на поверхности эндотелия и активацию тромбогенного потенциала клеток [38,39,43,82,153].

Ишемия-гипоксия “запускает” каскадно-тригерные патохимические реакции вторичного повреждения и реализует цитотоксические эффекты, включая нарушение ионного транспорта клеток и энергодефицит. При отсутствии гипоксии основной энергетический субстрат - глюкоза метаболизируется в цитозоле клетки до пирувата, поступающего в митохондрии [68,77,168]. Здесь он окисляется в цикле Кребса до углекислого газа и воды. При этом из 1 молекулы глюкозы образуется 38 молекул АТФ. В условиях гипоксии цикл Кребса ингибиран. Митохондрии не производят АТФ, пируват метаболизируется до лактата. Этот анаэробный гликолиз энергетически неэффективен, так как только 2 молекулы АТФ образуются из одной молекулы глюкозы. Этот лактатзависимый внутриклеточный ацидоз повышает осмолярность цитозоля, в клетку устремляется вода, клетки набухают. Энергодефицит быстро приводит к повреждению трансмембранных транспортеров ионов. Вначале

развивается недостаточность K/Na насоса, возникает трансминерализация, калий пассивно выходит из клетки, натрий по градиенту концентрации проникает в нее [68,146]. Затем энергозависимо повреждается функция кальциевой помпы. Накопление кальция приводит к активации калий-зависимых фосфолипаз (известно, что кальций является универсальным катализатором повреждения), нарушается и деятельность хлорных каналов, наступает повреждение и деполяризация мембран. Высвобождается токсичный глутамат. Альтерация мембран способствует выходу протеаз из клеточных органелл – начинается аутолиз [146,168].

В условиях гипоксии и энергодефицита нарушается оксидазная утилизация кислорода, возникают синглетные формы кислорода – свободные радикалы (перекись водорода и супероксидный анион) и процесс становится лавинообразным [82,131,168].

Патологическая роль свободных радикалов при гипоксии клетки заключается в том, что наиболее активно они взаимодействуют с молекулами, формирующими внутриклеточные мембранны. После периода кислородного «голодания» в ранее ишемизированных участках кровоток неизбежно восстанавливается, сопровождается синдромом «роскошного» кровотока, обуславливает многократное повышение активации свободнорадикальных процессов. Арахидоновая кислота трансформируется в тромбоксаны и лейкотриены, которые сами обладают повреждающим эффектом [26,27,28].

Главной мишенью реперfusionного повреждения является капиллярный эндотелий. Антикоагуляционная поверхность эндотелия трансформируется в прокоагулянтную. Эндотелиальные клетки набухают. Лейкоциты, эритроциты и тромбоциты вследствие адгезии «закупоривают» капилляры, усугубляя капиллярную проходимость. Это осуществляется продуктами биологической трансформации арахидоновой кислоты и снижением синтеза простациклина, что индуцирует агрегацию элементов

крови. Угнетается фибринолитическая активность крови. Расширяется зона ишемии, образуются новые зоны пенумбры и пенлюциды. Создаются условия для реализации вазогенного отека ткани и нарушения нормального синтеза белка в клетке [30,33,42,95].

1.9 Методы «ранней» диагностики почечного повреждения.

Биомаркеры ОППП.

Несмотря на уточнение механизмов, условий и факторов развития ОППП, диагностика, в том числе раннего развития ОППП представляется недостаточно разработанной. В то же время предложенные шкалы оценки тяжести, как правило, опираются на общеизвестные критерии. Так, общепринятое диагностическое использование креатина сегодня подвергнуто критике, вплоть до «слепого» креатина, т.к. отсутствует взаимосвязь между концентрацией креатина и степенью нарушения функций почек [94,99,100, 105,106].

Кроме того, установлено, что уже через 30 минут после реперфузии развивается апоптоз почечных клеток, а уровень повышения креатина задерживается на 24-48 часов [96,117,120,121,174].

Тем не менее, шкала RIFLE [60,63,67] для ОППП имеет преимущества, т.к. позволяет предполагать риск развития ОППП [169,179]. Однако шкала AKIN определяет стадию почечного повреждения на основании показателей креатина и уровня мочеотделения. Некоторые считают показатель креатина [124,152] маркером канальцевой фильтрации, т.к. повышение уровня креатина в 4 раза повышает риск смерти в 6,5 раза и в 3,5 раза удлиняет время госпитализации [32, 36, 37, 82], что повышает затраты на лечение вплоть до 8000 у.е. и выше.

Целесообразно при этом ориентироваться не на абсолютные показатели, а на степень изменения содержания креатина и мочевины [62,89]

у конкретного больного для решения вопроса о заместительной, но не профилактики интенсивной терапии.

В связи с этим, опираясь на современную парадигму ОПП целесообразно для диагностики ОПП включать патогномоничные для этого вида почечного повреждения показатели.

Классификация биомаркеров ОПП. (Смирнов А.В., 2016).

I. Топическая классификация

Клубочек: альбумин, цистатин С, сыворотки, α -1-макроглобулин, β -2-макроглобулин.

Проксимальный каналец: NGAL; КИМ-1, L-FAABR, цистатин мочи, ИЛ-18.

Дистальный каналец: GST, NGAL

Собирательная трубка: калибиндин D28

Петля Генли: NHE-3

II. Патофизиологическая классификация

Биомаркеры

- функции почек: креатинин, цистатин С сыворотки;
- оксидативного стресса: 8 (A2a) - изопростан;
- структурного клеточного повреждения: подоцитов, тубулоинтерстиция, экзосомальной транскрипции – АТФ-3;
- иммунного ответа: Ig, хемоины, комплемент;
- фиброза: T6E β 16 CTGF, Big H3, Collagen type IV;
- апоптоза: аннексин 5.

III. Клиническая классификация маркеров:

- в качестве фактора риска развития ОПП;
- скрининг ОПП;
- диагностический маркер патогенеза;
- биомаркер стратификации тяжести;
- маркер предиктивной значимости;
- маркер ответа на лечения

IV. Рабочая классификация:

- Белки экспрессии NGAL, L-FABP, KIM-1, ИЛ-18.
- Функциональные маркеры: цистатин сыворотки.
- Низкомолекулярные белки мочи: цистатин С, α-1- микроглобулины, β-2-макроглобулины.
- Внутриклеточные энзимы: NAG, L-GST, p-GST, ГГТП, ИДР

Маркеры: факторы воспаления (C3a-C5a), показатели эндотелиального повреждения ишемией-реперфузией, оксид азота, нефротоксины оксидативного стресса, введение аллогенной крови, внутрисосудистый гемолиз [18,38,53,59,116]. Это важно для профилактики и своевременного ее начала, так как вместо констатации почечного повреждения становится возможным предупреждение влияние внутриоперационных нефротоксинов [94,96].

К новым направлениям исследования почек следует отнести исследование белков, ингибирующих апоптоз, содержание ИЛ-18, молекулы клеточного повреждения - 1, NGAL и цитостатин С1 внутрисосудистого гемолиза.

Классификация современных биомаркеров ОПП представлена в соответствии с тоническим повреждением, патофизиологическими факторами, включая клиническую и рабочую классификации биомаркеров ОПП [45,92,129,142].

В тоже время следует иметь ввиду и возможность оценки почечного кровотока – допплерометрические показатели почечной гемодинамики [56, 58].

В будущем, возможно, определятся и тесты – прогнозы на основании полиморфизма генов: гена WT-1, определяющего дифференцировку почечных структур, активность эпидермального рецептора и рецептора инсулиноподобного фактора роста [38], Fas-рецептора СД95 (APO-1), ответственного за апоптоз [18,203,297].

NGLA – «ренальный тропонин» – липокалин-ассоциированная хелатиназа нейтрофилов – компонент острой фазы воспаления. Является маркером канальцевого повреждения, появляется в моче и плазме значительно ранее (на 24-48 часов), чем рост креатина. Источник NGLA – активированные нейтрофилы, изменяющие в связи с этим жизнеспособность клеток [68,94, 159,167,173].

Цистатин С – это низкомолекулярный белок, свободно фильтруется клубочками, не секretируется канальцами – является маркером гломерулярной фильтрации [162,294]. Этот маркер клубковой фильтрации более информативен, чем креатин уже на ранних стадиях ОПП [32].

ИЛ-18 – отражает риск ОПП и смерти. В течение 6 часов после операции уровень повышается вследствие повышенной выработки в ишемически поврежденных канальцах. Чувствительность теста 83%, специфичность для ОПП – 90% [116,137].

ИЛ-6 – это маркер локального воспалительного ответа [97,109,153,186], уровень его повышается в соответствии с тяжестью ОПП и определяется на 12-24 часа раньше, чем повышение креатина [116, 120, 137, 167].

KIM-1 – при остром почечном повреждении активно накапливается в ткани почек – в апикальной мемbrane поврежденных проксимальных канальцев, превращая эпителиальные клетки в фагоциты, способные поглощать погибшие клетки. Таким образом обеспечивается процесс удаления поврежденных клеток, что восстанавливает функцию канальцев. Однако высокая концентрация KIM-1, как правило, отражает неблагоприятный исход.

Оценка CD95 (Fas-APO1) лимфоцитов – маркера апоптоза [13,48] важна с позиции восстановления функции почек, как отражение ответа на повреждение, в том числе при реперфузии. Главная функция апоптоза определяется механизмами адаптации, повреждения и контроля за количеством клеток и их функциями [85, 149].

Большинство почечных клеток остаются при ОПП жизнеспособными благодаря усилинию пролиферации и возможности инициировать или активировать биосинтез белков и липидов.

Особое значение в активации эндотелиоцитов имеет провоспалительный цитокин ИЛ-6 [97,99]. Его критическая роль в развитии ОПП [27,31,33,51,137,186] связана со стимуляцией эндотелия сосудов микроциркуляции и эпителия канальцев цитокинами, что сопровождается проницаемостью капилляров, экстравазацией лейкоцитов паренхимы почек, инфильтрацией интерстиции нейтрофилами, лимфоцитами, макрофагами [55, 137,167].

1.10 Эндогенная интоксикация – составляющий фактор формирования ОПП.

Важной составляющей ОПП является эндогенная интоксикация – типовой патологический процесс, неспецифический по большинству клинико-bioхимических и иммунологических проявлений. Этот синдром – отражение последствий нарушения макроциркуляции, микрогемолимфоциркуляции, газообмена, кислородного бюджета и иммунитета. Для ОПП характерно развитие синдрома гиперметаболизма, требующего удовлетворения потребности тканей в субстратных обеспечение механизмов сохранения энергии, предотвращения распада белков, снижения утилизации жирных кислот, увеличения глюконеогенеза, что предупреждает интенсивность повреждения проницаемости эндотелия микроциркуляции.

Эндогенная интоксикация – мультидисциплинарная проблема современной медицинской науки [9,10,12,18,29,44,52,54], а также одна из ключевых проблем медицины критических состояний в хирургии. При этом важным становится не только устранение эндотоксикоза, но и предупреждение необратимых изменений в органах, обеспечивающих

детоксиацию: печень, почки, легкие, желудочно-кишечный тракт, селезенка, поджелудочная железа [44, 49, 74, 73].

Понятие эндогенной интоксикации принципиально важно для проведения адекватной детоксикационной интенсивной терапии. При этом следует считать, что исследование одного конкретного эндотоксина и принятие его за попадание к тому или иному методу детоксикации – это чрезмерное упрощение процесса. Эндотоксикоз – это результат синергизма всего спектра изменений концентрации как естественных продуктов метаболизма, так и образовавшихся продуктов нарушенного обмена вследствие, в том числе, несостоятельности устранения их с помощью естественных органов детоксикации. При этом под эндотоксином понимают аутоагрессивное вещество, синтез и метаболизм которого определяет геном, а токсические свойства реализуются на биологической мишени органа – почки, в частности.

Типичным для развития ОППП является нарушение удаления конечных продуктов метаболизма – размер молекул 10 нм, молекулярная масса – 500 Да. Основным путем их элиминации является почечная фильтрация и экстракция.

Наряду с этим для послеоперационного ОППП период важен и резорбционный компонент эндогенной интоксикации вследствие накапливания веществ массой более 500 Да и размером 200 нм, как следствие, всасывание продуктов разрушенных операцией тканей и клеток. Инфекционный компонент эндогенной интоксикации обусловлен молекулами 200 нм до 500 Да, а также высокомолекулярными соединениями синдрома системного воспалительного ответа на хирургическую агрессию, в том числе LPS (1000 кПа), сопровождающуюся массивной аллогемотрансфузией, приравненной к острой фазе инфекционного процесса, с репрограммированием клеток и иммунным реагированием [1,54,55,74,91, 103].

Условно можно выделить 5 классов эндотоксинов: вещества нормального метаболизма, определяющиеся в нефизиологических концентрациях – конечные продукты белкового обмена (мочевина, креатинин, глюкоза, лактат, билирубин); продукты нарушенного метаболизма – альдегиды, кетоны; естественные ферменты; иммунологически чужеродные вещества: глико- и липопротеиды; медиаторы воспаления, включая цитокины, антитела, иммунные комплексы. При этом выделительная система почек является одной из важнейших составляющих системы детоксикации.

Перечень веществ нефротоксического повреждения – патогномоничных для ОППП - составляет сотни наименований: свободный гемоглобин 16000-30000 Да, про- и антивоспалительные цитокины 17000-45000 Да, продукты консервации крови 66000 Да, миоглобин 17000 Да, лактат и продукты его распада 171000 Да, β -2-макроглобулин 11800 Да, молекулы клеточной адгезии 55000 Да, гаптоглобулин 140000-320000 Да, пируват 64000 Да.

Таким образом, эндогенная интоксикация при ОППП, как отражение нарушенного метаболизма в результате как образования, так и накапливания, а также выведения и устранения как низкомолекулярных, так и высокомолекулярных нефротоксинов, требует незамедлительного интенсивного лечения, так как даже незначительные изменения функции почек являются жизнеопасными проявлениями послеоперационного периода [7,17,160,161,167,168].

1.11 Методы активной детоксикации.

Основы представлений об эндогенной интоксикации определили сущность детоксикаций: последняя стадия представлена как система научных теоретических и клинических прикладных проблем, направленных не только на реализацию – устранение эндотоксикоза путем выбора

патогномотического метода экстренной терапии, но и обеспечение профилактики органных нарушений, в частности, острого послеоперационного почечного повреждения.

Несмотря на то, что в последнее время изменились представления об остром почечном повреждении [17,33,69,97] с учетом патогенетических особенностей, в том числе, послеоперационного почечного повреждения [104,120,137,146,174], конкретные патогенетические механизмы и современная, а главное своевременная диагностика для выбора показаний и планирования профилактической интенсивной терапии недостаточна. В связи с этим и сегодня общепринятой технологией ОППП является заместительная почечная операция, включающая общепринятые для других видов острого почечного повреждения показания, начало проведения, частоты и длительности заместительной терапии [1,65,67,75,108,165,187].

Понятие «заместительная» почечная терапия включает активные методы и фармакологические стратегии. Последние предполагают использование диуретиков, натрийуретиков, препаратов, улучшающих почечный кровоток и модуляторов воспалительного ответа.

Так, петлевые диуретики (фurosемид) уменьшают повреждение тубулярного аппарата, но не влияют на исход у больных с послеоперационным почечным повреждением [187, 264, 265, 354], не улучшают клиренс креатина у кардиохирургических больных.

Манитол – широко используются при операциях в кардиохирургии для заполнения оксигенатора и операциях на аорте [154]. Но для профилактики ОППП не достаточно исследован.

Натрийуретические пептиды ANP и BNP увеличивают скорость клубочковой фильтрации и в последующем диурез, обладают нефропротекторным эффектом при аортокоронарном шунтировании, однако не исключают необходимость в заместительной почечной терапии.

Допамин в невысоких дозировках увеличивает почечный кровоток, диурез и натрийурез, но не уменьшает частоту развития ОПН и исход у хирургических пациентов в связи с аритмией и тахикардией.

Феколдопам – коротко действующий агонист допаминовых рецепторов, вазодилататор, увеличивает скорость почечного кровотока и СКФ после операций на сердце, брюшной полости и магистральных артериях только при длительном предоперационном применении.

Блокаторы кальциевых каналов обладают нефропротективным действием, как и простагландини Е1 и J2, как вазодилататоры и цистатин С оказывают эффект при контрастиндуцированном повреждении почек. Таким же эффектом обладают ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, клонидин, теофиллин, бикарбонат натрия, танхехорегин, зарекомендовавшие себя при контрастиндуцированной нефропатии, не влияли на потребность в заместительной почечной терапии [257].

Использование активных методов в интенсивной терапии острого послеоперационного почечного повреждения обосновано современными теориями детоксикации [87,111,138,142,150,153], предусматривающими устранение “пиковых концентраций” нефротоксинов, формирующих токсический и воспалительный каскад повреждений почек с развитием СПОН. Это обеспечивает иммуномодуляцию благодаря перераспределению токсинов в компартменте ткань/кровь, восстановлению лимфодренажа и воздействию на клетки путем восстановления функций мотоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов.

Известные методы заместительной почечной терапии включают:

- ИНД-ИГД – прерывистый (интермиттирующий) вено/венозный гемодиализ; *Время проведения 3-5 часов, скорость кровотока 250-500 мл/мин. С изолированной ультрафильтрацией (UF), гемофильтрацией online (HF-on), гемодиафильтрацией online (HDF-on).*
- Постоянная заместительная почечная терапия.

Длительность проведения 24 часа и более, скорость 200-300 мл/мин.

- Медленная непрерывная ультрафильтрация (SCUF)
- Постоянный в/в гемодиализ (CVVHD)
- Постоянная в/в гемофильтрация (CVVH)
- Постоянная в/в гемодиафильтрация (CVVHDF)
- Высокообъемная гемофильтрация (HVHF)
- Гибридные методики.

Длительность проведения 6-12 часов, скорость 100-200 мл/мин.

- Продленный низкообъемный ежедневный диализ (SLGED)
- Пролонгированная интермиттирующая ежедневная заместительная ЗПТ (PDJRRT)
- Продленный ежедневный гемодиализ (EDD)
- Простой продленный гемодиализ (ED).

Сущность лечебного эффекта каждого метода имеет отличительные особенности.

Длительность и частота их применения не определены для больных в послеоперационном периоде, но обычная практика – это интермиттирующий гемодиализ ежедневно или через день. Преимущества каждого в зависимости от конвекции, диффузии не установлены.

Согласно данным рекомендаций заместительной почечной терапии в отделениях интенсивной терапии [6,32,34,36,37,153] установлено, что время начала заместительной терапии определяет ее эффекты.

Поэтому в раннем послеоперационном периоде, своевременно, до развития необратимых изменений в почках, заместительная терапия не проводится. Наряду с этим выбор методики, частота и длительность проведения заместительной почечной терапии в соответствии с особенностями развития или формирования ОППП нуждаются в уточнении. Так, метод гемофильтрации достаточно часто рассматривали как альтернативу гемодиализу. Однако, чтобы получить эффект «очищения»

соответственно гемодиализу, необходима большая длительность процедуры, увеличение скорости фильтрации и большой объем замещения. Это в послеоперационном периоде сопровождается многочисленными осложнениями. Гемодиафильтрация также не оправдала надежды детоксикационного эффекта. Кроме того, эти методы не лишены важной проблемы – биосовместимости: острой лейкопении с секвестрированием лейкоцитов в малом круге в зависимости от мембран, активации СЗ-компллемента, и другими. Поэтому при критическом состоянии нередко предпочтение отдается гемодиализу, отличающемуся хорошей гемодинамической стабильностью, минимальным изменением осмогенности плазмы, высокой эффективностью удаления избыточной жидкости, не мешает проведению парентерального питания. Однако, несмотря на то, что техника современного гемодиализа может обеспечить его «переносимость», необходимо учитывать в послеоперационном периоде характер основного заболевания, в том числе, когда операция является лишь методом улучшения качества жизни, не устранив сущность заболевания: атеросклероза, сепсиса, перитонита, панкреонекроза и его осложнений – кровотечения, сердечно-сосудистой недостаточности, эндогенной интоксикации [6,9,10,12,54,86].

Следует также учитывать стоимость заместительной почечной терапии, а также то, что ее проведение не предотвращает развития в последующем хронической почечной недостаточности, что увеличивает число пациентов, требующих заместительной почечной терапии в последующем. Это во много определяет целесообразность изменения тактики интенсивного лечения ОППП – профилактики ее, опираясь на патогенетические особенности этого вида почечного повреждения с учетом современных возможностей детоксикационной терапии.

Таким образом, кроме принципиально важного, общепринятого механизма формирования ОППП – гипоперфузии почек у хирургических больных, не менее агрессивным механизмом повреждающего действия

признаются несколько процессов, включая местное и системное воспаление с развитием эндотелиального повреждения микроциркуляции почек вследствие гипоксии и ишемии-реперфузии [50, 65, 76, 99, 104, 131, 134, 154, 187].

Можно думать, что современная парадигма ОППП, отражающая современные, достоверные результаты исследования этого феномена, должна ответить на актуальные вопросы острого послеоперационного почечного повреждения, включая:

- «Когда больной погибает «от», а не «с» ОППП?»
- «Почему при ОППП не эффективна или недостаточна заместительная почечная терапия?»
- «Нужно ли изменять тактику интенсивной терапии при ОППП?»

Принципиально важно, что воспалительный ответ при ОППП не ограничивается почками, а формирует полиорганные нарушения, проявляющиеся сердечно-легочной недостаточностью, как основной причиной летальности, развитием реперфузии микроциркуляции желудочно-кишечного тракта – абдоминальным компартмент-синдромом, неокклюзионной ишемией ЖКТ, кишечной несостоятельностью, отеком-набуханием головного мозга [13,71,72,74,76].

Большинство стратегий интенсивного лечения и профилактики ОППП, основанных на представлении о возможности преодоления ее благодаря воздействию препаратов, влияющих на восстановление почечного кровотока, оказались малоэффективными [112,145,154,187].

При этом, несмотря на существующие рекомендации лечения острого послеоперационного почечного повреждения [154, 215, 245, 246, 247], и предложенные стратегии заместительной почечной терапии, включая комбинированные методы, использование лекарств, улучшающих перфузию почек, не отмечено убедительных результатов лечения [54,136,137,183, 350]. В то же время стандартные рекомендации обращают внимание на

необходимость учета патогномоничных для острого послеоперационного почечного повреждения показателей для начала и условий проведения заместительной почечной терапии [86, 104, 108, 124, 125].

Согласно данным рекомендаций заместительной почечной терапии в отделениях интенсивной терапии сегодня изменены показатели мочевины и креатина для проведения заместительной почечной терапии. Они снижены на 25%, изменены параметры ультрафильтрации и потока диализата в соответствии с весом больных, уровнем гиповолемии, наличием отека легких и состоянием гемодинамики.

Однако главная проблема заместительной почечной терапии, включая гибридные технологии детоксикации («Призма», «MARS», «Прометей», «Аквариус», «Genius») – это летальность 59-80% [32,34,37,54,81,92]. В связи с этим обоснован вопрос Joandis, 2018: «Лечить или не лечить острое почечное повреждение заместительной почечной терапией? Вот в чем вопрос?»

Многие стратегии интенсивного лечения ОППП основаны на представлении о преимуществах увеличения почечного кровотока благодаря методам и лекарствам с соответственным механизмом их влияния, считая конечной целью лечения восстановления экскреторной функции [22,76,183,187]. При этом не учитывается многофакторность повреждающего действия почек при ОППП, что и определяет малую эффективность большинства стратегий [86,90,118, 213,287].

Поэтому принципиально важной для тактики ИТ становится современная парадигма острого послеоперационного почечного повреждения в системе представлений концептуальных установок, разновидности доказательств, являющихся моделью решения проблемы, включая:

1. Острое послеоперационное почечное повреждение – это один из видов острого почечного повреждения – клинического синдрома, имеющего

различную этиологию, патогенез и механизмы почечного повреждения [70,76, 112, 127].

2. Главный этиологический фактор острого послеоперационного почечного повреждения – «хирургический стресс», определяющийся длительностью операции, «пережатия аорты» и искусственного кровообращения, тяжестью кровопотери и возмещения ее донорской плазмой и эритроцитами. Эти факторы общей хирургической агрессии оцениваются сегодня на современном клеточно-молекулярном уровне в микроциркуляторно-реперфузионной митохондриальной дисфункции [78,176,178,181].

Подтверждено, что ОППП развивается после больших по объему и длительных (более 3,5 часов) операций, сопровождающихся кровопотерей III-IV класса тяжести, требующих возмещения донорскими компонентами крови от 2-7 доноров, при длительности «пережатия» аорты более 50 минут, искусственным кровообращением более 60 минут, а также у пациентов с перитонитом, при сепсисе, панкреонекрозе [1,9,14,60]. Это определяет пусковой механизм развития ОПП – ответ на «хирургический», «нейроэндокринный», «системно-воспалительный», «дисидативный стресс», включая также деструкцию ткани поджелудочной железы, под влиянием ферментов (трипсин, фосфолипаза А2, катапепсин Д, лизосомальные ферменты), кишечную непроходимость и перитонит с воспалением париентальной и висцеральной брюшины вследствие LPS-индуцированным синдромом эндогенной интоксикации с инфекционным, резорбтивным и ременционными компонентами [64,72,136].

3. Уточнены наиболее важные, патогномоничные для ОППП механизмы почечного повреждения, включающие не менее 6 взаимосвязанных процессов: микроциркуляторно-реперфузионные повреждения: no reflow, two hit (синдром роскошного кровотока, синдром двойного удара); микроциркуляторно-митохондриальную дисфункцию, оксидативный стресс,

активацию системного воспаления, репрограммирование лимфоцитов, лейкоцитов, моноцитов. При этом ключевое звено этих нарушений формируется по единому образу и управляет одними и теми же комплексами медиаторов, насчитывающих более 50 наименований фермент-комплексов [55,78,136,138].

4. Определен типовой морфологический эквивалент острого послеоперационного почечного повреждения – тубулярный некроз с преимущественным повреждением эпителия проксимальных канальцев – клеток восходящей петли Генле, наиболее чувствительных к факторам операционной травмы. При этом перераспределение почечного кровотока с шунтированием его через юкстамедуллярную зону приводит к ишемии коры почек; расширенные проксимальные и часть дистальных канальцев заполнены отторженным ими же эпителием, зернистыми и гиалиновыми цилиндрами. В интерстиции – отек, воспалительная инфильтрация; на фоне выраженного венозного полнокровия эритроциты в просвете канальцев. Очаговый гемосидероз отражает патогномотичную роль внутрисосудистого гемолиза в развитии почечного повреждения. В целом, гистоморфологические изменения отражают ишемически-реперфузионные нарушения по цепи no flow-no retlov-two nit [41,44,47,51,62].

5. Общепринятая диагностика острого послеоперационного почечного повреждения, учитывая показатели RIFLE и AKIN требует уточнения в связи с тем, что показатели низкомолекулярных соединений – мочевина и креатинин, отражают значительное, более 50% поражения функции почек и не являются маркерами тяжести повреждения, что не позволяет своевременно предпринять профилактику ОППП. Целесообразно использовать маркеры риска развития ОППП, включая ферменты, высвобождаемые из тубулярных клеток: (щелочная фосфотаза, АЛТ, глутатионтрансфераза, глюказамиnidаза); белки с низкой молекулярной массой (цистатин С, β -2 макроглобулин, α -1 макроглобулин, реминол

связывающий белок); белки, продуцируемые при ОПП (цистеин С1, NGLA, KIM-1, ИЛ-18,6); структурные белки почечных канальцев (F-actin, WaHexitofom 3).

Маркеры острого почечного повреждения – их чувствительность 82%, специфичность 90%: NGLA-липокалин ассоциированная желатиназа нейтрофилов (мол. масса 21 кДа) – это белок острой фазы воспаления, не реабсорбируется в канальцах, уровень его повышается в сыворотке в 7-16 раз, в моче в 25-1000 раз; повышается на 48 часов ранее, чем изменения показателей RIFLE. Является предиктором 28-дневной летальности.

Цистатин С – наиболее точный прогностический маркер почечного повреждения (мол.вес 13,4кДа), полностью метаболизируется почками, самый точный эндогенный маркер СКФ. Лучше его определять в моче, т.к. его повышение в 147 раз выше, чем в плазме. Повышение наблюдается намного раньше, чем креатинина. Может быть использован для расчета СКФ. Это очень важный фактор тубулярного некроза: 1,7-4,1 мг/л против 0,02-0,5 мг/мл у больных, не требующих гемодиализа. Нормальное содержание цистатина С в моче 0,6-0,9 мг/мл.

KIM (Kidney Injury Molecul -1) – это трансмембранный белок, масса 90 кДа – ранний маркер ишемического и токсического повреждения почек.

ИЛ-18 – это провоспалительный цитокин, предиктор летальности, маркер ишемического повреждения почек, ген-регулятор воспаления. На 24-48 часов ранее, чем повышение креатинина. Имеет прогностическое значение.

Для почечного повреждения целесообразно использовать и другие почечные тропонины: L-FABP-белок, связывающий жирные L-кислоты (15 кДа), фильтруется в клубочках, реабсорбируется в проксимальных канальцах, т.е. отражает канальцевый некроз; определяет риск летальности. Удобно исследовать в моче: PENA-фракция фильтрованного натрия; Е-кадерин – маркер диабетической нефропатии; GYRG1 – белок внеклеточного

матрикса почки – уже через 1 час после ишемии повышается его содержание; ванин-1- ранний фактор повреждения почки; РСБ – ретинолсвязывающий белок – 21 кДа, ранний маркер тубулоинтерстициального повреждения; NAG – лизосомальный фермент проксимальных канальцев, биомаркер тяжести ОПП.

6. В отличие от других органов почки могут полностью восстановить нормальную структуру и функцию после острого повреждения благодаря продукции факторов пролиферации, ингибирования апоптоза, активации синтеза белков и липидов с полным восстановлением регионарного кровотока под влиянием факторов роста эпидермального HB-EGF, роста гепатоцитов HG-7, инсулиноподобного фактора IGF-1, трансформирующего фактора TGF- β . Установлено также значение гена WT-1, определяющего дифференцировку почечных структур [37,42,52,81].

7. Установлены 3 пути разрешения острого почечного повреждения: 1 путь, обеспечивающий положительный эффект лечения, заключается в том, что большинство клеток канальцев остаются жизнеспособными.

2 путь – сопровождает некроз, потерю целостности мембран клеток, консервативная терапия неэффективна.

3 путь – апоптоз (фрагментация ядер клеток), однако этот процесс сопровождает 3-5% клеток, преимущественно дистальных канальцев, а не проксимальных, повреждение которых характерно для ОПП. При этом апоптоз, все-таки, процесс «защиты» от необратимости, определяющий нарушение функции в течение 6-12 часов до 3-х суток, а уже на 7 сутки – процесс удаления поврежденных клеток с возможностью восстановления функции оставшихся клеток [3,4,7,33,85,90].

Таким образом, становится необходимым изменение тактики интенсивной терапии ОПП: от «заместительной» к «профилактической» на всех этапах хирургического лечения – до, во время, после операции. При этом в основе профилактической детоксикации лежит современное

представление о «пиковой» концентрации высокомолекулярных нефротоксинов [36,43,50,71] и устранение их концентрации [104,113,142], включая субстанции системного воспаления [38,39,90,138,149], продукты оксидативного стресса [179,182,184,185] и эндогенной интоксикации с ретенционным, резорбтивным, инфекционным компонентом. Результат лечебного действия профилактики достигается благодаря перераспределению нефротоксинов в компартменте ткань/кровь, что способствует иммуномодуляции, перепрограммированию клеток иммунного реагирования [153, 287, 345] и сокращению эндогенной интоксикации.

Этим вопросам посвящено представленное исследование.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования.

Исследование проводилось на базе отдела анестезиологии и интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР.

Исследовали течение ОППП у 365 больных. Принцип разделения на группы – модульный, соответственно тактики хирургического лечения и характера основной патологии. При этом в соответствии с современной парадигмой ОППП на основании модульного принципа больные распределены на три группы (**Рисунок 2.1.1**):

I группа - пациенты после ангиохирургических операций.

II группа - больные после кардиохирургических операций.

III группа – пациенты после абдоминальных операций.

В каждой группе выделены подгруппы: **P- ретроспективная, П – проспективная.**

Подгруппа Р – проводилось ретроспективное, когортное, нерандомизированное исследование больных с ОППП в течение 2010-2013 гг, проверяющее гипотезу роли факторов внутриоперационной агрессии на развитие ОППП в зависимости от характера оперативного вмешательства на фоне сопутствующих заболеваний и эффективности общепринятой послеоперационной интенсивной терапии;

Подгруппа П – проводилось проспективное, когортное, нерандомизированное исследование больных с ОППП в течение 2014-2019 гг, проверяющее гипотезу роли программы комплексной профилактики ОППП на всех этапах хирургического лечения: до – во время – после операции.



Рисунок 2.1.1. Распределение больных в зависимости от исследования.

Количество пациентов, в ретроспективной и проспективной подгруппах каждой из групп достоверно не отличались по характеру основного заболевания и соответствующей тактике хирургического лечения, что позволило с целью анализа сравнивать подгруппы в каждой из групп.

На основании установленной, на этапах интенсивного лечения, динамики показателей почечной функции, ранних маркеров ОППП, гемолиза, эндотелиальной функции и провоспалительных цитокинов, с учетом характера основной патологии, тактики хирургического лечения и методов интенсивной терапии, путем статистического анализа с применением коэффициента ассоциации ($Ka > 0,5$) (Таблицы 3.1.4, 4.1.4, 5.1.4) были определены основные условия операционной агрессии у всех исследуемых пациентов (Таблица 2.1.2).

Таблица 2.1.1**Условия операционной агрессии у всех исследуемых пациентов**

№ п/п	Условия формирования ОППП		
1	Длительность операции более 3,5 часов	27	Лейкоцитоз > 14 г/л
2	ATLS II	28	ЛИИ > 10
3	ATLS III – IV	29	Прокальцитонин >2
4	Аутотрансфузия: 2дозы аутоэрмассы, 2 аутодозы плазмы.	30	Пол мужской
5	Аутотрансфузия: CELL SAVER > 1 л.	31	Пол женский
6	Гемотрансфузия > 4 доноров	32	Возраст: старше 60
7	Обезболивание с Регионарной анестезией	33	Возраст: младше 60
8	Обезболивание без Регионарной анестезии	34	Диабет
9	Длительность ИК > 1,5 часов	35	ГБ
10	Длительность пережатия аорты > 50 мин.	36	ССН 2а
11	Реинфузия > 300 мл.	37	ХПН
12	Гемодилюция «Рестриктивная» - 25 мл/кг	38	ИВЛ >4 ч
13	Гемодилюция «Либеральная» - 60 мл/кг	39	ИТ общая
14	АБКС > 20 см.вод.ст.	40	ИТ профил. (ПЛАЗМАФЕРЕЗ)
15	Баллы > 20 АРАНЕ 3 (О. Риск – IV ст., П. Летальность – 41 – 70%)	41	ИЛ-6 > 13,3 пг/мл
16	Мочевина > 10 мкм/л	42	ИЛ-18 >251 пг/мл
17	Креатинин > 0,150 ммоль/л – степень R (RIFLE)	43	NGLA > 100 пг/мл
18	Креатинин > 0,2 ммоль/л – степень I (RIFLE)	44	Цистатин С > 1,3 мкм/мл
19	СКФ < 70 мл/мин – степень R (RIFLE)	45	Лактат > 2 ммоль/л
20	СКФ < 45 мл/мин – степень I (RIFLE)	46	sICAM > 540 пг/мл
21	Диурез < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE)	47	sVCAM > 600 пг/мл
22	Диурез < 420 мл/12 ч – степень I (RIFLE)	48	CD95 > 150 нг/мл
23	Фуросемидовая проба – (отрецательная)	49	NO < 5.6 мкмоль/л
24	Маннитоловая проба – (отрецательная)	50	Fw > 11 мкг/мл
25	ВЕ -4,5	51	Эндотелин > 0,5 мкмоль/л
26	Гемолиз > 0,1 г/л	52	Количество умерших / Летальность

Кроме того, патогенетическое влияние дооперационных факторов риска развития ОППП, обусловленных сопутствующими заболеваниями, нашло отражение в показателях функционального состояния этих больных и обуславливало высокую IV степень операционного риска, согласно шкалам SAPSII, ASA, АРАНЕ III. При этом оценка по шкале APACHE III позволяла

установить предполагаемую летальность, которая составляла не менее 41-70% при IV степени операционного риска.

2.2. Общая характеристика больных

В соответствии с современной парадигмой ОППП, на основании модульного принципа больные распределены на три группы в соответствии с основным хирургическим заболеванием и характером оперативного вмешательства:

I группа (Ангиохирургическая) – 198 больных после ангиохирургических операций, виды операций представлены в таблице 2.2.1.

Таблица 2.2.1

**Виды хирургического лечения пациентов I группы
ангиохирургического профиля.**

№	Виды оперативного лечения	Количество пациентов n 198	
		Подгруппа Р n 96	Подгруппа П n 102
1	Аорто-бедренное шунтирование	44	43
2	Бифуркационное аорто-бедренное протезирование	16	18
3	Резекция аневризмы брюшной аорты, протезирование аорты	11	10
4	Аорто-подключичное, аорто-сонное протезирование	8	10
5	Тромбэктомия из аорты, бифуркационное аорто-бедренное шунтирование	6	9
6	Аорто-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование	11	12

II группа (Кардиохирургическая) – 154 пациента после кардиохирургических операций с ИК, виды хирургических вмешательств представлены в таблице 2.2.2.

Таблица 2.2.2

**Виды хирургического лечения пациентов II группы
кардиохирургического профиля.**

№	Виды оперативного лечения	Количество пациентов n 155	
		Подгруппа Р n 60	Подгруппа П n 95
1	Аортокоронарное шунтирование	10	18
2	Маммарно-аортокоронарное шунтирование	19	25
3	Протезирование митрального клапана	11	19
4	Протезирование аортального клапана	13	17
5	Аортокоронарное шунтирование, протезирование митрального клапана	6	11
6	Протезирование митрального и аортального клапанов	1	5

III группа (Абдоминальная) – 295 больных после абдоминальных операций, включая виды операций, указанных в таблице 2.2.3.

Таблица 2.2.3

**Виды хирургического лечения пациентов III группы
общехирургического профиля.**

№	Виды оперативного лечения	Количество пациентов n 172	
		Подгруппа Р n 70	Подгруппа П n 102
1	Дренирование брюшной полости	31	45
2	Вскрытие и дренирование сальниковой сумки	22	38
3	Вскрытие и дренирование поддиафрагmalьного пространства	17	19

Каждая исследуемая группа включала две подгруппы:
подгруппа Р - ретроспективный (226 больных) анализ профильных пациентов с 2010 по 2014 г;

подгруппа П - проспективное (299 больных) исследование пациентов с 2015 по 2019 г.

Ретроспективный анализ преследовал цель исследовать внутриоперационные факторы, влияющие на развитие ОППП, а проспективное исследование – определить роль комплексной профилактики ОППП на всех этапах хирургического лечения.

Количество пациентов в рестриктивной и проспективной подгруппах по характеру основной патологии и тактике хирургического лечения, соответствующей каждой группе, достоверно не отличались друг от друга, что позволило с целью анализа сравнивать подгруппы в каждой из групп.

При демографическом анализе больных, включенных в исследование (**Таблица 2.2.4**), установлено, что пациенты ангиохирургического профиля составляли 196 (100%) мужчин в возрасте от 48 до 77 лет.

Таблица 2.2.4

Демографический анализ больных

Профиль пациентов	Пол	Количество		Возраст
		%	Человек	
Ангиохирургические	Ж	-	-	
	М	100	198	48 - 77
Кардиохирургические	Ж	9,7	15	38 – 67
	М	90,3	140	46 – 72
Общехирургические	Ж	48,8	84	54 – 68
	М	51,2	88	48 - 71

Кардиохирургического профиля 15 (9,7%) женщин в возрасте от 38 до 67 лет и 140 (90,3%) мужчин – 46 – 72 лет. Пациенты общехирургического

профиля: 84 женщины – 48,8% в возрасте от 54 до 68 лет и 88 (51,2%) мужчин в возрасте 48 до 71 года.

При этом, количество пациентов в подгруппах каждой группы достоверно не отличались по возрасту и полу, что позволило сравнивать подгруппы по демографическим показателям.

В **таблице 2.2.5** представлены данные о наличии сопутствующих заболеваний у больных всех трех групп. Показано, что в подгруппах каждой из групп число сопутствующих заболеваний было достоверно не отличимым, что позволило сравнивать подгруппы по вышеуказанным показателям.

Гипертоническая болезнь достигала 83% у больных сосудистой и кардиохирургической патологией, тогда как в абдоминальной группе частота этого сопутствующего заболевания не превышала 38%. Сахарный диабет наблюдали у 77% больных I и II групп, а при хирургических операциях на органах брюшной полости – более, чем у 63%. ХПН наблюдали у 29% кардио и ангиохирургических больных, и около 14% при общехирургических вмешательствах.. Ожирение III степени имели пациенты в кардио и ангиохирургии – до 33%, и до 44% соответственно, и в абдоминальной группе около 45%. Кардиосклероз отмечался у 66-75% больных I-II групп, а в III группе составил максимально 39%.

Таблица 2.2.5

Частота сопутствующих заболеваний перед операцией у пациентов подгруппы Р и подгруппы П всех групп

Группы пациентов	I группа Ангиохирургия n 198				II группа Кардиохирургия n 155				III группа Общая хирургия n 172			
	Подгр. Р n 96		Подгр. П n 102		Подгр. Р n 60		Подгр. П n 95		Подгр. Р n 70		Подгр. П n 102	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Сахарный диабет	74	77.1	78	76.5	45	75,0	70	73,7	45	64,3	65	63.7
Гипертоническая болезнь	79	82,3	85	83,3	50	83,3	78	82,1	26	37,1	37	36.3
Кардиосклероз	65	67.7	72	70.6	45	75.0	69	72,6	27	38,6	39	38,2
ХПН	25	26.0	30	29.4	15	25,0	25	26,3	9	12.9	15	14,7
Ожирение	31	32,3	34	33,3	19	31,7	31	32,6	30	42.9	45	44.1
Степень опер.риска IV ASA	96	100,0	102	100,0	60	100	95	100	70	100,0	102	100,0
SAPSII, APACHEIII 22 б	96	100,0	102	100,0	60	100	95	100	70	100,0	102	100.0

Кроме того, установлено, что в соответствии с увеличением числа сопутствующих заболеваний, риск развития ОППП увеличивается с 4,0% (ДИ 2,9-5,4%) до 46,3% (ДИ 32,1-62,6%) (**Таблица 2.2.6**).

Таблица 2.2.6

Дооперационные факторы риска развития ОППП, обусловленные сопутствующими заболеваниями		
Число факторов	Факторы	Относительный риск ДИ 95%
Два	Возраст > 60 лет, СН 2а-б	4,0(2,9-5,4)
Три	СН2а-б, возраст, ХПН СКФ <30 мл/мин	8,8(6,6-11,8)
Четыре	Возраст, СН2а-б, ХПН, ГБ2-3 ст	16,1(11,9-21,8)
Пять	Возраст, СН2а-б, ХПН, ГБ2-3 ст, сахарный диабет	46,3(3,2-62,6)

При изучении показателей функции почек у всех больных трех групп ретро и проспективных подгрупп установлено, что общепринятые показатели почечной функции до операции были удовлетворительными. На основании полученных данных исследования показателей почечной функции было определено количество пациентов и степень тяжести ОППП во всех исследуемых группах всех подгруппах (**Таблица 2.2.7**).

Анализ данных, касающихся степени тяжести ОППП по шкале **RIFLE** показал, что удельный вес больных с тяжестью ОППП «R» в ангиохирургической группе Р подгруппе составил 64,6% (ДИ: 56,3-72,3)% , а в подгруппе П – 61,9 % (ДИ:54,4-70,3)%; кардиохирургической группе Р подгруппе составил 83,3 (ДИ: 72,7 – 91,7)% , а в подгруппе П – 82,9 (ДИ:73,7

– 89,2%); абдоминальной группе Р подгруппе составил 67,1%(ДИ:55,6 – 77,8)% , а в подгруппе П – 68,0% (ДИ:58,2 – 76,4)%.

Таблица 2.2.7

**Частота встречаемости, степень тяжести ОППП (RIFLE)
у исследуемых пациентов в подгруппах всех групп.**

Группа / подгруппа	R		I	
	Число больных	%	Число больных	%
I Группа Ангиохирурги я n 138	P n 96	62	64,6 ДИ: 56,3-72,3	34 35,4 ДИ:27,7 - 43,7
	П n 42	26	61,9 ДИ: 54,4-70,3	16 38,1 ДИ: 29,7 - 45,6
II группа Кардиохирург ия n 107	P n 60	50	83,3 ДИ: 72,7-91,7	10 16,7 ДИ: 8,3– 27,3
	П n 47	39	82,9 ДИ:73,7– 89,2	8 17,1 ДИ: 10,8– 26,3
III группа Общая хирургия n 120	P n 70	47	67,1 ДИ:55,6– 77,8	23 32,9 ДИ:22,2 – 44,4
	П n 50	34	68,0 ДИ:58,2– 76,4	16 32,0 ДИ:23,6 – 41,8

На ряду с этим удельный вес больных с тяжестью ОППП «I» в ангиохирургической группе Р подгруппе составил 35,4% (ДИ:27,7 - 43,7)% , в подгруппе П – 38,1% (ДИ: 29,7 - 45,6)%; в кардиохирургической группе, подгруппе Р составил 16,7(ДИ: 8,3– 27,3)% , а в подгруппе П – 17,1(ДИ: 10,8 – 26,3)%; абдоминальной группе Р подгруппе составил 32,9% (ДИ:22,2 – 44,4)%, в подгруппе П – 32,0% (ДИ:23,6 – 41,8)%.

Таким образом, при сравнении доли пациентов с тяжестью ОППП как «R», так и «I» для каждой из групп в Р и П подгруппах, учитывая угловое преобразование Фишера (с учетом поправки Йейтса) ($T=0,22$, $k=280$), не было выявлено статистически значимого межгруппового различия ($p=0,826$).

Патогенетическое влияние основной патологии и сопутствующих заболеваний нашло отражение в показателях функционального состояния

этих больных и обуславливало высокую IV степень операционного риска (**Таблица 2.2.8**).

При этом оценка по шкале APACHE III (**Таблица 2.2.8**) позволяла установить предполагаемую летальность, которая составляла не менее 41-70% при IV степени операционного риска.

Таблица 2.2.8

Показатели	Индекс APACHE III (категория патологии)		
	I группа Ангиохирургия n 198	II группа Кардиохирургия n 155	III группа Общая хирургия n 172
Возраст 56-58	2	2	2
Хроническое заболевание	9	9	9
САД > 39	5	5	0
Пульс > 100	2	2	2
ЧДД > 18	0	0	0
Диурез > 0,5 мл/кг/час	1	0	0
Мочевина > 4,5 ммоль/л	0	0	0
Креатинин > 100 мкм/л	0	0	0
Гематокрит > 45	0	0	2
α-циты > 7,5 т/л	0	0	8
Глюкоза > 7,5 мкм/л	1	1	0
K+ > 4,5 мкм/л	0	0	0
Na+ > 160 мкм/л	1	0	0
Баллы всего	31,7	24,8	26,4
Степень операционного риска	IV	IV	IV
Предполагаемая летальность	41-70%	41-70%	41-70%

В зависимости от вида исследования изучаемые показатели определялись на следующих этапах хирургического лечения:

- **ретроспективный анализ (подгруппа Р)** - до операции, после операции, через 24 часа после операции;

- **проспективное исследование (подгруппа II)** – до операции, после операции до плазмафереза, после плазмафереза, через 24 часа после операции.

2.3. Методы исследования

Исследования выполнялись в сертифицированных лабораториях с соответствующим метрологическим контролем.

Проверка первичной документации, включая копии историй болезни, данных биохимических, клинических, гистоморфологических исследований, соответствовала представленным данным, на основании которых проводилась обработка их с помощью методов математической статистики.

При ретро и проспективном исследовании определялось воздействие изучаемых факторов на показатели почечной функции на этапах хирургического лечения, а также их влияние на летальность. С помощью полученных данных, методом многомерной статистики, изучалась причинно-следственная связь, и устанавливалась роль изучаемого метода профилактики в развитии острого послеоперационного почечного повреждения, благоприятного и неблагоприятного исхода. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости ($p < 0,05$), при этом критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,01. Для проверки статистических гипотез о различиях абсолютных и относительных частот, долей и отношений в двух независимых выборках использовался критерий хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса. Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p = 95\%$.

В таблице 2.3.1. представлены показатели функции почек, позволяющие до операции определить риск развития ОППП с учетом сопутствующих заболеваний: ХПН, гипертоническая болезнь, атеросклероз, сахарный диабет (SAPS, ASA).

Таблица 2.3.1

Шкала SAPS (Original Simplified Acute Physiology Score) Оригинальная упрощенная шкала оценки физиологических расстройств (Le Gall J-R, 1984)

Баллы	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Возраст, годы					<45	46-55	56-65	66-75	>75
Пульс, в мин.	>180	140-179	110-139		70-109		55-60	40-54	<40
Систолическое давление, мм рт.ст.	>190		150-189		80-149		55-79		<55
Температура тела, °C	>41	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	<30
Частота дыхания, в мин.	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
ИВЛ	-	-	-	-	-	-	-	Да	-
Мочевина, ммоль/л	>55,0	36,0-54,9	29,0-35,9	7,5-28,9	3,5-7,4	<3,5			
Гематокрит, %	>60,0		50,0-59,9	46,0-49,9	30,0-45,9		20,0-29,9		<20,0
Лейкоциты, 10⁶/л	>40,0		20,0-39,9	15,0-19,9	3,0-14,9		1,0-2,9		<1,0
Глюкоза, ммоль/л	>44,5	27,8-44,4		14,0-27,7	3,9-13,9		2,8-3,8	1,6-2,7	<1,6
Калий, мэкв/л	>7,0	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9	2,0-2,4	<2,0
Натрий, мэкв/л	>180	161-139	156-160	151-155	130-150		120-129	110-119	<118
HCO₃, мэкв/л		>10,0		30,0-39,9	20,0-29,9	10,0-19,9		5,0-9,9	<5,0
Шкала Глазго, баллы					13-15	10-12	7-9	4-6	3

Острое послеоперационное повреждение почек диагностировали на основании шкалы RIFLE (2007), разработанной American Society of Nefrology, National kidney Fundation, European Society of Intensive Care medicine (**Таблица 2.3.2.**).

Таблица 2.3.2.

Критерии нефропатии RIFLE (R.Bellmo, J. Kellum, C. Ronco, 2007)

Степень поражения	Критерий скорости клубочковой фильтрации (СКФ)	Критерий диуреза
R – риск	Креатинин > 0,150 ммоль/л или снижение СКФ на 25мл/мин	Диурез < 0,5 мл/кг/час x 6 час
I – повреждение (недостаточность)	Креатинин > 0,2 ммоль/л или снижение СКФ на 50 мл/мин	Диурез < 0,5 мл/кг/час x 12 час
F – несостоятельность	Креатинин > 0,3 ммоль/л и снижение СКФ на 75мл/мин или креатинин ≥ 0,4 ммоль/л	Диурез < 0,3 мл/кг/час x 24 час или анурия x 12 час
L – потеря функции	Персистирующая ОПН – полная потеря выделительной почечной функции > 4 нед	
E – терминальная стадия ХПН	Полная потеря выделительной почечной функции > 3 мес	

Для определения функции почек определяли минутный и суточный диурез. За контроль принимали величину суточного диуреза 1350 ± 75 мл, минутного - $0,43 \pm 0,11$ мл/мин.

Определение содержания мочевины в плазме крови и моче определяли по цветовой реакции с диацетилмонооксимом. Нормальное содержание

мочевины: в плазме крови $5,42 \pm 0,61$ ммол/л, мочевина мочи $457,6 \pm 90,5$ ммол/сут.

Скорость клубочковой фильтрации определяли по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study Group Ann Intern Med 1999) и формуле Коクロфта-Голта (Cockcroft-Gault):

$$\text{СКФ} = (\text{ККм} / \text{ККп}) \times \text{диурез за 1 минуту},$$

где ККм - концентрация креатинина в моче, ККп - концентрация креатинина в плазме.

В норме СКФ составляет от 95 ± 20 мл/мин.

Для количественного определения молекулы межклеточной адгезии-1 в образцах сыворотки применяли иммуноферментный метод и использовали набор реагентов : eBioscience (Bender MedSystems). Диапазон измерения: 2,2-100,0 нг/мл, чувствительность: 2,2 нг/мл.

Внутриоперационную кровопотерю определяли гравиметрически, за основу принял метод Либова: интраоперационно определяли разность массы пропитанных кровью и сухих салфеток, тампонов, шариков, простыней, халатов. Полученную величину увеличивали на 50% и суммировали с объемом крови находящейся в вакуум-аспираторе:

Объем кровопотери = В/2 x 15% (при кровопотере меньше 1000 мл)

Объем кровопотери = В/2 x 30% (при кровопотере больше 1000 мл),
где В - вес салфеток, 15% и 30% - величина погрешности на дезинфицирующие растворы.

Салфетка 10X10 см = 30-40 мл (крови);

Салфетки 50X50 см = 70-100 мл (крови);

Салфетка 100X100 см = 300-450 мл (крови);

Погрешность метода составляет 10-12%.

При использовании технологии Cell Saver интраоперационную кровопотерю определяли по объёму крови в вакуум-аспираторе аппарата Cell Saver и суммировали с разностью массы пропитанного кровью и сухого хирургического материала.

Для определения тяжести внутриоперационной кровопотери (**Таблицы 2.3.3. -2.3.4.**) среди существующих классификаций: Американской коллегии хирургов, шокового индекса (Альговера-Бурри 2008), классификация ВОЗ (2001г.). классификаций острой кровопотери по А.И. Воробьеву (2002), мы

Таблица. 2.3.3.

Классификация кровопотери на основании клинической картины пациента (мужчина, 70 кг) (согласно протоколу ATLS)

Показатель	Класс I	Класс II	Класс III	Класс IV
Кровопотеря (мл)	До 750	750–1500	1500–2000	>2000
Кровопотеря (%)	До 15%	15–30%	30–40%	>40%
Пульс (уд./мин)	<100	100–120	120–140	>140
Систолическое АД	Нормальное	Нормальное Н	Низкое	Низкое
Пульсовое давление	Нормальное/ повышенное	Низкое	Низкое	Низкое
ЧДД	14–20	20–30	30–40	>35
Объем мочи (мл/ч)	>30	20–30	5–15	Малы
ЦНС/психическое состояние	Легко возбужден	Слабо возбужден	Возбужден, спутанность сознания	Спутанность сознания, заторможен
Первичная инфузия	Кристаллоиды	Кристаллоиды	Кристаллоиды и кровь	Кристаллоиды и кровь

Таблица. 2.3.4.

**Реакция на первичное восполнение жидкости
(согласно протоколу ATLS)**

Показатель	Быстрая реакция	Временная реакция	Минимальная реакция или ее отсутствие
Жизненно важные показатели	Возвращение к норме	Преходящее улучшение, рецидив снижения АД и повышения ЧСС	Остаются патологическими
Ожидаемая кровопотеря	Минимальная потеря крови (10–20%)	Умеренная и продолжающаяся (20–40%)	Тяжелая степень (>40%)
Потребность в большем количестве кристаллоидных растворов	Низкая до 2000 мл	Низкая или умеренная	Умеренная как переход к гемотрансфузии
Потребность в крови	Низкая	Умеренная или высокая	Срочная
Необходимость оперативного вмешательства	Возможно	Вероятно	Высокая степень вероятности
Раннее присутствие хирурга	Да	Нет	Да

пользовались классификацией определения объёма кровопотери системой балльной оценки клинических данных, а также реакцией на реанимацию согласно протоколу ATLS (Advanced Trauma Life Support).

2.4. Статистический анализ

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере IBM путем использования метода вариационной статистики, сравнения средних по t-критерию, p-Стьюарта, F-критерию Фишера и корреляционного анализа с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel.

Для расчета использовали лицензионный пакет MedStat, весия 4, № MS 000070 – 06.07.2009; MicrosoftOf (x15-74884) for Windows 7 HomeBasic (00346 – OEM – 8992752-5013)

Среднее значение показывает "центральное положение" (центр) переменной и рассматривается совместно с доверительным интервалом. Доверительные интервалы для среднего значения показывают диапазон вокруг значения статистики, в котором находится истинное значение этой статистики:

$$\text{Среднее} = (\Sigma x_i)/n,$$

где n - число наблюдений (объем выборки).

Коэффициент корреляции Пирсона r , или линейная корреляция, измеряет степень линейных связей между переменными. Предполагает, что две рассматриваемые переменные измерены, по крайней мере, в интервальной шкале. Она определяет степень, с которой значения двух переменных "пропорциональны" друг другу. Важно, что значение коэффициента корреляции не зависит от масштаба измерения. Пропорциональность означает просто линейную зависимость. Корреляция высокая, если на графике зависимость "можно представить" прямой линией (с положительным или отрицательным углом наклона). Таким образом, коэффициент корреляции Пирсона (r) представляет собой меру линейной зависимости двух переменных.

Корреляционный анализ применен для количественной оценки взаимосвязи двух наборов данных, представленных в безразмерном виде. Коэффициент корреляции выборки представляет отношение ковариации двух наборов данных к произведению их стандартных отклонений и рассчитывается по следующим формулам.

$$r = \text{cov}(X, Y) / \sigma_x \sigma_y,$$

где $\text{cov}(X, Y) = 1/n \sum (x_i - \mu_x)(y_i - \mu_y)$

Корреляционный анализ дает возможность установить, ассоциированы ли наборы данных по величине, то есть, большие значения из одного набора данных связаны с большими значениями другого набора (положительная корреляция), или, наоборот, малые значения одного набора связаны с большими значениями другого (отрицательная корреляция), или данные двух диапазонов никак не связаны (нулевая корреляция).

Критерий Стьюдента (t-критерий)

Проверяемый t-критерий выражается в отношении разницы выборочных средних к ошибке такой разницы:

$$t = M_1 - M_2 / \sqrt{m_1^2 + m_2^2},$$

где: M_1, M_2 - выборочные средние значения,

m_1, m_2 - стандартные ошибки средних значений сравниваемых выборок.

Доверительный интервал (ДИ) - это допустимое отклонение наблюдаемых значений от истинных. Размер этого допущения определяется исследователем с учетом требований к точности информации. Если увеличивается допустимая ошибка, размер выборки уменьшается, даже если уровень доверительной вероятности останется равным 95%.

Доверительным интервалом параметра θ распределения случайной величины X с уровнем доверия $100p\%$, порождённым выборкой (x_1, \dots, x_n) , называется интервал с границами $l(x_1, \dots, x_n)$ и $u(x_1, \dots, x_n)$, которые являются реализациями случайных величин $L(X_1, \dots, X_n)$ и $U(X_1, \dots, X_n)$, таких, что граничные точки доверительного интервала l и u называются доверительными пределами.

Интерпретация доверительного интервала, основанная на интуиции, будет следующей: если p велико (скажем, 0,95 или 0,99), то доверительный интервал почти наверняка содержит истинное значение θ .

Корреляционной связью (статистической) является сложная взаимосвязь между анализируемыми факторами, на взаимодействие которых влияют неучтенные случайные величины. Поэтому связь между признаками

проявляется лишь в среднем, в массе случаев. При корреляционной связи каждому значению аргумента соответствуют случайно распределенные в некотором интервале значения функции.

Практически для количественной оценки тесноты связи широко используют линейный коэффициент корреляции. Иногда его называют просто коэффициентом корреляции. Если заданы значения переменных X и Y, то он вычисляется по формуле

$$r_{yx} = r_{xy} = \frac{\overline{XY} - \bar{X} \cdot \bar{Y}}{\sigma_x \cdot \sigma_y}.$$

Для проверки статистических гипотез о различиях абсолютных и относительных частот, долей и отношений в двух независимых выборках использовался критерий хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йетса. Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p = 95\%$.

Для определения тесноты связи двух качественных признаков, каждый из которых состоит только из двух групп, применяют коэффициент ассоциации.

Для их вычисления строят таблицу, которая показывает связь между двумя явлениями, каждое из которых должно быть альтернативным, т.е. состоящим из двух качественно отличных друг от друга значений .

Коэффициент ассоциации вычисляют по формуле :

$$K_a = \frac{ad - bc}{ad + bc};$$

Связь считается подтвержденной, если $Ka > 0,5$.

Гистологические исследования секционного материала у умерших проводились на кафедре патанатомии ДонНМУ им. М. Горького (д.мед.н. Василенко И. В.).

Полученные данные подвергали статистической обработке в ДонНМУ им. М. Горького путем использования метода вариационной статистики, сравнения средних по t-критерию, p-Стьюдента, F-критерию Фишера и корреляционного анализа с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel.

ГЛАВА III

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОГНОМОНИЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В АНГИОХИРУРГИЧЕСКОЙ ГРУППЕ

1. Показатели почечной функции у пациентов ангиохирургической группы.

У всех пациентов сосудистой группы были изучены показатели почечной функции, включая показатели шкалы RIFLE, на всех этапах хирургического лечения. Было установлено, что перед операцией показатели, отражающие функцию почек, достоверно не отличались по подгруппам Р и П (**Таблица 3.1.1**).

В подгруппе Р, кроме исходных значений, показатели почечной функции изучались после операции и через 24 часа после операции (**Таблица 3.1.2**).

В подгруппе П показатели почечной функции изучались после операции, после ПФ и через 24 часа после операции (**Таблица 3.1.3**).

Таблица 3.1.1

**Показатели функции почек, ВЕ и внутрисосудистого гемолиза до операции
у пациентов сосудистой группы ретро и проспективной подгрупп.**

Показатели почечной функции	Исследуемые подгруппы n - 138		P
	P n - 96	II n - 42	
Мочевина плазмы > 10 мкм/л	3,60% (ДИ:1,1 -7,4)%	3,50%(ДИ:1,1-7,1)%	p=0,803
Креатинин > 0,150 ммоль/л – степень R (RIFLE)	12,5% (ДИ:6,6 -19,9)%	8,8%(ДИ:4,1– 5,2)%	p=0,576
Креатинин > 0,2 ммоль/л – степень I (RIFLE)	6,50% (ДИ:3,0-11,3)%	7,60%(ДИ:3,9-12,6)%	p=0,897
СКФ < 70 мл/мин – степень R (RIFLE)	0,0% (ДИ:0,0 - 2,0)%	0,0% ДИ (0,0 – 1,9)%	p=0,936
СКФ < 45 мл/мин – степень I (RIFLE)	1,40% (ДИ:0,1-4,1)%	0,70% (ДИ:0,0-2,7)%	p=0,968
Диурез < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE)	0,0% (ДИ:0,0 - 2,0)%	0,0% (ДИ:0,0 - 1,9)%	p=0,952
Диурез < 420 мл/12 ч – степень I (RIFLE)	2,20% (ДИ:0,4-5,3)%	1,40% (ДИ: 0,1-4,0)%	p=0,960
ВЕ - 4,5	0,0% (ДИ:0,0 - 2,0)%	0,0% (ДИ:0,0 - 1,9)%	p=0,712
Гемолиз > 0,1 г/л	2,1% (ДИ:0,2 - 5,9)%	0,0% (ДИ:0,0 - 1,9)%	p=0,960

Примечание: p - уровень значимости статистических различий при сравнении доли для двух групп с применением углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса).

Таблица 3.1.2

Показатели функции почек, ВЕ и внутрисосудистого гемолиза у пациентов ретроспективной подгруппы на этапах хирургического лечения.

Контроль	Период исследования			
	До операции	После операции	После ИТ (24 часа)	P
	1	2	3	4
Креатинин > 0,150 ммоль/л – степень R (RIFLE)	12,5% (ДИ:6,6 - 19,9)%	63,5% (ДИ:53,6 - 73,0)%	64,6%(ДИ:54,7 - 73,9)%	P ¹ =0,001 P ² =0,001 P ³ =1,0
СКФ < 70 мл/мин – степень R (RIFLE)	0,0% (ДИ:0,0 - 2,0)%	66,7% (ДИ:56,8 - 75,8)%	64,6% (ДИ:54,7 - 73,9)%	P ¹ =0,001 P ² =0,001 P ³ =0,988
Диурез < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE)	0,0% (ДИ:0,0 - 2,0)%	70,8% (ДИ:61,3 - 79,6)%	63,5% (ДИ:53,6 - 73,0)%	P ¹ =0,001 P ² =0,001 P ³ =0,653
ВЕ -4,5	0,0% (ДИ:0,0 - 2,0)%	88,5% (ДИ:81,3 - 94,2)%	9,4% (ДИ:4,3 - 16,1)%	P ¹ =0,001 P ² =0,001 P ³ =0,001
Гемолиз > 0,1 г/л	2,1% (ДИ:0,2 - 5,9)%	93,8% (ДИ:88,0 - 97,7)%	56,3% (ДИ:46,1 - 66,1)%	P ¹ =0,001 P ² =0,006 P ³ =0,001

Примечание:

p¹ – уровень статистической значимости (применение метода множественных сравнений: процедура МЛГ, критерий Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы до операции и сразу после операции;

p² – уровень статистической значимости (применение метода множественных сравнений: процедура МЛГ, критерий Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы до операции и после ИТ(24 часа);

p³ – уровень статистической значимости (применение метода множественных сравнений. процедура МЛГ, критерий Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы после операции и после ИТ(24 часа).

Таблица 3.1.3

Показатели функции почек, ВЕ и внутрисосудистого гемолиза у пациентов проспективной подгруппы на этапах хирургического лечения.

Контроль	Период исследования				Уровень значимости статистических различий, Р
	До операции	После операции	После ПФ (до 6 часов)	После ИТ (24 часа)	
	1	2	3	4	
Креатинин > 0,150 ммоль/л – степень R (RIFLE)	8,8%(ДИ:4,1 – 15,2)%	56,9%(ДИ:47,1-66,4%)	38,2%(ДИ:29,0–47,9)%	10,8% (ДИ:5,5–17,6)%	p ¹ <0,001 p ² <0,001 p ³ =0,997 p ⁴ =0,092 p ⁵ <0,001 p ⁶ <0,001
СКФ < 70 мл/мин – степень R (RIFLE)	0,0%(ДИ:0,0 – 1,9)%	54,9%(ДИ:45,1–64,5)%	23,5%(ДИ:15,8–32,3)%	6,9% (ДИ:2,8–12,6)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001 P ³ =0,072 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,015
Диурез < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE)	0,0% (ДИ:0,0 - 1,9)%	56,9%(ДИ:47,1-66,4%)	0,0% (ДИ:0,0 - 1,9)%	0,0% (ДИ:0,0 - 1,9)%	P ¹ <0,001 P ² =1,000 P ³ =1,000 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =1,000
ВЕ -4,5	0,0% (ДИ:0,0 - 1,9)%	77,5%(ДИ:68,8–85,1)%	0,0% (ДИ:0,0 - 1,9)%	0,0% (ДИ:0,0 - 1,9)%	P ¹ <0,001 P ² =1,000 P ³ =1,000 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =1,000
Гемолиз > 0,1 г/л	0,0% (ДИ:0,0 - 1,9)%	73,5%(ДИ:64,5–81,7)%	0,0% (ДИ:0,0 - 1,9)%	0,0% (ДИ:0,0 - 1,9)%	P ¹ <0,001 P ² =1,000 P ³ =1,000 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =1,000

Примечание: p^1 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы до операции и сразу после операции;
 p^2 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы до операции и после ИТ(6 час);
 p^3 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы до операции и после ИТ(24 часа). p^4 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы после операции и после ИТ(6 час).
 p^5 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы после операции и после ИТ(24 часа).
 P^6 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы после ИТ(6 час) и после ИТ(24 часа).

При изучении показателей, отражающих почечную функцию, у пациентов ангиохирургической группы было установлено, что у 12,5% пациентов ретроспективной подгруппы (Р) до операции уровень креатинина был $> 0,150$ ммоль/л, что соответствовало острому повреждению почек (ОПП) в степени R согласно шкале RIFLE. После операции этот показатель вырос до 63,5% и, не смотря на проводимую интенсивную терапию, через 24 часа после операции его значение составляло 64,6% (**Рисунок 3.1.1**).

Наряду с этим до операции у 8,8% (ДИ:4,1 – 15,2)% пациентов проспективной подгруппы (П) ангиохирургической группы значение креатинина также превышало 0,150 ммоль/л. После операции количество пациентов увеличилось до 56,9% (ДИ:47,1 - 66,4)% , что достоверно ($p^3=0,997$) не отличалось от ретроспективной подгруппы (**Рисунок 3.1.2**). При этом количество пациентов в этой подгруппе со значение креатинина более 0,150 ммоль/л после проведенного в течении 6 часов ПФ уменьшилось до 38,2%(ДИ:29,0 – 47,9)% , а через 24 часа составляло не более 10,8%

(ДИ:5,5 – 17,6)%, что достоверно ($p^5 < 0,001$) отличалось от результатов ретроспективной подгруппы.

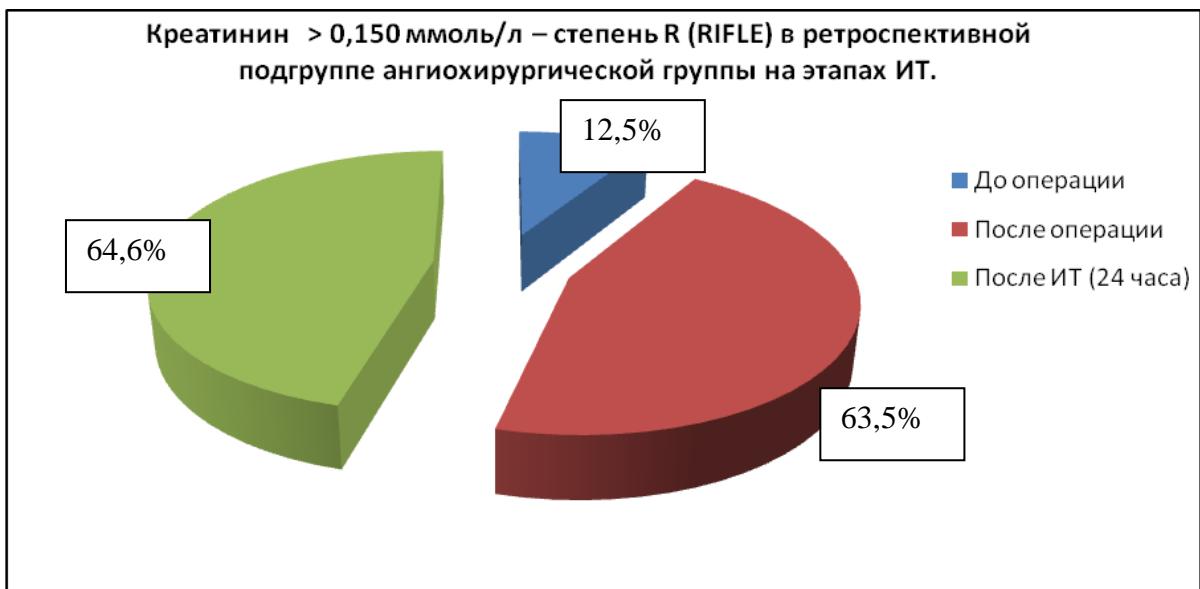


Рисунок 3.1.1 Динамика креатинина > 0,150 ммоль/л в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

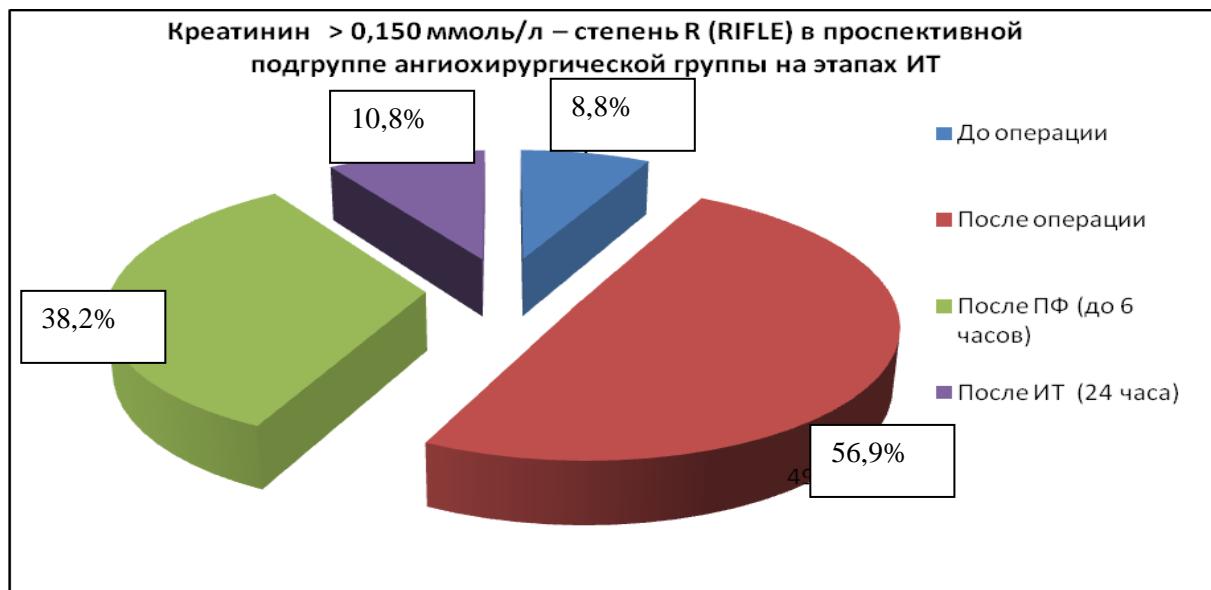


Рисунок 3.1.2. Динамика креатинина > 0,150 ммоль/л в проспективной подгруппе ангиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

У всех пациентов проспективной подгруппы в раннем послеоперационном периоде был применен активный метод устранения эндогенной интоксикации - плазмаферез, основное направление которого - обеспечения снижения «критической» концентрации нефротоксинов – продуктов «нейроэндокринного», «оксидативного» стресса и внутрисосудистого гемолиза, а также препятствует деструктивному репрограммированию клеток иммунного реагирования.

Такая же динамика была установлена и в отношении показателя СКФ. Так при поступлении в ретроспективной подгруппе (**Рисунок 3.1.3**) значение СКФ соответствовала нормальному значению у всех пациентов этой подгруппы. После операции снижение СКФ ниже 70 мл/мин, что соответствовало острому послеоперационному повреждению почек в степени R согласно шкале RIFLE, было установлено у 66,7% (ДИ:56,8 - 75,8)% пациентов, а через 24 часа, несмотря на проводимую ИТ, количество пациентов составляло 64,6% (ДИ:54,7 - 73,9)%.

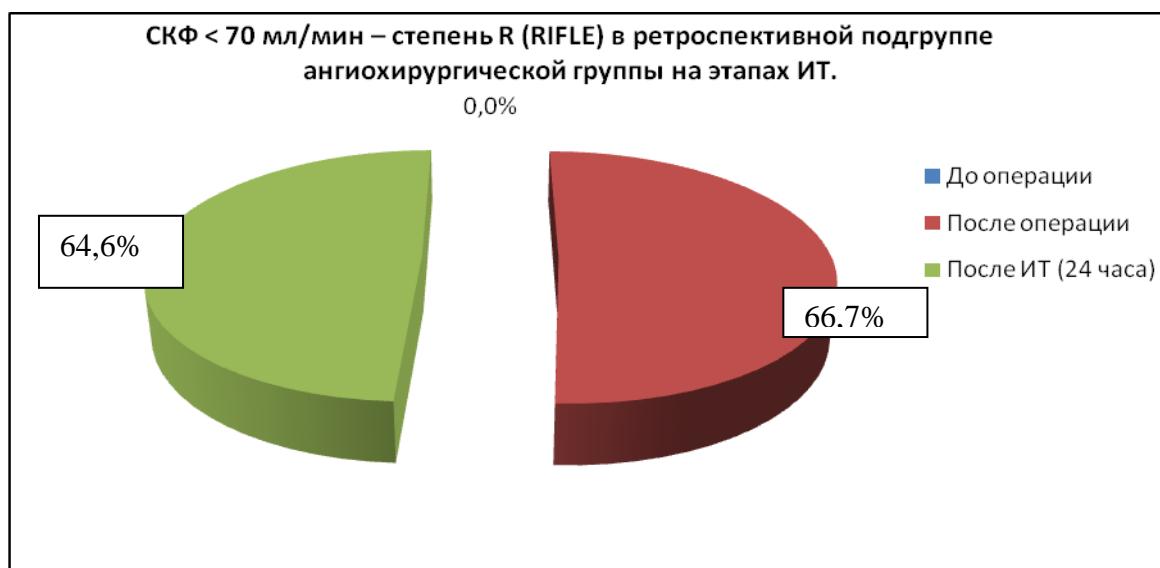


Рисунок 3.1.3. Динамика СКФ < 70 мл/мин в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

В проспективной подгруппе (**Рисунок 3.1.4**) при поступлении снижения показателя СКФ ниже 70 мл/мин не установлено. После операции их число составляло 54,9% (ДИ:45,1 – 64,5)%, после проведенного ПФ число пациентов уменьшилось до 23,5% (ДИ:15,8 – 32,3)%, а через 24 часа снижение СКФ ниже 70 мл/мин наблюдалось всего лишь у 6,9% (ДИ:2,8 – 12,6)% пациентов, что достоверно ($P^5 < 0,001$) отличалось от результатов лечения пациентов ретроспективной подгруппы.

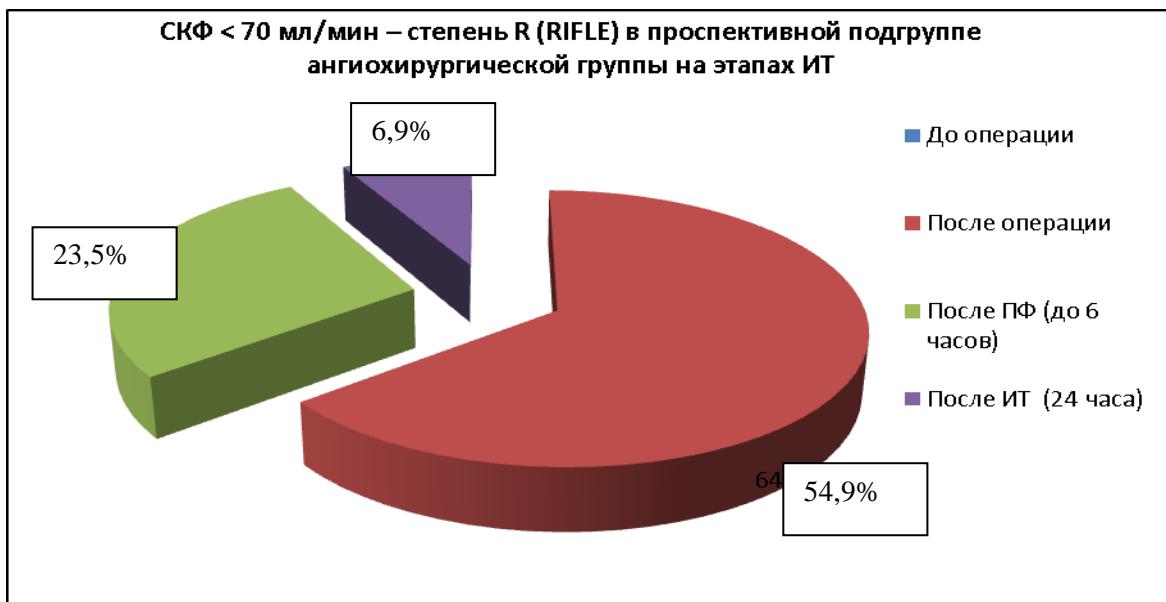


Рисунок 3.1.4. Динамика СКФ < 70 мл/мин в проспективной подгруппе ангиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

При анализе показателей темпа диуреза, при поступлении, как в ретроспективной, так и проспективной подгруппах пациентов, у которых этот показатель был менее 210 мл/6 ч (степень R согласно шкале RIFLE) не было установлено. После операции в ретроспективной подгруппе (**Рисунок 3.1.5**) количество пациентов с темпом диуреза менее 210 мл/6 ч составило 70,8% (ДИ:61,3 - 79,6)%, а в проспективной подгруппе 56,9% % (ДИ:47,1 – 66,4)%.

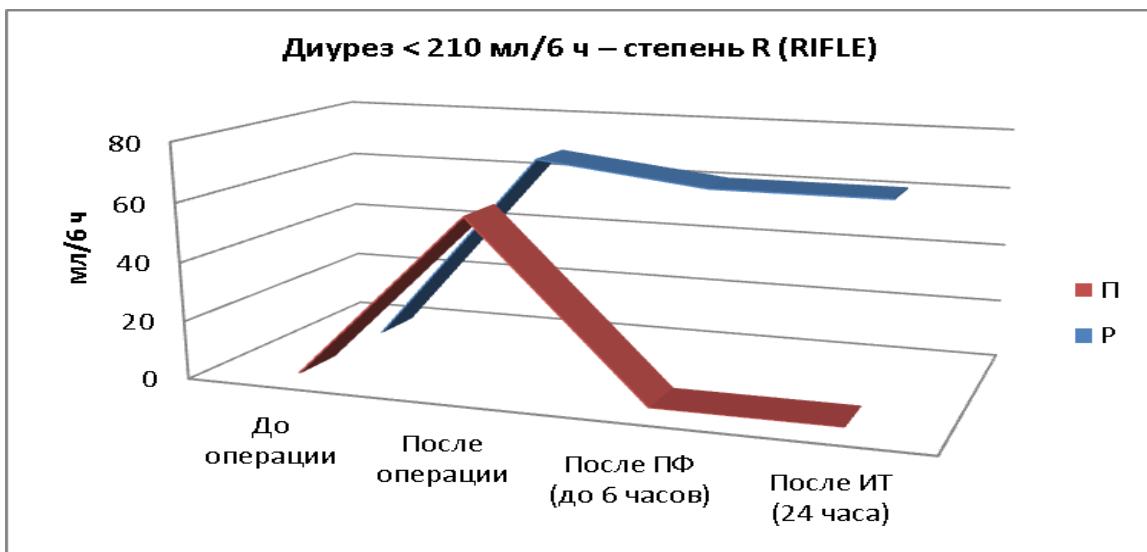


Рисунок 3.1.5. Динамика темпа диуреза < 210 мл/6 ч в ретроспективной и проспективной подгруппах ангиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

В проспективной подгруппе (Рисунок 3.1.5) после проведенного ПФ количество пациентов с темпом диуреза менее 210 мл/6 часов не было установлено, такая же тенденция сохранялась и через 24 часа, в отличие от ретроспективной подгруппы, в которой через 24 часа от начала общепринятой ИТ количество пациентов с нарушением темпа диуреза составляло 63,5% (ДИ:53,6 - 73,0)%.

Такая же динамика наблюдалась и при анализе показателя буферной емкости (BE). Как в ретроспективной, так и проспективной подгруппах, при поступлении у всех пациентов значение этого показателя соответствовало норме (Рисунок 3.1.6). После операции в ретроспективной подгруппе количество пациентов, у которых BE < -4,5 составляло 88,5% (ДИ: 94,7-99,6)%, а в проспективной подгруппе - 77,5% (ДИ: 70,6-84,2)%. В проспективной подгруппе после проведенного ПФ и через 24 часа у всех пациентов этот показатель соответствовал нормальному значению, в то время, как в ретроспективной подгруппе через 24 часа значение показателя BE < -4,5 определялось у 9,4% (ДИ:4,3 - 16,1)% пациентов.

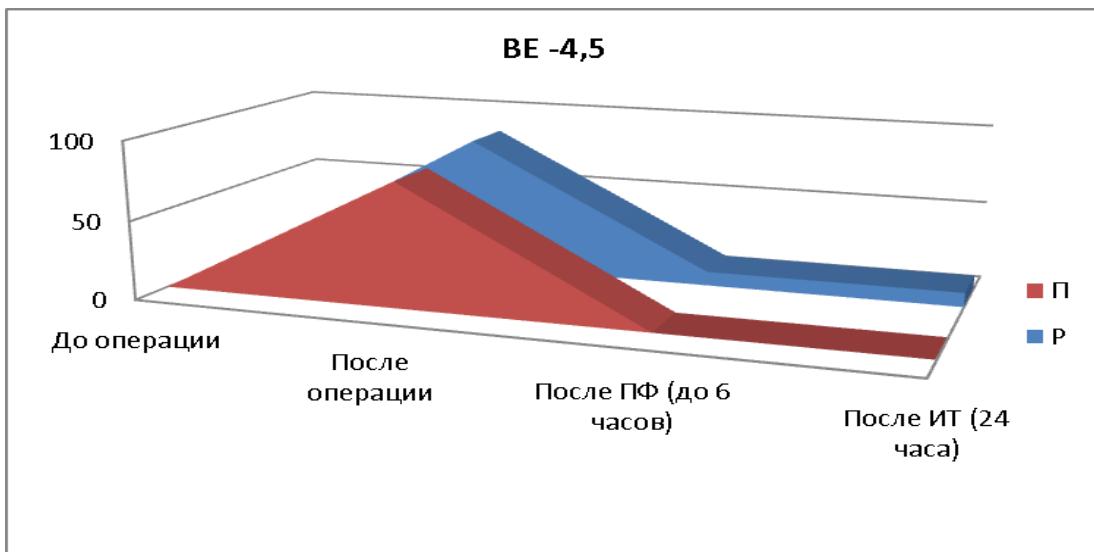


Рисунок 3.1.6. Динамика ВЕ < - 4,5 в ретроспективной и проспективной подгруппах ангиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

Достоверное ($p<0,001$) отличие количества пациентов с нарушением буферной емкости подтверждало эффективность проводимых мероприятий в рамках разработанной технологии профилактики развития ОППП на дооперационном и интраоперационном этапах.

2. Внутрисосудистый гемолиз у пациентов ангиохирургической группы.

При анализе показателей внутрисосудистого гемолиза (Рисунок 3.2.1), этот показатель нами рассматривался как патогенетически обусловленный фактор формирования острого послеоперационного почечного повреждения за счет развития гемосидероза, тубулярной обтурации, а также гипоксически - ишемического поражения почечных структур с последующей атрофией эпителия канальцев. При этом:

- **гемосидериново-ферритиновый** фактор определяется деградацией гемоглобина с высвобождением свободного железа и образованием высокотоксического супероксида, восстанавливающего Fe^{3+} в Fe^{2+} , что приводит к повреждению липидов и белка клеток проксимальных канальцев;

- **тубуло-обтурационный** механизм проявляется обтурацией канальцев продуктами распада поврежденных эритроцитов и белка, образующих цилиндры обтурации. Это приводит к повышению фильтрационного давления, снижению СКФ, формированию воспаления, выработки антител против почечной ткани канальцев – развитие нефротоксического некроза канальцев;
- **гипоксически-ишемический** механизм определяется активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с нарушением ауторегуляции почечного кровотока, уменьшением содержания простагландинов.

У всех пациентов ангиохирургической группы отмечалось ухудшение значения показателя внутрисосудистого гемолиза после операции в сравнении с поступлением как в ретроспективной, так и проспективной подгруппах (**Рисунок 3.2.1**).

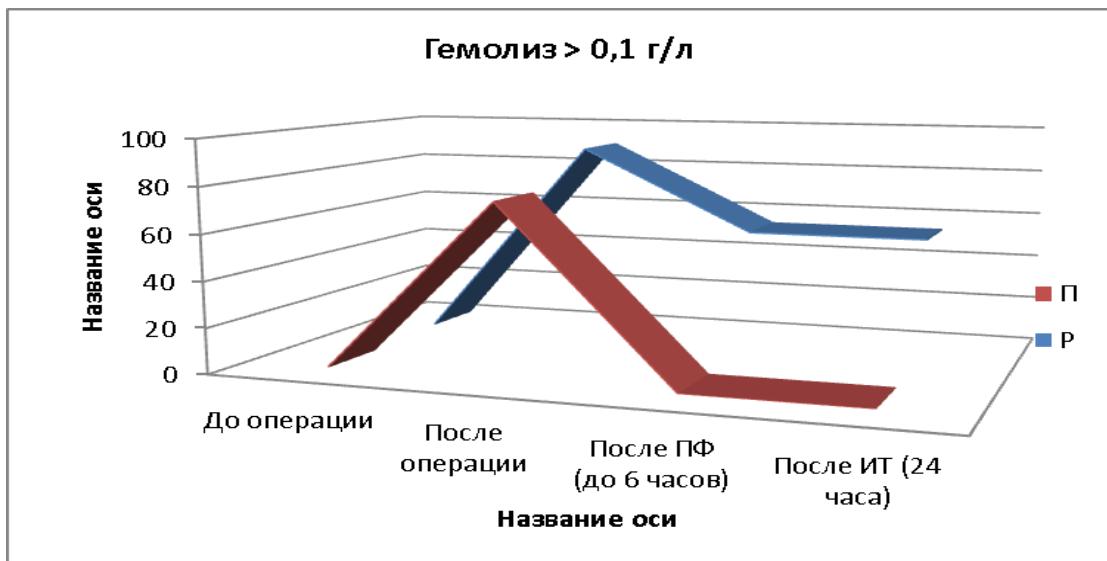


Рисунок 3.2.1. Динамика внутрисосудистого гемолиза > 0,1 г/л в ретроспективной и проспективной подгруппах ангиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

В ретроспективной подгруппе количество пациентов, у которых значение гемолиза > 0,1 г/л увеличилось с 2,1% (ДИ:0,2 - 5,9%) при

поступлении до 93,8% (ДИ:88,0 - 97,7)% после операции, а в проспективной подгруппе после операции количество таких пациентов составляло 73,5% (ДИ:64,5 – 81,7)%. Однако, после проведенного ПФ у всех пациентов подгруппы P значение показателя внутрисосудистого гемолиза соответствовало норме, и через 24 часа такая тенденция сохранялась, в отличие от ретроспективной подгруппы, в которой через 24 часа от начала проведения общепринятой терапии количество пациентов со значением гемолиза > 0,1 г/л составляло 56,3% (ДИ:46,1 - 66,1)%.

Таким образом, в подгруппе P, в которой проводилась общепринятая ИТ, через 24 часа после операции наблюдалось ухудшение в сравнении с подгруппой P показателей почечной функции (**Таблица 3.2.1**): креатинин > 0,150 ммоль/л на 53,8%; СКФ < 70 мл/мин на 57,7%; Диурез < 210 мл/6 ч на 63,5%; ВЕ -4,5 на 9,4%; Гемолиз > 0,1 г/л на 56,3%. что требовало проведения дополнительных методов ИТ.

Таблица 3.2.1

Показатели функции почек, ВЕ и внутрисосудистого гемолиза через 24 часа после операции у пациентов ретроспективной и проспективной подгрупп ангиохирургической группы.

Показатели почечной функции	Исследуемые подгруппы n -138		Уровень достоверности статистических различий, p
	P n - 96	II n - 42	
Креатинин > 0,150 ммоль/л – степень R (RIFLE)	64,6% (ДИ:54,7 - 73,9)%	10,8% (ДИ:5,5 – 17,6)%	p<0,001
СКФ < 70 мл/мин – степень R (RIFLE)	64,6% (ДИ:54,7 - 73,9)%	6,9% (ДИ:2,8– 12,6)%	p<0,001
Диурез < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE)	63,5% (ДИ:53,6 - 73,0)%	0,0% (ДИ:0,0 - 1,9)%	p<0,001
ВЕ -4,5	9,4% (ДИ:4,3 - 16,1)%	0,0% (ДИ:0,0 - 1,9)%	p<0,001
Гемолиз > 0,1 г/л	56,3%(ДИ:46,1 - 66,1)%	0,0% (ДИ:0,0 - 1,9)%	p<0,001

Примечание: р - уровень значимости статистических различий при сравнении доли для двух групп с применением углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса).

В подгруппе П, в которой была применена технология профилактики развития ОППП, нормализация исследуемых показателей наблюдалась после «раннего» ПФ, а через 24 часа после операции значение показателей оставалось стабильным (**Таблица 3.2.1**), что подтверждало эффективность предложенной тактики профилактики острого послеоперационного почечного повреждения на всех этапах хирургического лечения.

3. Внутриоперационные условия развития ОППП.

На основании полученных данных динамики показателей функции почек, ВЕ и внутрисосудистого гемолиза на этапах хирургического лечения, учитывая характер основной патологии и тактику хирургического лечения, путем проведения статистического анализа с применением коэффициента ассоциации ($Ka >0,5$), были определены основные условия операционной агрессии (**Таблица 3.3.1**) и установлена их роль в определении риска развития ОППП как в ретроспективной, так и в проспективной подгруппах.

Кроме того, многофакторная статистическая обработка полученных результатов позволила определить внутриоперационные факторы риска развития ОППП для всех больных ангиохирургической группы ретро и проспективной подгрупп, не зависящих от характера основной патологии и тактики хирургического лечения.

Таблица 3.3.1

**Внутриоперационные условия развития ОППП у пациентов сосудистой группы
ретро и проспективной подгрупп**

№	Условия формирования ОППП	Доля в Р	Доля в П	P
1	Длительность операции более 3,5 часов	95,7% (ДИ: 91,6 - 98,4)%	50,0% (ДИ:41,8-58,2)%	p<0,001
2	ATLS II	46,4% (ДИ:38,1 - 54,8)%	68,1% (ДИ:60,2 - 75,5)%	p<0,001
3	ATLS III – IV	53,6% (ДИ:45,2-61,9)%	31,9% (ДИ:24,5 - 39,8)%	p<0,001
4	Аутотрансфузия: 2дозы аутоэрмассы, 2 аутодозы плазмы.	0,0% (ДИ:0,0 - 1,4)%	87,5% (ДИ:81,6-92,4)%	p<0,001
5	Аутотрансфузия: CELL SAVER > 1 л.	1,4% (ДИ:0,1 - 4,1)%	8,3% (ДИ:4,4 - 13,4)%	p=0,012
6	Гемотрансфузия > 4 доноров	97,8% (ДИ:94,7 - 99,6)%	15,3% (ДИ:9,8-21,6)%	p<0,001
7	Обезболивание с Регионарной анестезией	8,7% (ДИ:4,6 - 14,0)%	72,9% (ДИ:65,3 - 79,9)%	p<0,001
8	Обезболивание без Регионарной анестезии	91,3% (ДИ: 86,0 - 95,4)%	27,1% (ДИ:20,1 - 34,7)%	p<0,001
9	Длительность ИК > 1,5 часов	0,0%(ДИ:0,0-1,4)%	0,0%(ДИ:0,0-1,3)%	-
10	Длительность пережатия аорты > 50 мин.	86,2% (ДИ:79,9 - 91,5)%	0,0%(ДИ:0,0-1,3)%	-
11	Реинфузия> 300 мл.	98,6% (ДИ: 95,9 - 99,9)%	9,7% (ДИ:5,4 - 15,1)%	p<0,001
12	Гемодилюция «Рестриктивная» - 25 мл/кг	6,5% (ДИ:3,0 - 11,3)%	81,3% (ДИ:74,4 - 87,2)%	p<0,001
13	Гемодилюция «Либеральная» - 60 мл/кг	93,5% (ДИ:88,7 - 97,0)%	18,8% (ДИ:12,8 - 25,6)%	p<0,001
14	АБКС > 20 см.вод.ст.	60,9% (ДИ:52,5 - 68,9)%	31,9% (ДИ:24,5 - 39,8)%	p<0,001
15	Баллы > 20 АРАНЕ 3 (Риск – IV ст.)	100,0% (ДИ:98,6 - 100,0)%	100,0% (ДИ:98,7% - 100,0)%	p=1,0
16	Мочевина > 10 мкм/л	76.8%(ДИ: 69,4-83,5)%	68,80%(ДИ: 60,9-76,1)%	p=0,166
17	Креатинин> 0,150 ммоль/л – степень R (RIFLE)	63,80%(ДИ: 55,5-71,6)%	56,90%(ДИ: 48,7-65,0)%	p=0,295

Продолжение таблицы

18	Креатинин > 0,2 ммоль/л – степень I (RIFLE)	36,20%(ДИ: 28,4-44,5)%	28,50%(ДИ: 21,4-36,2)%	p=0,205
19	СКФ < 70 мл/мин – степень R (RIFLE)	66,70%(ДИ: 58,5-74,3)%	54,90%(ДИ: 46,6-63,0)%	p=0,057
20	СКФ < 45 мл/мин – степень I (RIFLE)	31,90%(ДИ: 24,3-39,9)%	26,40%(ДИ: 19,5-33,9)%	p=0,380
21	Диурез < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE)	71%(ДИ: 63,1-78,3)%	56,90%(ДИ: 48,7-65,0)%	p=0,019
22	Диурез < 420 мл/12 ч – степень I (RIFLE)	30%(ДИ: 21,7-36,9)%	23,60%(ДИ: 17,0-30,9)%	p=0,374
23	Фуросемидовая проба – (отр)	-	77,80%(ДИ: 70,6-84,2)%	-
24	Маннитоловая проба –(отр)	-	73,60%(ДИ: 66,1-80,5)%	-
25	ВЕ -4,5	97,80%(ДИ: 94,7-99,6)%	77,80%(ДИ: 70,6-84,2)%	p<0,001
26	Гемолиз > 0,1 г/л	98,60%(ДИ: 95,9-99,9)%	56,90%(ДИ: 48,7-65,0)%	p<0,001
27	Лейкоцитоз > 14 г/л	4,3% (ДИ:1,6 - 8,4)%	5,6% (ДИ: 2,4 - 9,9)%	p=0,849
28	ЛИИ > 10	10,9% (ДИ: 6,2 - 16,6)%	6,3% (ДИ:2,9 - 10,8)%	p=0,239
29	Прокальцитонин>2	25,4%. (ДИ:18,4 - 33,0)%	16,7% (ДИ:11,0 - 23,2)%	p=0,100
30	Пол мужской	93,5% (ДИ:88,7 - 97,0)%	94,4% (ДИ:90,1 - 97,6)%	p=0,928
31	Пол женский	6,5% (ДИ:3,0 - 11,3)%	5,6% (ДИ:2,4 - 9,9)%	p=0,928
32	Возраст: старше 60	86,2% (ДИ:79,9 - 91,5)%	84,7% (ДИ:78,4 - 90,2)%	p=0,849
33	Возраст: младше 60	13,8% (ДИ:8,5 - 20,1)%	15,3% (ДИ:9,8 - 21,6)%	p=0,849
34	Диабет	60,9% (ДИ: 52,5 - 68,9)%	60,4% (ДИ:52,3 - 68,3)%	p=0,968
35	ГБ	83,3% (ДИ:76,6 - 89,1)%	84,0% (ДИ:77,6 - 89,6)%	p=1,0
36	ССН 2а	71,0% (ДИ:63,1 - 78,3)%	63,9% (ДИ:55,8 - 71,6)%	p=0,251
37	ХПН	39,9% (ДИ:31,8 - 48,2)%	29,9% (ДИ:22,6 - 37,6)%	p=0,102
38	ИВЛ >4 ч	99,3% (ДИ:97,2 - 100,0)%	50,0% (ДИ:41,8 - 58,2)%	p<0,001
39	ИТ общая	100,0% (ДИ:98,6 - 100,0)%	0,0% (ДИ:0,0 - 1,3)%	p<0,001
40	ИТпрофил. (ПЛАЗМАФЕРЕЗ)	0,0% (ДИ::0,0 - 1,4)%	100,0% (ДИ:98,7 - 100,0)%	p<0,001
41	ИЛ-6 > 13,3 пг/мл	-	94,4%.(ДИ:90,1 - 97,6)%	-
42	ИЛ-18 >251 пг/мл	-	88,9% (ДИ:83,2 - 93,5)%	-
43	NGLA > 100 пг/мл	-	97,9% (ДИ:94,9 - 99,6)%	-
44	Цистатин С> 1,3 мкм/мл	-	87,5% (ДИ:81,6 - 92,4)%	-
45	Лактат> 2 ммоль/л	-	77,8% (ДИ:70,6 - 84,2)%	-

Продолжение таблицы

46	sICAM> 540 пг/мл	-	92,4% (ДИ:87,4 - 96,1)%	-
47	sVCAM> 600 пг/мл	-	96,5% (ДИ:92,9 - 98,9)%	-
48	CD95 > 150 нг/мл	-	98,6% (ДИ:96,0 - 99,9)%	-
49	NO < 5,6 мкмоль/л	-	91,7% (ДИ:86,6 - 95,6)%	-
50	Fw> 11 мкг/мл	-	80,6% ДИ:73,7 - 86,6)%	-
51	Эндотелин> 0,5 мкмоль/л	-	88,2% (ДИ:82,4 - 93,0)%	-
52	Летальность	44,9%(ДИ:36,7 - 53,3)%	27,1% (ДИ:20,1 - 34,7)%	p=0,003 CAP=17,8%

Примечание:р - уровень значимости статистических различий при сравнении доли для двух групп с применением углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса).

К ним относятся:

- Длительность операции более 3,5 часов – 95,7% (ДИ: 91,6 - 98,4)%
- ATLS III – IV – 53,6% (ДИ: 45,2-61,9)%
- Гемотрансфузия > 4 доноров – 97,8% (ДИ: 94,7 - 99,6)%
- Снижение СКФ:
 - < 70 мл/мин – степень R (RIFLE) – 66,70%(ДИ: 58,5-74,3)%
 - < 45 мл/мин – степень I (RIFLE) – 31,90%(ДИ: 24,3-39,9)%
- Внутрисосудистый гемолиз > 98,60%(ДИ: 95,9-99,9)%
- Гемодилюция «Либеральная» 60 мл/кг – 93,5% (ДИ: 88,7 - 97,0)%
- Темп диуреза
 - < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE) – 71%(ДИ: 63,1-78,3)%
 - < 420 мл/12 ч – степень I (RIFLE) – 30%(ДИ: 21,7-36,9)%
- ИТ без плазмафереза – 100% (ДИ 98,6 – 100)%
- ВЕ – 4,5 – 97,80%(ДИ: 94,7-99,6)%

На основании многофакторного анализа также определены внутриоперационные повреждающие факторы, характерные для основной патологии и тактики хирургического лечения:

реинфузия > 300 мл. - 98,6% (ДИ: 95,9 - 99,9)%; обезболивание без регионарной анестезии - 91,3% (ДИ: 86,0 - 95,4)%; длительность ИВЛ >4 ч - 99,3% (ДИ: 97,2 - 100,0)%; длительность пережатия аорты > 50 мин. - 86,2% (ДИ: 79,9 - 91,5)%.

Наряду с этим, определена роль сопутствующих заболеваний в формировании ОППП. Установлено, что наличие сопутствующих заболеваний увеличивают риск развития острого послеоперационного почечного повреждения не менее чем:

гипертоническая болезнь - на 83,3% (ДИ: 76,6 - 89,1)%; сахарный диабет – на 60,9% (ДИ: 52,5 - 68,9)%; ССН2Б – на 71,0% (ДИ: 63,1 -

78,3)%; хроническая почечная недостаточность – на 39,9% (ДИ:31,8 - 48,2)%.

На основании многофакторного анализа определена роль внутрисосудистого гемолиза, повышающего риск развития ОППП у пациентов ангиохирургической группы на 98,60% (ДИ: 95,9-99,9)%, а также установлена его корреляционная зависимость ($K_a > 0,5$) между:

- гемолиз $> 0,1$ г/л - ВЕ, диурез, креатинин, СКФ, ИЛ-6, 18, цистатин-С (1,0);
- гемолиз $> 0,1$ г/л - объём реинфузии > 300 мл (1,0);
- гемолиз $> 0,1$ г/л - числом доноров > 4 (1,0);
- гемолиз $> 0,1$ г/л - длительностью пережатия аорты > 1 часа (1,0)

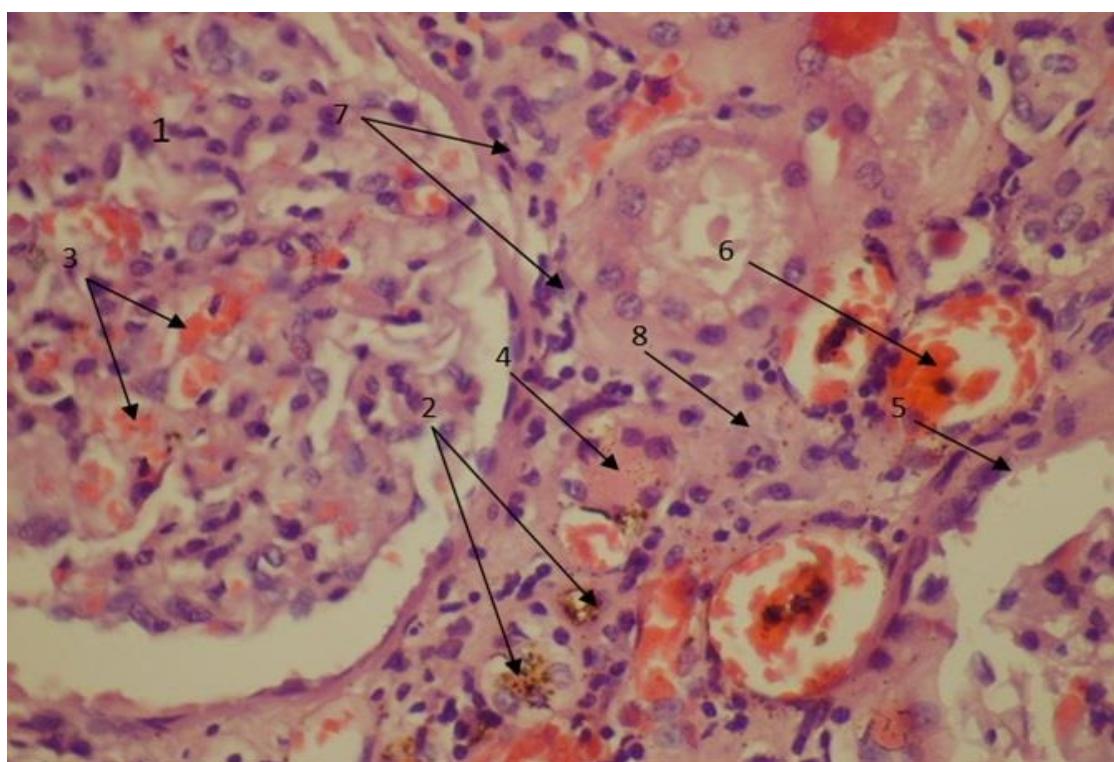
На основании статистического анализа полученных результатов исследования проспективной подгруппы установлена роль эндотелиальной дисфункции в формировании острого послеоперационного повреждения почек, которая определяется превалированием эндотелиоконстрикторов над эндотелиодилататорами, что способствует повышению риска развития такого рода осложнения:

$sICAM > 540$ пг/мл – на 92,4% (ДИ:87,4 - 96,1)%; $sVCAM > 600$ пг/мл – на 96,5% (ДИ:92,9 - 98,9)%; CD95 (апоптоз) > 150 нг/мл – на 98,6% (ДИ:96,0 - 99,9)%; NO $< 5,6$ мкмоль/л – на 91,7% (ДИ:86,6 - 95,6)%; Fw > 11 мкг/мл – на 80,6% ДИ:73,7 - 86,6)%; Эндотелин $> 0,5$ мкмоль/л – на 88,2% (ДИ:82,4 - 93,0)%.

4. Типовой морфологический эквивалент ОППП

Подтверждением патогномоничного значения внутриоперационных факторов развития острого послеоперационного почечного повреждения явились и данные гистоморфологических исследований почек умерших.

В качестве примера приводим данные больного С. 72 лет (**Рисунок 3.4.1**), диагноз: разрыв аневризмы брюшного отдела аорты. Операция: резекция аневризмы, аортобедренное шунтирование. Длительность операции 8 часов, кровопотеря III – IV класса ATLS – 3500 мл. Аллотрансфузия от 4 доноров – 1480 мл, реинфузия 560 мл, свежезамороженная плазма 684 мл – 3 донора, гемодилюция 48,7 мл/кг – 3993 мл, гемолиз - $1,22 \pm 0,01$ г/л. Характерными изменениями считали: выраженное венозное полнокровие, эритроциты в просвете канальцев, умеренный очаговый гемосидероз на фоне выраженного венозного полнокровия, атрофию эпителия канальцев, гиалиновые цилиндры.



**Рисунок 3.4.1 Почка при ОППП
Окрашивание гематоксилином и эозином, х 400.**

Выраженное венозное полнокровие (1). Эритроциты в просвете канальцев (2). Умеренный очаговый гемосидероз (3). Атрофия эпителия канальцев (4). Гиалиновые цилиндры (5).

5. Анализ летальности

При расчете снижения абсолютного риска возникновения летальных случаев при ОППП без учета степени тяжести заболевания было выявлено статистически значимое снижение (**Рисунок 3.5.1**) риска летальности в группе П по сравнению с группой Р на уровне значимости $p<0,003$. Снижение абсолютного риска составило 19,3% (ДИ:6,6 - 28,5%), т.е. в среднем на 19,3% уровень летальности в группе П был достоверно ниже, чем в группе Р.

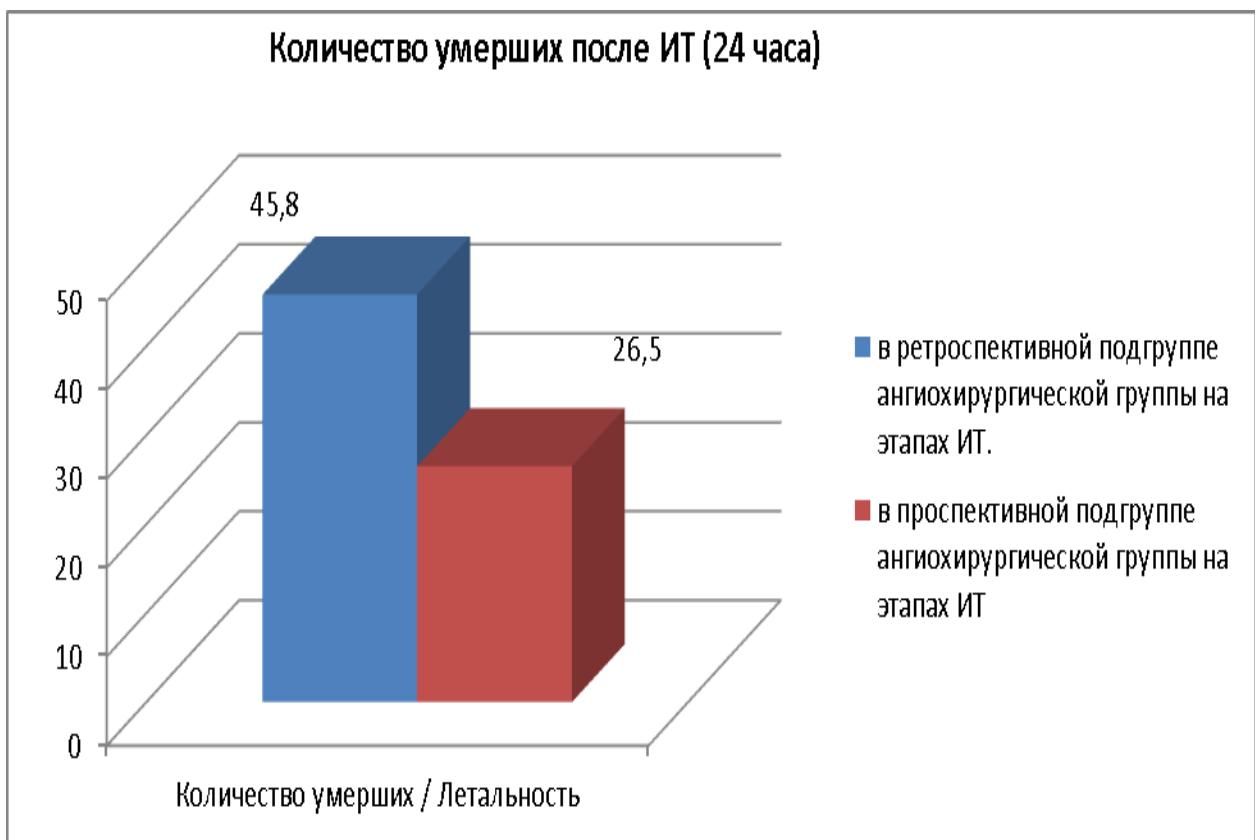


Рисунок 3.5.1 Летальность в ангиохирургической группе ретро и проспективной подгрупп.

ГЛАВА IV

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОГНОМОНИЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ ГРУППЕ

1. Показатели почечной функции у пациентов кардиохирургической группы.

У пациентов ретроспективной и проспективной подгрупп кардиохирургической группы были изучены показатели почечной функции, включая показатели шкалы RIFLE, на всех этапах хирургического лечения.

Было установлено, что перед операцией показатели, отражающие функцию почек достоверно не отличались по подгруппам Р и П (**Таблица 4.1.1**).

В подгруппе Р, кроме исходных значений, показатели почечной функции изучались после операции и через 24 часа после операции (**Таблица 4.1.2**).

В подгруппе П показатели почечной функции изучались после операции, после ПФ и через 24 часа после операции (**Таблица 4.1.3**).

Таблица 4.1.1

Показатели функции почек, ВЕ и внутрисосудистого гемолиза до операции у пациентов кардиохирургической группы ретро и проспективных подгрупп.

Показатели почечной функции	Исследуемые группы n - 107		P
	P n - 60	II n - 47	
Мочевина плазмы > 10 мкм/л	5,0% (ДИ:0,9 – 12,1)%	5,3% (ДИ:1,7 – 10,7)%	p=0,765
Креатинин > 0,150 ммоль/л – степень R (RIFLE)	10,0% (ДИ:3,7 – 19,0)%	9,5% (ДИ: 4,4 – 16,2)%	p=0,865
Креатинин > 0,2 ммоль/л – степень I (RIFLE)	3,3% (ДИ: 0,3 – 9,5)%	3,2% (ДИ:0,6 – 7,7)%	p=0,675
СКФ < 70 мл/мин – степень R (RIFLE)	1,7% (ДИ: 0,0 – 6,5)%	3,2% (ДИ:0,6 – 7,7)%	p=0,960
СКФ < 45 мл/мин – степень I (RIFLE)	0,0% (ДИ:0,0 – 3,2)%	0,0% (ДИ:0,0 – 2,0)%	-
Диурез < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE)	0,0% (ДИ:0,0 – 3,2)%	0,0% (ДИ:0,0 – 2,0)%	-
Диурез < 420 мл/12 ч – степень I (RIFLE)	0,0% (ДИ:0,0 – 3,2)%	0,0% (ДИ:0,0 – 2,0)%	-
ВЕ - 4,5	0,0% (ДИ:0,0 – 3,2)%	0,0% (ДИ:0,0 – 2,0)%	-
Гемолиз > 0,1 г/л	0,0% (ДИ:0,0 – 3,2)%	0,0% (ДИ:0,0 – 2,0)%	-

Примечание: p - уровень значимости статистических различий при сравнении доли для двух групп с применением углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса).

Таблица 4.1.2

Показатели функции почек, ВЕ и внутрисосудистого гемолиза у пациентов ретроспективной подгруппы на этапах хирургического лечения

Показатели почечной функции	Период исследования			P
	До операции,	После операции,	После ИТ (24 часа),	
	1	2	3	
Креатинин > 0,150 ммоль/л – степень R (RIFLE)	10,0% (ДИ:3,7 - 19,0)%	30,0%. (ДИ:19,0 – 42,4)%	30,0% (ДИ:19,0 – 42,4)%	P ¹ =0,036 P ² =0,036 P ³ =1,0
СКФ < 70 мл/мин – степень R (RIFLE)	1,7% (ДИ:0,0 – 6,5)%	38,3% (ДИ:26,3 – 51,1)%	38,3% (ДИ:26,3 – 51,1)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001 P ³ =1,0
Диурез < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE)	0,0% (ДИ:0,0 – 3,2)%	61,7% (ДИ:48,9 – 73,7)%	43,3% (ДИ:30,9 – 56,2)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001 P ³ =0,185
ВЕ -4,5	0,0% (ДИ:0,0 – 3,2)%	91,7%. (ДИ:83,2 – 97,3)%	63,3% (ДИ:50,6 – 75,2)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001 P ³ =0,001
Гемолиз > 0,1 г/л	0,0% (ДИ:0,0 – 3,2)%	86,7% (ДИ:76,8 – 94,1)%	73,3% (ДИ:61,3 – 83,9)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001 P ³ =0,272

Примечание:

p¹ – уровень статистической значимости (применение метода множественных сравнений: процедура МЛГ, критерий Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе кардиохирургической группы до операции и сразу после операции;

p² – уровень статистической значимости (применение метода множественных сравнений: процедура МЛГ, критерий Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе кардиохирургической группы до операции и после ИТ(24 часа);

p³ – уровень статистической значимости (применение метода множественных сравнений. процедура МЛГ, критерий Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе кардиохирургической группы после операции и после ИТ(24 часа).

Таблица 4.1.3

**Показатели функции почек, ВЕ и внутрисосудистого гемолиза у пациентов
проспективной подгруппы на этапах хирургического лечения**

Показатели почечной функции	Период исследования				P
	До операции	После операции	После ПФ (до 6 часов)	После ИТ (24 часа)	
	1	2	3	4	
Креатинин > 0,150 ммоль/л – степень R (RIFLE)	9,5% (ДИ:4,4 – 16,2)%	50,5% (ДИ: 40,4– 60,6)%	22,1% (ДИ: 14,3– 1,1)%	11,6% (ДИ: 5,9–18,8)%	P ¹ <0,001 P ² =0,176 P ³ =0,997 P ⁴ =0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,376
СКФ < 70 мл/мин – степень R (RIFLE)	3,2% (ДИ: 0,6 –7,7)%	58,9% (ДИ:48,8 –68,7)%	34,7% (ДИ:25,4–44,7)%	8,4% (ДИ:3,7–14,9)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001 P ³ =0,660 P ⁴ =0,015 P ⁵ <0,001 P ⁶ <0,001
Диурез < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE)	0,0% (ДИ:0,0 –2,1)%	71,6% (ДИ: 62,0 –80,3)%	0,0% (ДИ:0,0 –2,1)%	0,0% (ДИ:0,0 –2,1)%	P ¹ <0,001 P ² =1,0 P ³ =1,0 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =1,0
ВЕ -4,5	0,0% (ДИ:0,0 –2,1)%	43,2% (ДИ:33,3 –53,3)%	0,0% (ДИ:0,0 –2,1)%	0,0% (ДИ:0,0 –2,1)%	P ¹ <0,001 P ² =1,0 P ³ =1,0 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =1,0
Гемолиз > 0,1 г/л	0,0% (ДИ:0,0 –2,1)%	50,0% (ДИ:38,8 –61,2)%	0,0% (ДИ:0,0 –2,1)%	0,0% (ДИ:0,0 –2,1)%	P ¹ <0,001 P ² =1,0 P ³ =1,0 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =1,0

Примечание:

p¹ – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе кардиохирургической группы до операции и сразу после операции;

p² – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе кардиохирургической группы до операции и после ИТ(6 час);

p³ – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе кардиохирургической группы до операции и после ИТ(24 часа).

p⁴ – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе кардиохирургической группы после операции и после ИТ(6 час).

При изучении показателей функции почек при поступлении у пациентов кардиохирургической группы было установлено, что уровень креатинина $> 0,150$ ммоль/л (степень R согласно шкале RIFLE) определялся у 10,0% (ДИ:3,7 – 19,0)% пациентов ретроспективной подгруппы (**Рисунок 4.1.1**) и 9,5% (ДИ: 4,4 – 16,2)% проспективной (**Рисунок 4.1.2**) подгруппы ($p=0,865$).

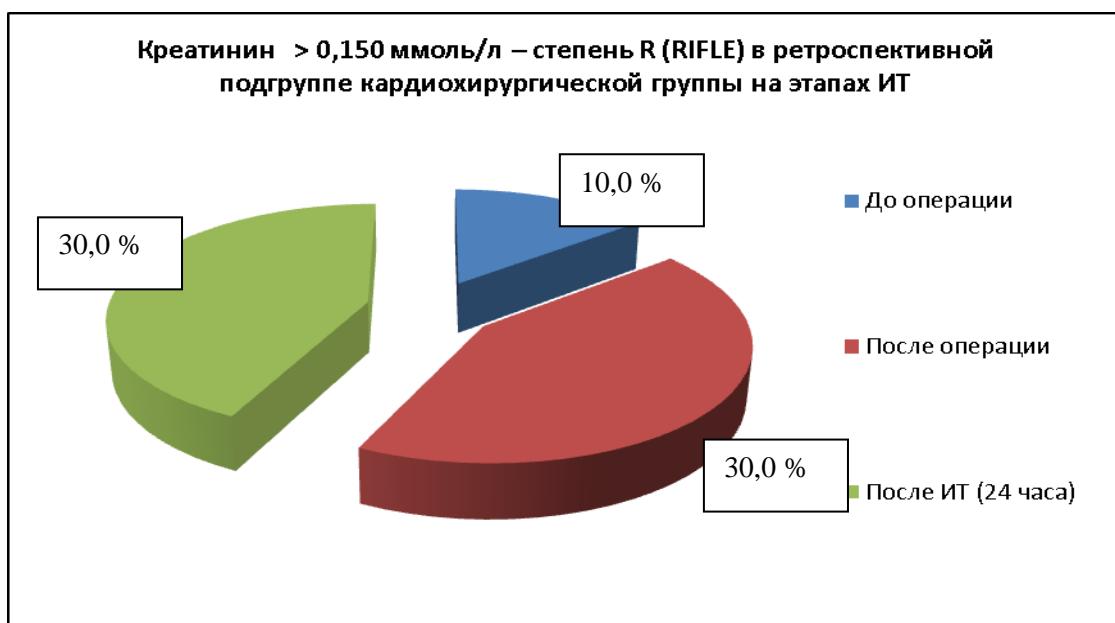


Рисунок 4.1.1 Динамика креатинина $> 0,150$ ммоль/л в ретроспективной подгруппе кардиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

После операции, количество пациентов с уровнем креатинина более 150 ммоль/л в подгруппе Р возросло до 30,0% (ДИ:57,6 – 81,0)%, в подгруппе П количество пациентов составляло 50,5% (ДИ: 40,4 – 60,6)%.

После проведенного ПФ в подгруппе П этот показатель снизился до 22,1%(ДИ: 14,3 – 31,1)%, а через 24 часа число пациентов с уровнем креатинина выше 150 ммоль/л составляло 11,6%(ДИ: 5,9 – 18,8)% в сравнении с подгруппой Р, в которой, не смотря на проводимую общепринятую интенсивную терапию этот показатель соответствовал 30,0% пациентов (ДИ:19,0 – 42,4)% ($p<0,001$).

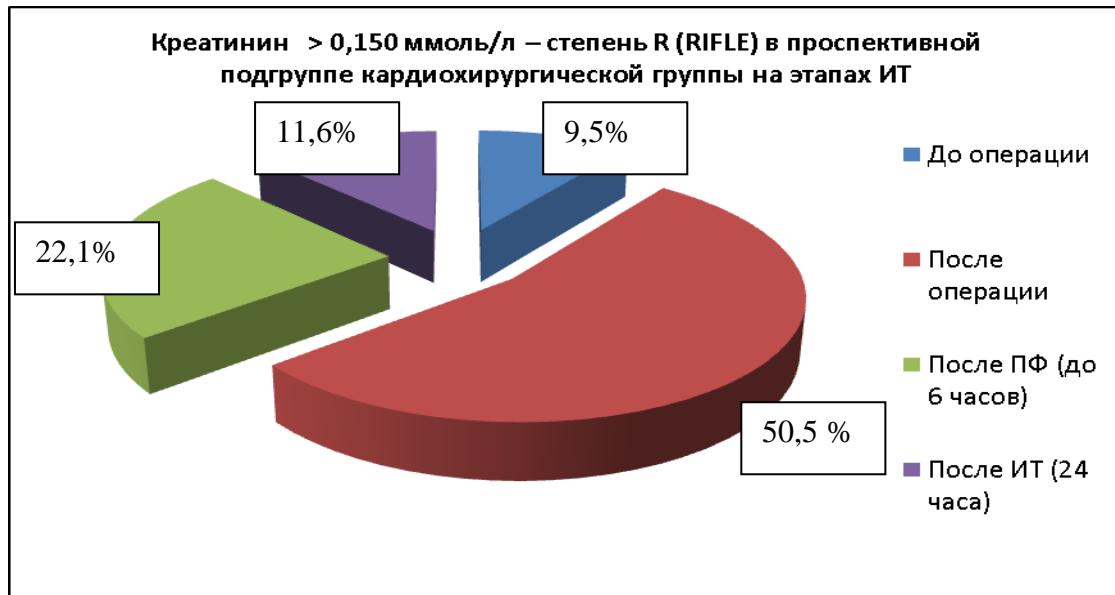


Рисунок 4.1.2 Динамика креатинина $> 0,150$ ммоль/л в проспективной подгруппе кардиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

Наряду с этим такая же динамика была установлена и в отношении показателя СКФ: при поступлении значение СКФ соответствовала нормальному значению практически у всех пациентов как подгруппы Р – 1,7% (ДИ:0,0 – 6,5%) (Рисунок 4.1.3), так и подгруппы П 3,2% (ДИ: 0,6 – 7,7%) (Рисунок 4.1.4).

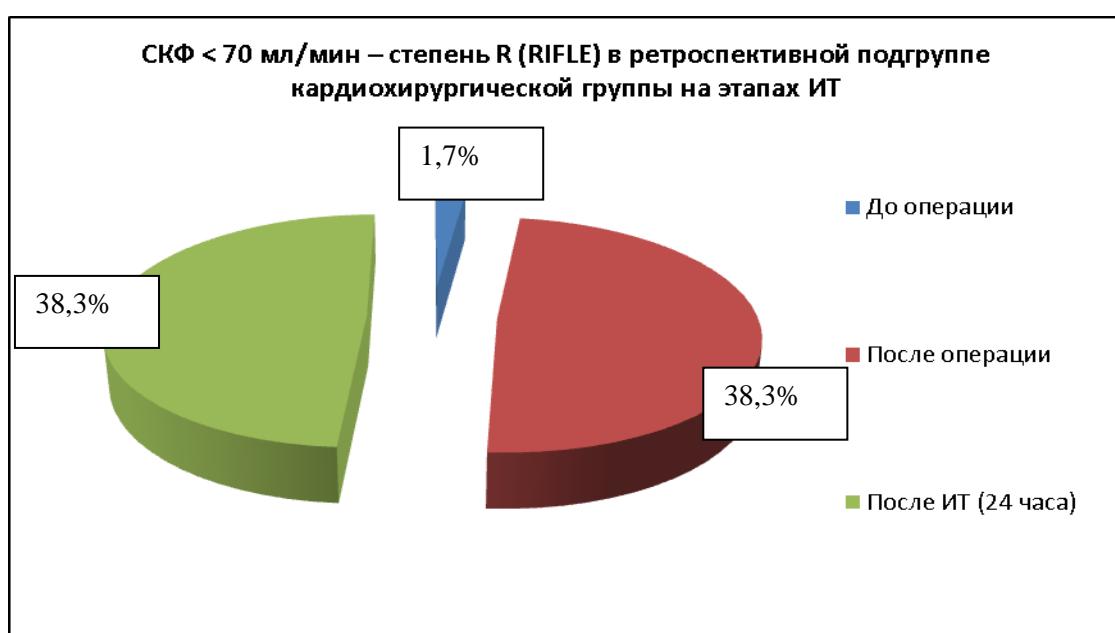


Рисунок 4.1.3. Динамика СКФ < 70 мл/мин в ретроспективной подгруппе кардиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

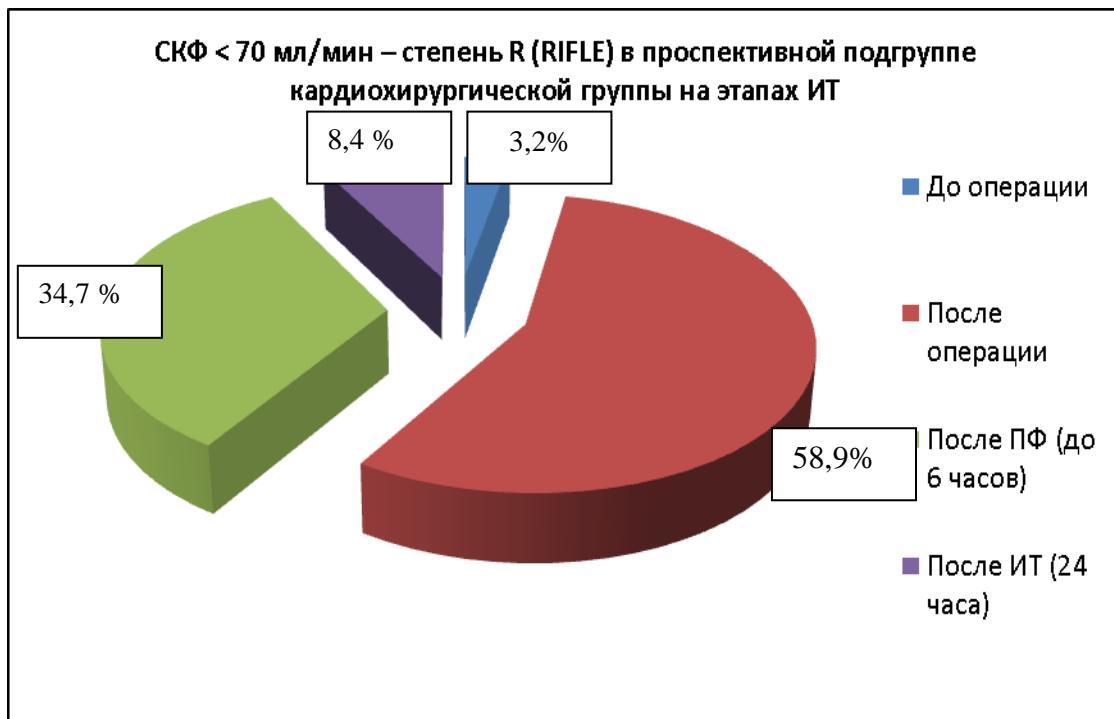


Рисунок 4.1.4 Динамика СКФ < 70 мл/мин в проспективной подгруппе кардиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

После операции снижение СКФ ниже 70 мл/мин (степень R согласно шкале RIFLE) было установлено у 38,3% (ДИ:26,3 – 51,1)% пациентов ретроспективной подгруппы и 58,9% (ДИ:48,8 – 68,7)% проспективной подгруппы.

В подгруппе П после проведенного ПФ количество пациентов со значением СКФ ниже 70 мл/мин уменьшилось до 34,7% (ДИ:25,4 – 44,7)%, а через 24 часа после операции их число составило 8,4% (ДИ:3,7 – 14,9)% в сравнении с ретроспективной подгруппой, в которой, несмотря на проводимую общепринятую ИТ, количество пациентов составляло 38,3% (ДИ:26,3 – 51,1)%.

При анализе показателей темпа диуреза (Рисунок 4.1.5), при поступлении, как в ретроспективной, так и проспективной подгруппах снижения темпа диуреза менее 210 мл/6 ч не было установлено. После операции в ретроспективной подгруппе количество пациентов с темпом

диуреза менее 210 мл/6 ч составило 61,7%.(ДИ:48,9 –73,7)% , а в проспективной подгруппе 71,6% (ДИ: 62,0 –80,3 ($P^2=0,001$).

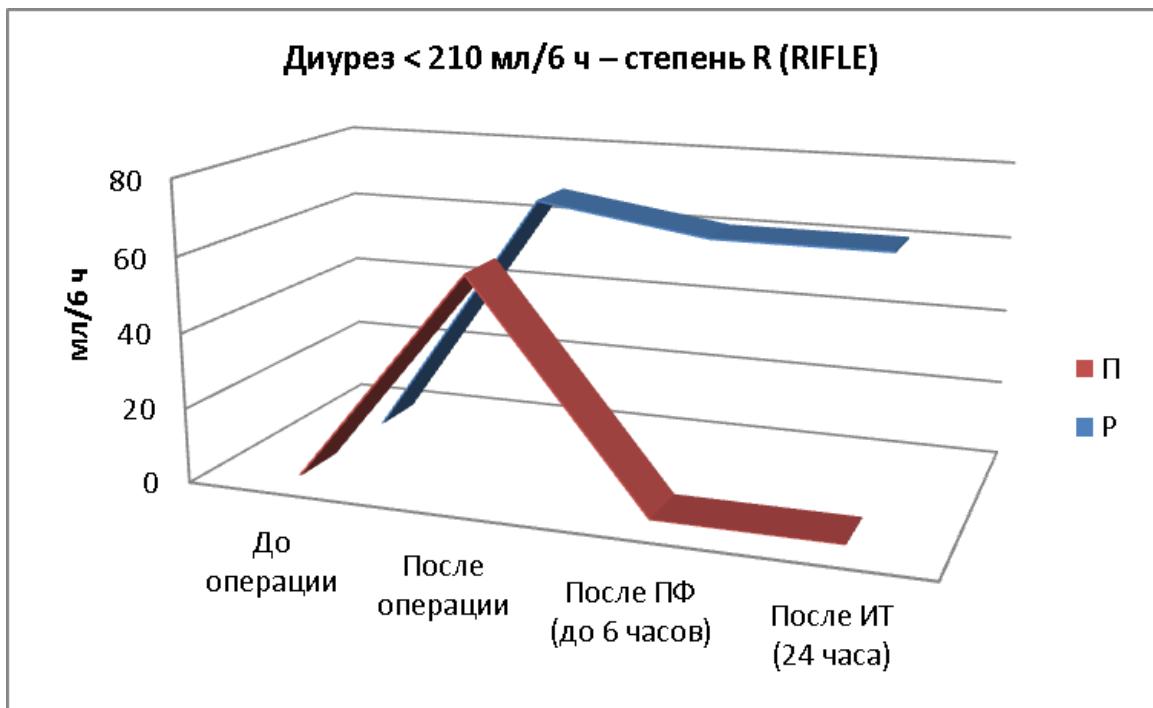


Рисунок 4.1.5 Динамика темпа диуреза < 210 мл/6 ч в ретроспективной и проспективной подгруппах кардиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

В проспективной подгруппе после проведенного ПФ пациентов с темпом диуреза менее 210 мл/6 часов не было установлено. В ретроспективной подгруппе, через 24 часа от начала общепринятой ИТ количество пациентов с нарушением темпа диуреза составляло 43,3% (ДИ:30,9 – 56,2)%, что достоверно отличалось от данных проспективной подгруппы.

Такая же тенденция наблюдалась и при анализе показателя буферной емкости (BE). Как в ретроспективной, так и проспективной подгруппах (Рисунок 4.1.6) при поступлении у всех пациентов значение этого показателя соответствовало норме.

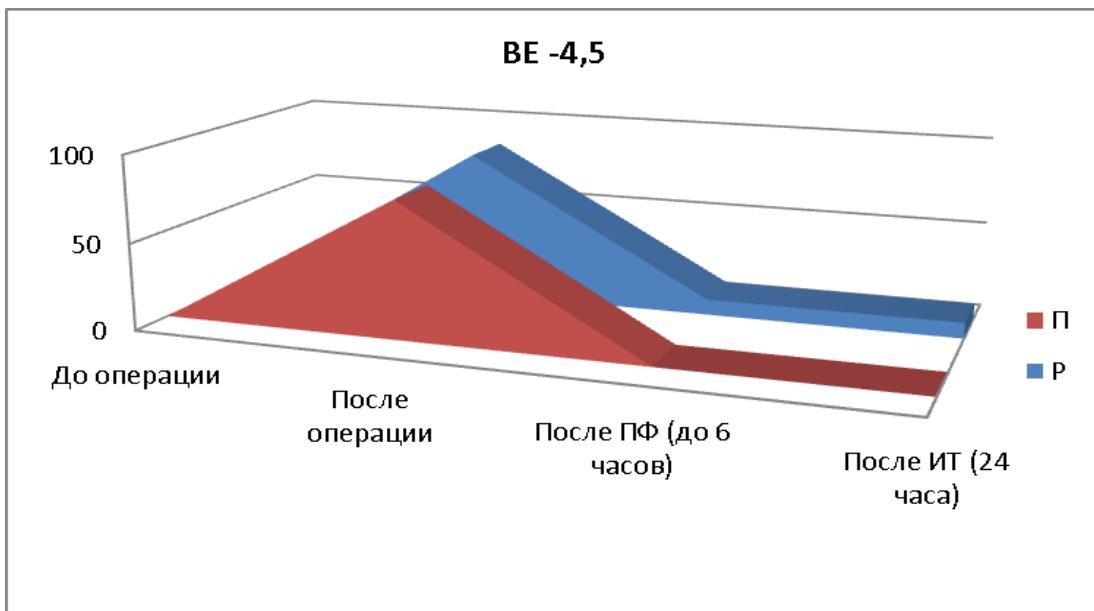


Рисунок 4.1.6 Динамика ВЕ < - 4,5 в ретроспективной и проспективной подгруппах кардиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

После операции в ретроспективной подгруппе количество пациентов, у которых ВЕ < -4,5 составляло 91,7%.(ДИ:83,2 – 97,3)% , а в проспективной подгруппе - 43,2% (ДИ: 33,3 – 53,3)% ($p<0,001$) Более того, в проспективной подгруппе после проведенного ПФ и через 24 часа после операции у всех пациентов этот показатель соответствовал нормальному значению, в то время, как в ретроспективной подгруппе через 24 часа значение показателя ВЕ < -4,5 определялось у 63,3% (ДИ: 50,6 – 75,2)% пациентов.

2. Внутрисосудистый гемолиз у пациентов кардиохирургической группы.

При изучении динамики внутрисосудистого гемолиза (Рисунок 4.2.1) после операции отмечалось увеличение количества пациентов с показателем гемолиза $> 0,1$ г/л как в ретроспективной, так и проспективной подгруппах: в подгруппе Р до 86,7% (ДИ:76,8 – 94,1)%; в подгруппе П до 50,0% (ДИ:38,8 – 61,2)% . После проведенного ПФ и через 24 часа после операции у пациентов подгруппы П значение показателя внутрисосудистого гемолиза

соответствовало норме, в отличие от ретроспективной подгруппы, в которой через 24 часа от начала проведения общепринятой терапии количество пациентов со значением гемолиза $> 0,1$ г/л составляло 73,3% (ДИ:61,3 – 83,9%).

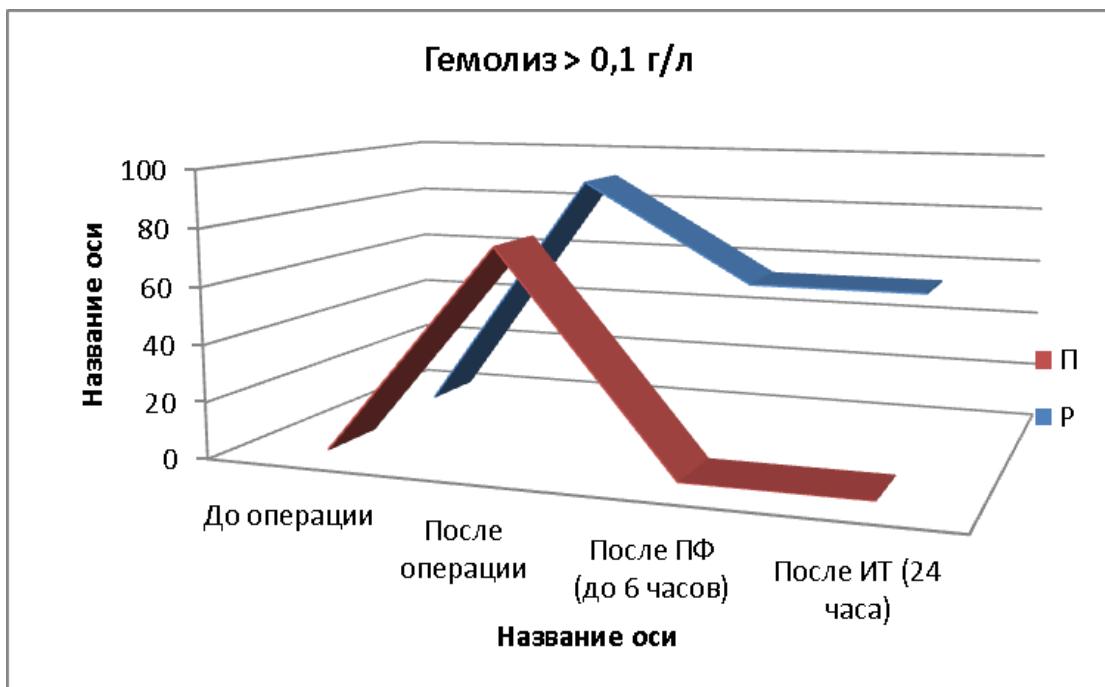


Рисунок 4.2.1. Динамика внутрисосудистого гемолиза $> 0,1$ г/л в ретроспективной и проспективной подгруппах кардиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

Таким образом, в подгруппе П, в которой была применена технология профилактики развития ОППП, включая «ранний» ПФ через 24 часа после операции количество пациентов, у которых отмечалось ухудшение показателей почечной функции (Таблица 4.2.1.) в сравнении с подгруппой Р, в которой проводилась общепринятая ИТ достоверно ($p<0,001$) снизилось: креатинин $> 0,150$ ммоль/л на 18,4%; СКФ < 70 мл/мин на 29,9%; диурез < 210 мл/6 ч на 43,3%; ВЕ -4,5 на 63,3%; гемолиз $> 0,1$ г/л на 73,3%.

Установленная динамика показателей почечной функции в подгруппе П подтверждала эффективность предложенной тактики профилактики

острого послеоперационного почечного повреждения на всех этапах хирургического лечения.

Таблица 4.2.1.

Показатели функции почек, ВЕ и внутрисосудистого гемолиза через 24 часа после операции у пациентов ретроспективной и проспективной подгрупп кардиохирургической группы.

Показатели почечной функции	Исследуемые подгруппы n - 107		Уровень достоверности статистических различий, p
	P n - 60	II n - 47	
Креатинин > 0,150 ммоль/л – степень R (RIFLE)	30,0% (ДИ:19,0 – 42,4)%	11,6% (ДИ: 5,9 – 18,8)%	p=0,018
СКФ < 70 мл/мин – степень R (RIFLE)	38,3% (ДИ:26,3 – 51,1)%	8,4% (ДИ:3,7 – 14,9)%	p<0,001
Диурез < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE)	43,3% (ДИ:30,9 – 56,2)%	0,0% (ДИ:0,0 – 2,1)%	p<0,001
ВЕ -4,5	63,3% (ДИ:50,6 – 75,2)%	0,0% (ДИ:0,0 – 2,1)%	p<0,001
Гемолиз > 0,1 г/л	73,3% (ДИ:61,3 – 83,9)%	0,0% (ДИ:0,0 – 2,1)%	p<0,001

Примечание: p - уровень значимости статистических различий при сравнении доли для двух групп с применением углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса).

3. Внутриоперационные условия развития ОППП.

На основании полученных данных динамики показателей функции почек, ВЕ и внутрисосудистого гемолиза на этапах хирургического лечения, с учетом характера основной патологии и тактики хирургического лечения, путем проведения статистического анализа с применением коэффициента ассоциации ($Ka > 0,5$) (Таблица 4.3.1), были определены основные условия операционной агрессии и установлена их роль в определении риска развития ОППП как в ретроспективной, так и в проспективной подгруппах.

Статистическая обработка полученных результатов позволила определить внутриоперационные факторы риска развития ОППП для всех больных кардиохирургической группы ретро и проспективной подгрупп, не зависящих от характера основной патологии и тактики хирургического лечения.

Таблица 4.3.1

Внутриоперационные условия развития ОППП у пациентов кардиохирургической группы ретро и проспективной подгрупп

№	Условия формирования ОППП	Доля в Р	Доля в П	Уровень достоверности статистических различий, p
1	Длительность операции более 3,5 часов	100,0% (ДИ:96,8 – 100,0)%	97,9% (ДИ:94,0 – 99,8)%	p=0,675
2	ATLS II	38,3% (ДИ: 26,3 – 51,1)%	93,7% (ДИ:87,9 – 97,7)%	p<0,001
3	ATLS III – IV	61,7% (ДИ:48,9 – 73,7)%	6,3% (ДИ:2,3 – 12,1)%	p<0,001
4	Аутотрансфузия: 2дозы аутоэрмассы, 2 аутодозы плазмы.	0,0% (ДИ:0,0 – 3,2)%	100,0% (ДИ:98,0 – 100,0)%	p<0,001
5	Аутотрансфузия: CELL SAVER > 1 л.	0,0% (ДИ:0,0 – 3,2)%	0,0% (ДИ:0,0 – 2,0)%	-
6	Гемотрансфузия > 4 доноров	100,0% (ДИ:96,8 – 100,0)%	3,2% (ДИ:0,6 – 7,7)%	p<0,001
7	Обезболивание с Регионарной анестезией	0,0% (ДИ:0,0 – 3,2)%	0,0% (ДИ:0,0 – 2,0)%	-
8	Обезболивание без Регионарной анестезии	-	-	-
9	Длительность ИК > 1,5 часов	80,0% (ДИ:68,8 - 89,2)%	97,9% (ДИ:94,0 - 99,8)%	p<0,001
10	Длительность пережатия аорты > 50 мин.	78,3% (ДИ: 66,9 – 87,9)%	97,9% (ДИ:94,0 - 99,8)%	p<0,001
11	Реинфузия > 300 мл.	0,0% (ДИ:0,0 – 3,2)%	0,0% (ДИ:0,0 – 2,0)%	-
12	Гемодиллюция «Рестриктивная» - 25 мл/кг	0,0% (ДИ:0,0 – 3,2)%	93,7% (ДИ:87,9 – 97,7)%	p<0,001
13	Гемодиллюция «Либеральная» - 60 мл/кг	100,0% (ДИ:96,8 – 100,0)%	6,3% (ДИ:2,3 – 12,1)%	p<0,001
14	АБКС > 20 см.вод.ст.	90,0% (ДИ:81,0 – 96,3)%	9,5% (ДИ:4,4 – 16,2)%	p<0,001
15	Баллы > 20 АРАНЕ 3 (Риск – IV ст., П. Летальность – 41 – 70%)	100,0% (ДИ:96,8 – 100,0)%	100,0% (ДИ:98,0 – 100,0)%	p=1,000
16	Мочевина > 10 мкм/л	78,3% (ДИ:66,9 – 87,9)%	46,3% (ДИ:36,3 – 56,5)%	p<0,001

Продолжение таблицы

17	Креатинин > 0,150 ммоль/л – степень R (RIFLE)	30,0% (ДИ:19,0 – 42,4)%	50,5%(ДИ: 40,4 – 60,6)%	p=0,018
18	Креатинин > 0,2 ммоль/л – степень I (RIFLE)	70,0% (ДИ:57,6 – 81,0)%	49,5% (ДИ:39,4 – 59,6)%	p=0,018.
19	СКФ < 70 мл/мин – степень R (RIFLE)	38,3%(ДИ: 26,3 – 51,1)%	58,9% (ДИ:48,8 – 68,7)%	p=0,020.
20	СКФ < 45 мл/мин – степень I (RIFLE)	61,7% (ДИ:48,9 – 73,7)%	41,1%(ДИ: 31,3 – 51,2)%	p=0,020.
21	Диурез < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE)	61,7% (ДИ:48,9 – 73,7)%	71,6% (ДИ:62,0 – 80,3)%	p=0,273
22	Диурез < 420 мл/12 ч – степень I (RIFLE)	38,3%(ДИ: 26,3 – 51,1)%	28,4% (ДИ:19,7 – 38,0)%	p=0,273
23	Фуросемидовая проба – (отрецательная)	91,7% (ДИ: 83,2 – 97,3)%	43,2% (ДИ:33,3 – 53,3)%	p<0,001
24	Маннитоловая проба – (отрецательная)	86,7% (ДИ: 76,8 – 94,1)%	41,1% (ДИ:31,3 – 51,2)%	p<0,001
25	ВЕ -4,5	90,0% (ДИ:81,0 – 96,3)%	53,7% (ДИ:43,5 – 63,7)%	p<0,001
26	Гемолиз > 0,1 г/л	91,7% (ДИ: 83,2 – 97,3)%	78,9% (ДИ:70,1 – 86,6)%	p=0,051
27	Лейкоцитоз > 14 г/л	20,0% (ДИ:10,8 – 31,2)%	8,4% (ДИ: 3,7 – 14,9)%	p=0,072
28	ЛИИ > 10	18,3% (ДИ:9,5 – 29,3)%	6,3% (ДИ: 2,3 – 12,1)%	p=0,045
29	Прокальцитонин >2	85,0% (ДИ:74,7 – 93,0)%	53,7% (ДИ:43,5 – 63,7)%	p<0,001
30	Пол мужской	88,3% (ДИ:78,9 – 95,3)%	89,5% (ДИ:82,4 – 94,9)%	p=0,968
31	Пол женский	11,7% (ДИ:4,7 – 21,1)%	10,5% (ДИ:5,1 – 17,6)%	p=0,968
32	Возраст: старше 60	58,3% (ДИ:45,5 – 70,7)%	34,7% (ДИ:25,4 – 44,7)%	p=0,007
33	Возраст: младше 60	41,7%.(ДИ:29,3 - 54,5)%	65,3% (ДИ:55,3 – 74,6)%	p=0,007
34	Диабет	75,0% (ДИ:63,1 – 85,2)%	73,7% (ДИ:64,3 – 82,1)%	p=0,992
35	ГБ	83,3% (ДИ:72,7 – 91,7)%	82,1% (ДИ:73,7 - 89,2)%	p=0,984
36	ССН 2а	75,0% (ДИ: 63,1 – 85,2)%	72,6% (ДИ:63,1 – 81,2)%	p=0,889
37	ХПН	25,0% (ДИ: 14,8 – 36,9)%	26,3% (ДИ:17,9 – 35,7)%	p=0,992
38	ИВЛ >4 ч	100,0% (ДИ:96,8 – 100,0)%	87,4% (ДИ: 79,9 – 93,3)%	p=0,002
39	ИТ общая	100,0% (ДИ:96,8 – 100,0)%	0,0% (ДИ:0,0 – 2,0)%	p<0,001.

Продолжение таблицы

40	ИТ профил. (ПЛАЗМАФЕРЕЗ)	0,0% (ДИ:0,0 – 3,2)%	100,0% (ДИ:98,0 – 100,0)%	p<0,001
41	ИЛ-6 > 13,3 пг/мл	-	85,3%(ДИ:77,4 – 91,7)%	-
42	ИЛ-18 >251 пг/мл	-	95,5%.(ДИ:90,2 – 97,1)%	-
43	NGLA > 100 пг/мл	-	97,9% (ДИ:94,0 - 99,8)%	-
44	Цистатин С > 1,3 мкм/мл	-	93,7% (ДИ:87,9 – 97,7)%	-
45	Лактат > 2 ммоль/л	-	78,9% (ДИ:70,1 – 86,6)%	-
46	sICAM > 540 пг/мл	-	88,4%.(ДИ:81,2 – 94,1)%	-
47	sVCAM > 600 пг/мл	-	95,8%.(ДИ:90,8 – 98,9)%	-
48	CD95 > 150 нг/мл	-	97,9%.(ДИ:94,0 – 99,8)%	-
49	NO < 5,6 мкмоль/л	-	77,9%.(ДИ:68,9 – 85,7)%	-
50	Fw > 11 мкг/мл	-	82,1%.(ДИ:73,7 – 89,2)%	-
51	Эндотелин > 0,5 мкмоль/л	-	88,4%.(ДИ:81,2 – 94,1)%	-
52	Летальность	46,7% (ДИ:34,0 – 59,5)%	25,3% (ДИ:17,0 – 34,6)%	p=0,011 CAP=21,4%

Примечание: p - уровень значимости статистических различий при сравнении доли для двух групп с применением углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса).

К ним относятся:

- Длительность операции более 3,5 часов – 100,0% (ДИ:96,8 – 100,0)
- ATLS III – IV – 61,7% (ДИ:48,9 – 73,7)%
- Гемотрансфузия > 4 доноров – 100,0% (ДИ:96,8 – 100,0)%
- Снижение СКФ:
 - < 70 мл/мин – степень R (RIFLE) – 38,3%(ДИ: 26,3 – 51,1)%
 - < 45 мл/мин – степень I (RIFLE) – 61,7% (ДИ:48,9 – 73,7)%
- Внутрисосудистый гемолиз > 0,1 г/л – 91,7% (ДИ: 83,2 – 97,3)%
- Гемодилюция «Либеральная» 60 мл/кг – 100,0% (ДИ:96,8 – 100,0)%
- Темп диуреза
 - < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE) – 61,7% (ДИ:48,9 – 73,7)%
 - < 420 мл/12 ч – степень I (RIFLE) – 38,3%(ДИ: 26,3 – 51,1)%
- ИТ без плазмафереза – 100% (ДИ 98,6 – 100)%
- ВЕ – 4,5 – 90,0% (ДИ:81,0 – 96,3)%

На основании многофакторного анализа также определены внутриоперационные повреждающие факторы, характерные для основной патологии и тактики хирургического лечения:

длительность ИК > 1,5 часов - 80,0% (ДИ:68,8 - 89,2%); длительность пережатия аорты > 50 мин. - 78,3% (ДИ: 66,9 – 87,9%); гипотермия < 35,5С – 95,7% (ДИ: 87,9 – 97,5)%; К плазмы > 5,5 - 85,6% (ДИ: 73,4 – 92,5)%

Наряду с этим, определена роль сопутствующих заболеваний в формировании ОППП. Установлено, что наличие сопутствующих заболеваний увеличивают риск развития острого послеоперационного почечного повреждения не менее чем:

гипертоническая болезнь - на 83,3% (ДИ:72,7 – 91,7%); сахарный диабет – на 75,0% (ДИ:63,1 – 85,2%); ССН2Б – на 75,0% (ДИ: 63,1 –

85,2%); хроническая почечная недостаточность – на 25,0% (ДИ: 14,8 – 36,9%).

На основании многофакторного анализа определена роль внутрисосудистого гемолиза, повышающего риск развития ОППП у пациентов ангиохирургической группы на 98,60% (ДИ: 95,9-99,9)%, а также установлена его корреляционная зависимость ($K_a > 0,5$) между:

- гемолиз >0.1 г/л - ВЕ, диурез, креатинин, СКФ, ИЛ-6, 18, цистатин-С (1,0);
- гемолиз >0.1 г/л - объём реинфузии >300 мл (1,0);
- гемолиз >0.1 г/л - числом доноров >4 (1,0);
- гемолиз >0.1 г/л - длительностью пережатия аорты > 1 часа (1,0)

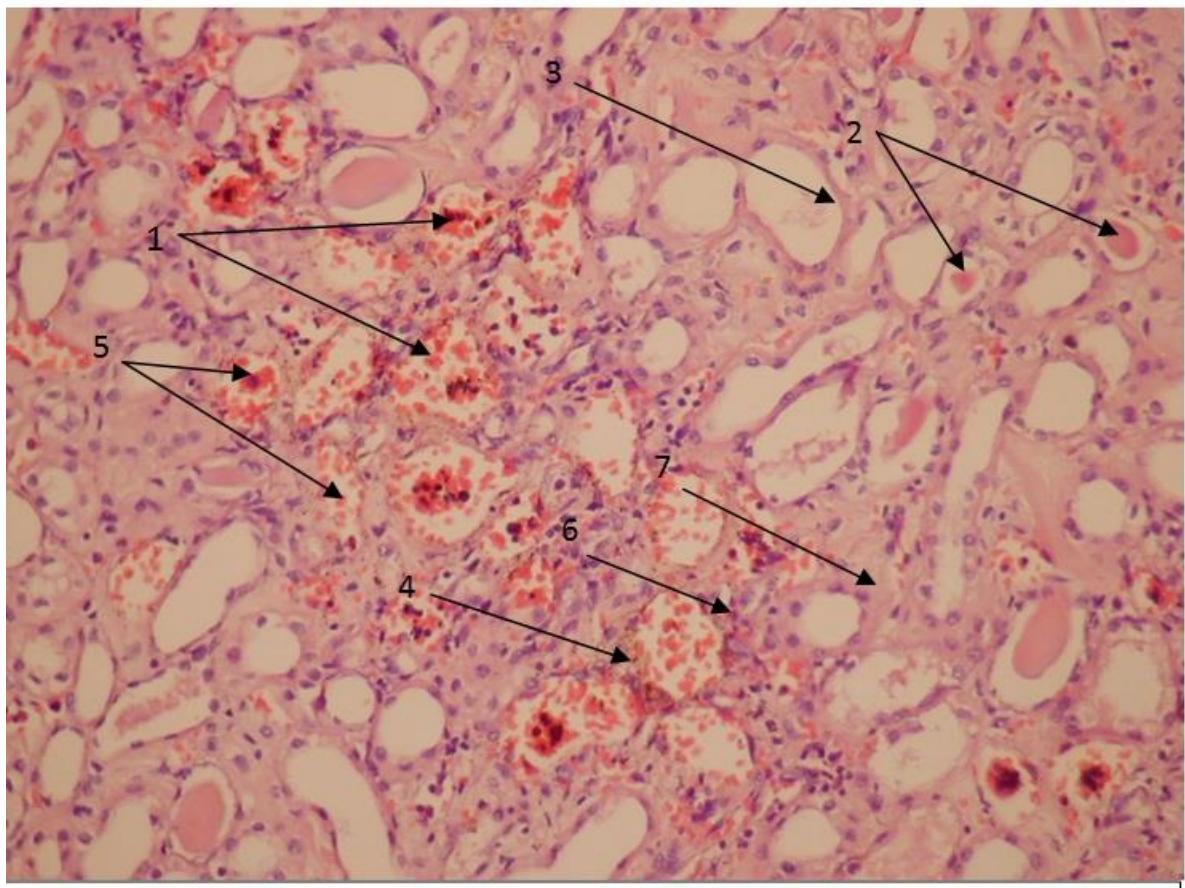
На основании статистического анализа полученных результатов при изучении пациенто проспективной подгруппы установлена роль эндотелиальной дисфункции в формировании острого послеоперационного повреждения почек, которая определяется превалированием эндотелиоконстрикторов над эндотелиодилататорами, что способствует повышению риска развития такого рода осложнения:

$sICAM > 540$ пг/мл – на 88,4%.(ДИ:81,2 – 94,1)%; $sVCAM > 600$ пг/мл – на 95,8%.(ДИ:90,8 – 98,9)%; CD95 (апоптоз) > 150 нг/мл – на 97,9%.(ДИ:94,0 – 99,8)%; NO < 5.6 мкмоль/л – на 77,9%.(ДИ:68,9 – 85,7)%; Fw > 11 мкг/мл – на 82,1%.(ДИ:73,7 – 89,2)%; Эндотелин $> 0,5$ мкмоль/л – на 88,4%.(ДИ:81,2 – 94,1)%.

4. Типовой морфологический эквивалент ОППП

При изучении морфологического субстрата почки умершего пациента кардиохирургической группы (**Рисунок 4.4.1**) характерными изменениями считали выраженное венозное полнокровие, гиалиновые цилиндры в части

канальцев, атрофия эпителия канальцев, очаговый гемосидероз, эритроциты в просвете канальцев, слабовыраженная лимфоцитарная инфильтрация.



**Рисунок 4.4.1 Почка при ОППП. Кардиохирургическая группа
Окрашивание гематоксилином и эозином, х 200.**

Выраженное венозное полнокровие (1), гиалиновые цилиндры в части канальцев (2), атрофия эпителия канальцев (3), очаговый гемосидероз (4), эритроциты в просвете канальцев (5), слабовыраженная лимфоцитарная инфильтрация (7), фиброз (8).

5. Анализ летальности

При расчете снижения абсолютного риска возникновения летальных случаев (**Рисунок 4.5.1**) при ОППП без учета степени тяжести заболевания было показано статистически значимое снижение риска летальности в подгруппе П по сравнению с подгруппой Р на уровне значимости $p<0,011$.

Снижение абсолютного риска составило 21,4% (ДИ: 6,0 – 36,0)%, т.е. в среднем на 21,4% уровень летальности в подгруппе П был достоверно ниже, чем в подгруппе Р.

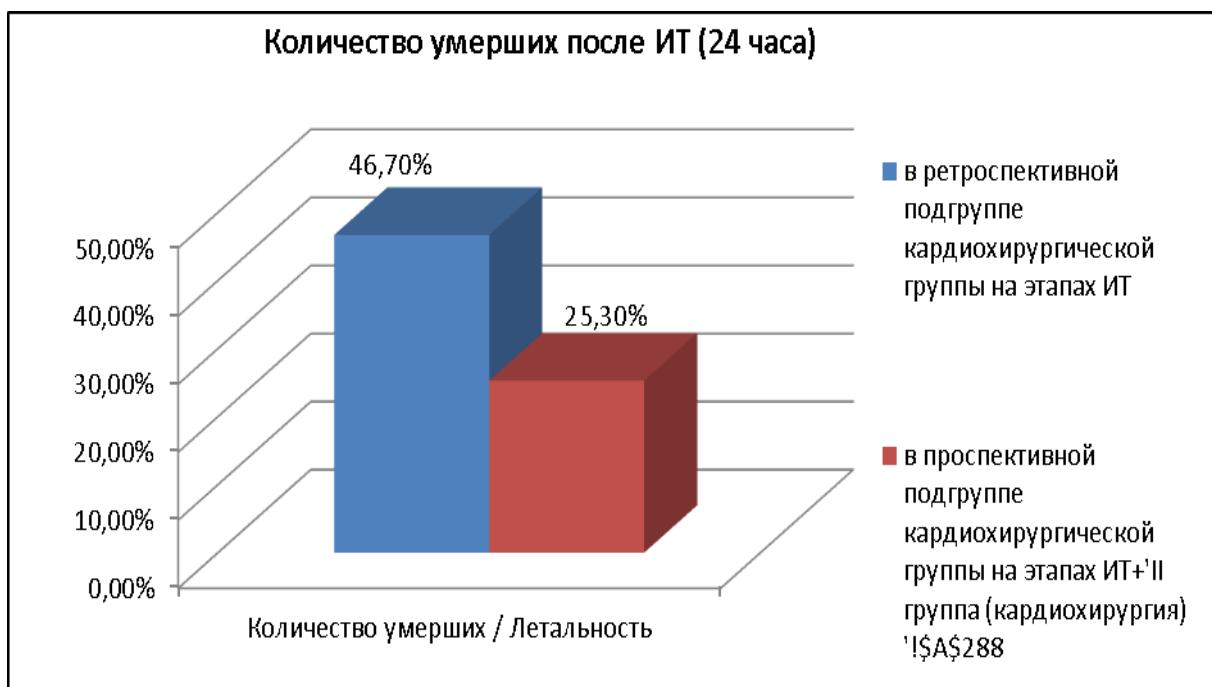


Рисунок 4.5.1. Летальность в кардиохирургической группе ретро и проспективной подгрупп.

ГЛАВА V

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОГНОМОНИЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК В АБДОМИНАЛЬНОЙ ГРУППЕ

1. Показатели почечной функции у пациентов абдоминальной группы.

У всех пациентов абдоминальной группы были изучены показатели почечной функции, включая показатели шкалы RIFLE, на всех этапах хирургического лечения.

Было установлено, что перед операцией показатели, отражающие функцию почек достоверно не отличались по подгруппам Р и П (**Таблица 5.1.1**).

В подгруппе Р кроме исходных значений, показатели почечной функции изучались после операции и через 24 часа после операции (**Таблица 6.1.2**).

В подгруппе П показатели почечной функции изучались после операции, после ПФ и через 24 часа после операции (**Таблица 5.1.3**).

Таблица 5.1.1

Показатели функции почек, ВЕ и внутрисосудистого гемолиза до операции у пациентов абдоминальной группы ретро и проспективных подгрупп.

Показатели почечной функции	Исследуемые подгруппы n - 120		P
	P n - 70	П n - 50	
Мочевина плазмы > 10 мкм/л	17,10%(ДИ:9,2 – 27,0)%	16,70%(ДИ:10,0 – 24,6)%	p=0,897
Креатинин > 0,150 ммоль/л – степень R (RIFLE)	12,90% (ДИ:6,0 – 21,8)%	13,70% (ДИ:7,7 – 21,1)%	p=0,952
Креатинин > 0,2 ммоль/л – степень I (RIFLE)	2,90%(ДИ:0,3 – 8,1)%	2,90%(ДИ:0,5 – 7,1)%	p=0,675
СКФ < 70 мл/мин – степень R (RIFLE)	10,07%(ДИ:4,0 – 18,2)%	7,80%(ДИ:3,4 – 13,9)%	p=0,826
СКФ < 45 мл/мин – степень I (RIFLE)	0,0% (ДИ:0,0 – 2,7)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	-
Диурез < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE)	0,0% (ДИ:0,0 – 2,7)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	-
Диурез < 420 мл/12 ч – степень I (RIFLE)	2,90%(ДИ:0,3 – 8,1)%	1,00%(ДИ:0,0 – 3,8)%	p=0,742
ВЕ - 4,5	1,40%(ДИ:0,0 – 5,6)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	p=0,850
Гемолиз > 0,1 г/л	0,0% (ДИ:0,0 – 2,7)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	-

Примечание: p - уровень значимости статистических различий при сравнении доли для двух групп с применением углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса).

Таблица 5.1.2

Показатели функции почек, ВЕ и внутрисосудистого гемолиза у пациентов ретроспективной подгруппы на этапах хирургического лечения.

Контроль	Период исследования			
	До операции	После операции	После ИТ (24 часа)	P
	1	2	3	4
Креатинин > 0,150 ммоль/л – степень R (RIFLE)	12,90% (ДИ:6,0 – 21,8)%	31,4% (ДИ:21,0 – 42,9)%	30,0% (ДИ:19,7 – 41,4)%	P ¹ =0,045 P ² =0,071 P ³ =1,0
СКФ < 70 мл/мин – степень R (RIFLE)	10,07% (ДИ:4,0 – 18,2)%	48,6% (ДИ:36,8 – 60,4)%	48,6% (ДИ:36,8 – 60,4)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001 P ³ =1,0
Диурез < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE)	0,0% (ДИ:0,0 – 2,7)%	44,3% (ДИ:32,7 – 56,2)%	40,0% (ДИ:28,7 – 51,9)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001 P ³ =0,943
ВЕ -4,5	0,0% (ДИ:0,0 – 2,7)%	91,4% (ДИ:83,6 – 96,9)%	77,1% (ДИ:66,5 – 86,3)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001 P ³ =0,103
Гемолиз > 0,1 г/л	0,0% (ДИ:0,0 – 2,7)%	87,1% (ДИ:78,2 – 94,0)%	45,7% (ДИ:34,1 – 57,6)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001 P ³ <0,001

Примечание:

p¹ – уровень статистической значимости (применение метода множественных сравнений: процедура МЛГ, критерий Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе абдоминальной группы до операции и сразу после операции;

p² – уровень статистической значимости (применение метода множественных сравнений: процедура МЛГ, критерий Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе абдоминальной группы до операции и после ИТ(24 часа);

p³ – уровень статистической значимости (применение метода множественных сравнений. процедура МЛГ, критерий Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе абдоминальной группы после операции и после ИТ(24 часа).

Таблица 6.1.3

Показатели функции почек, ВЕ и внутрисосудистого гемолиза у пациентов проспективной подгруппы на этапах хирургического лечения.

Контроль	Период исследования				P
	До операции	После операции	После ПФ (до 6 часов)	После ИТ (24 часа)	
	1	2	3	4	
Креатинин > 0,150 ммоль/л – степень R (RIFLE)	13,70% (ДИ:7,7 – 21,1)%	24,5% (ДИ:16,6 – 33,4)%	21,6% (ДИ:14,1 – 30,1)%	14,7% (ДИ:8,5 – 22,3)%	$P^1=0,135 P^2=0,135$ $P^3=0,135 P^4=0,135$ $P^5=0,135 P^6=0,135$
СКФ < 70 мл/мин – степень R (RIFLE)	7,80% (ДИ:3,4 – 13,9)%	37,3% (ДИ:28,1 – 46,9)%	20,6% (ДИ:13,3 – 29,0)%	7,80% (ДИ:3,4 – 13,9)%	$P^1<0,001 P^2=0,110$ $P^3=1,000 P^4=0,102$ $P^5<0,001 P^6=0,110$
Диурез < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE)	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	39,2% (ДИ:29,9 – 49,0)%	4,9% (ДИ:1,6 – 10,0)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	$P^1<0,001 P^2=0,252$ $P^3=1,000 P^4<0,001$ $P^5<0,001 P^6=0,252$
ВЕ -4,5	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	71,6% (ДИ:62,3 – 80,0)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	$P^1<0,001 P^2=1,0$ $P^3=1,0 P^4<0,001$ $P^5<0,001 P^6=1,0$
Гемолиз > 0,1 г/л	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	73,5% (ДИ:64,5 – 81,7)%	17,6% (ДИ:10,8 – 25,7)%	1,00% (ДИ:0,0 – 3,8)%	$P^1<0,001 P^2<0,001$ $P^3=1,0 P^4<0,001$ $P^5<0,001 P^6<0,001$

Примечание:

p^1 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе абдоминальной группы до операции и сразу после операции;

p^2 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе абдоминальной группы до операции и после ИТ(6 час);

p^3 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе абдоминальной группы до операции и после ИТ(24 часа).

p^4 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе абдоминальной группы после операции и после ИТ(6 час).

p^5 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе абдоминальной группы после операции и после ИТ(24 часа).

P^6 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе абдоминальной группы после ИТ(6 час) и после ИТ(24 часа).

В абдоминальной группе, при изучении показателей функции почек было установлено, что при поступлении уровень креатинина $> 0,150$ ммоль/л (степень R согласно шкале RIFLE) в подгруппе Р определялся у 12,9% (ДИ:6,0 – 21,8)% пациентов (**Рисунок 5.1.1**), в проспективной подгруппе – у 13,70% % (ДИ:7,7 – 21,1)% пациентов (**Рисунок 5.1.2**) при этом $p^1=0,135$, т.е. количество пациентов достоверно не отличалось по подгруппам.

После операции, количество пациентов с уровнем креатинина более 150 ммоль/л в подгруппе Р возросло до 31,4% (ДИ:21,0 – 42,9)%, в подгруппе П количество пациентов составляло 32,9% (ДИ: 28,4 – 40,6)%.

После проведенного через 6 часов ПФ в подгруппе П этот показатель снизился до 21,6% (ДИ:14,1 – 30,1)%, а через 24 часа количество пациентов с уровнем креатинина выше 150 ммоль/л составляло 14,7% (ДИ:8,5 – 22,3)% в сравнении с подгруппой Р, в которой, не смотря на проводимую общепринятую интенсивную терапию этот показатель соответствовал 30,0% (ДИ:19,7 – 41,4)% ($p<0,001$).

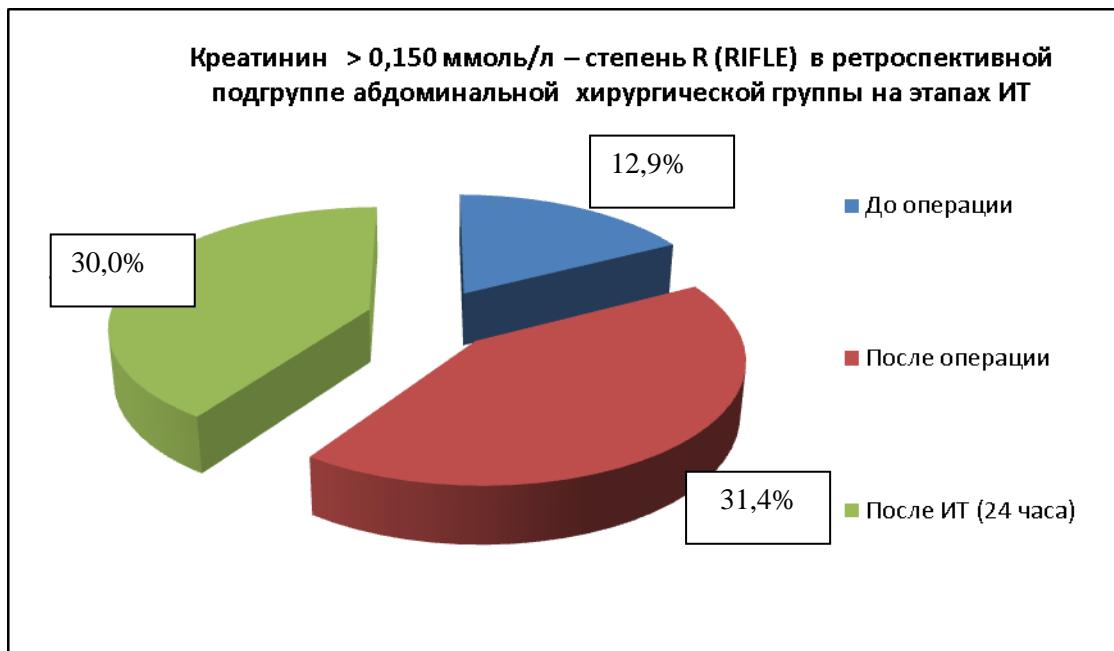


Рисунок 5.1.1 Динамика креатинина > 0,150 ммоль/л в ретроспективной подгруппе абдоминальной группы на этапах хирургического лечения.

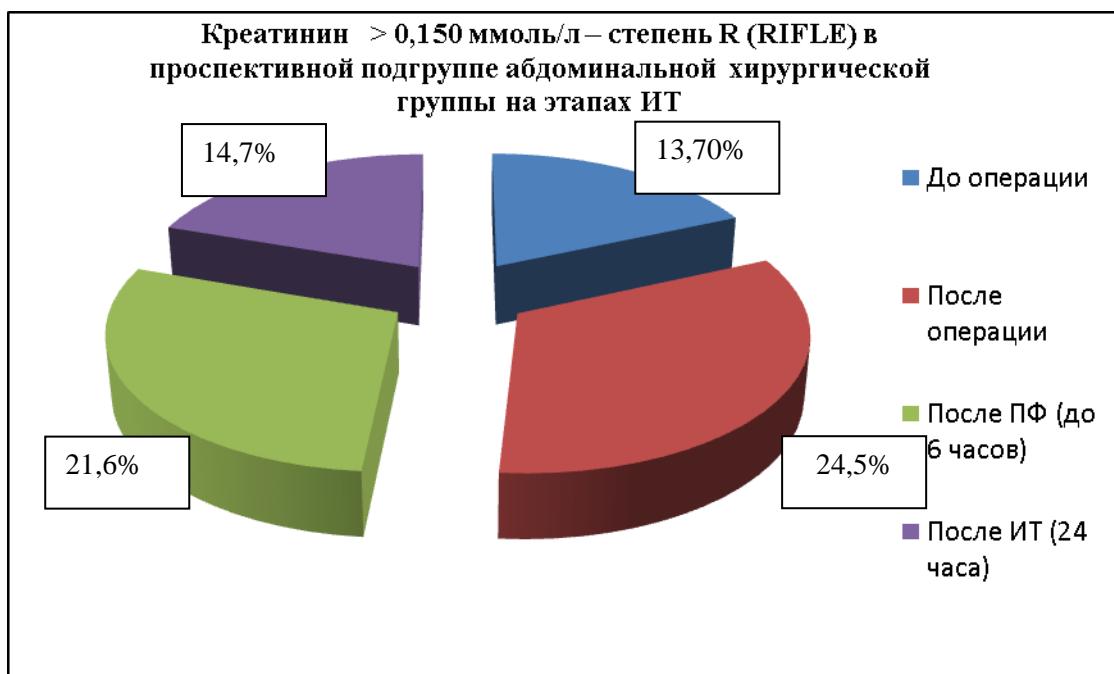


Рисунок 5.1.2. Динамика креатинина > 0,150 ммоль/л в проспективной подгруппе абдоминальной группы на этапах хирургического лечения.

Похожая динамика была установлена и в отношении показателя СКФ (Рисунок 5.1.3): при поступлении значение СКФ ниже 70 мл/мин (степень R

согласно шкале RIFLE) было установлено у 10,07% (ДИ:4,0 – 18,2)% пациентов подгруппы Р и у 7,80% (ДИ: 3,4 – 13,9)% пациентов подгруппы П (**Рисунок 5.1.4**). После операции снижение СКФ ниже 70 мл/мин было установлено у 48,6% (ДИ:36,8 – 60,4)% пациентов ретроспективной подгруппы и 37,3% (ДИ:46,3 – 64,2)% проспективной подгруппы.

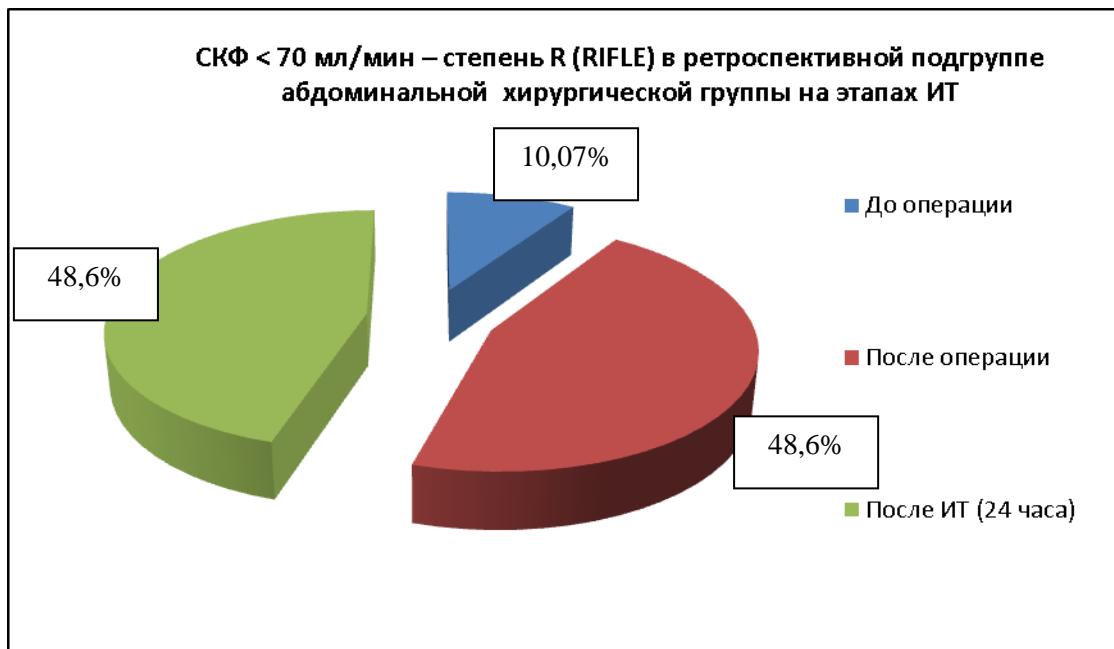


Рисунок 5.1.3. Динамика СКФ < 70 мл/мин в ретроспективной подгруппе абдоминальной группы на этапах хирургического лечения.

В подгруппе П после проведенного через 6 часов после поступления ПФ количество пациентов со значением СКФ ниже 70 мл/мин уменьшилось до 20,6% (ДИ:23,7 –36,7)% , а через 24 часа после операции их число соответствовало исходному значению 7,80% (ДИ:3,4 – 13,9)% , в сравнении с ретроспективной подгруппой, в которой, не смотря на проводимую общепринятую ИТ, количество пациентов составляло 48,6% (ДИ: 29,5 – 53,4)% .

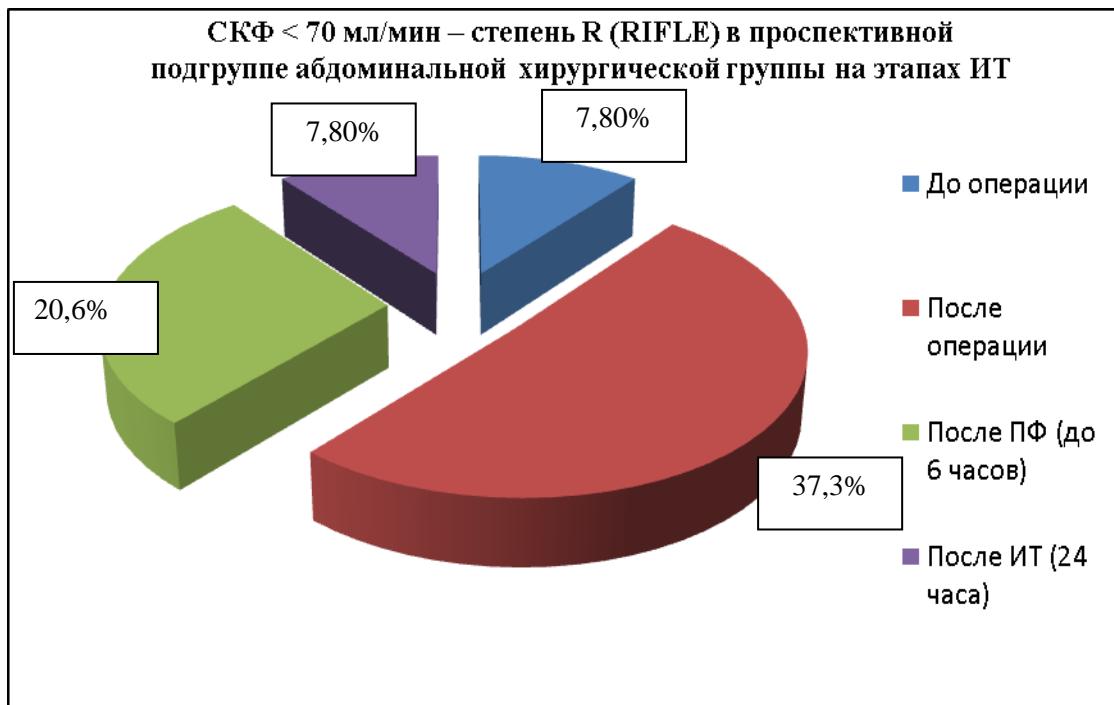


Рисунок 5.1.4. Динамика СКФ < 70 мл/мин в проспективной подгруппе абдоминальной группы на этапах хирургического лечения.

При анализе показателей темпа диуреза (Рисунок 5.1.5), при поступлении, как в ретроспективной, так и проспективной подгруппах снижения темпа диуреза менее 210 мл/6 ч не было установлено. После операции в ретроспективной подгруппе количество пациентов с темпом диуреза менее 210 мл/6 ч составило 44,3% (ДИ:32,7 – 56,2%), а в проспективной подгруппе 39,2% (ДИ:29,9 – 49,0%) и достоверно ($P^2=0,252$) по подгруппам не отличались.

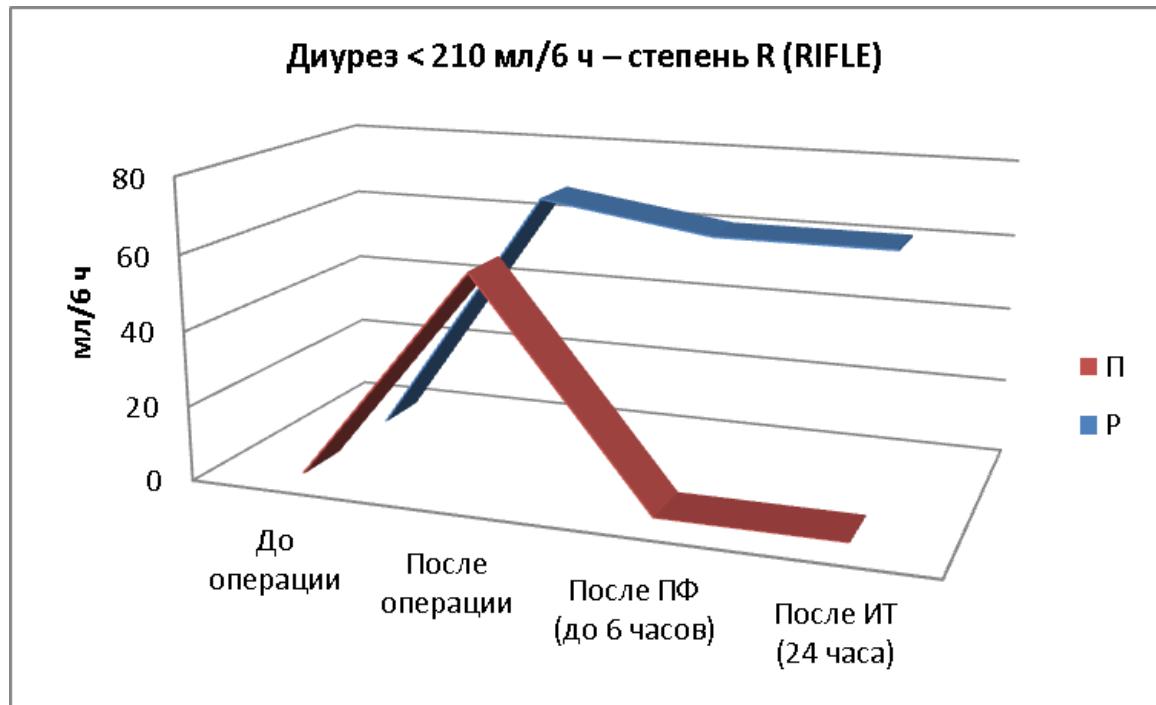


Рисунок 5.1.5. Динамика темпа диуреза < 210 мл/6 ч в ретроспективной и проспективной подгруппах абдоминальной группы на этапах хирургического лечения.

В проспективной подгруппе после проведенного ПФ количество пациентов с темпом диуреза менее 210 мл/6 часов уменьшилось до 4,9% (ДИ:1,6 – 10,0)%, а через 24 часа пациентов с нарушением темпа диуреза не было установлено.

В ретроспективной подгруппе, через 24 часа от начала общепринятой ИТ количество пациентов с нарушением темпа диуреза составляло 40,0% (ДИ:28,7 – 51,9)%, что достоверно ($P^1<0,001$) отличалось от данных проспективной подгруппы.

При анализе показателя буферной емкости (ВЕ) (Рисунок 5.1.6) как в ретроспективной, так и проспективной подгруппах при поступлении у всех пациентов значение этого показателя соответствовало норме.

После операции в ретроспективной подгруппе количество пациентов, у которых ВЕ < -4,5 составляло 91,4% (ДИ:83,6 – 96,9)%, а в проспективной подгруппе - 71,6% (ДИ:62,3 – 80,0)% ($P_2=1,0$). Более того, в проспективной подгруппе после проведенного ПФ и через 24 часа после операции у всех

пациентов этот показатель соответствовал нормальному значению, в то время, как в ретроспективной подгруппе через 24 часа после операции значение показателя $BE < -4,5$ определялось у 77,1% (ДИ:66,5 – 86,3)% пациентов, что достоверно ($P2<0,001$) отличалось от данных проспективной группы

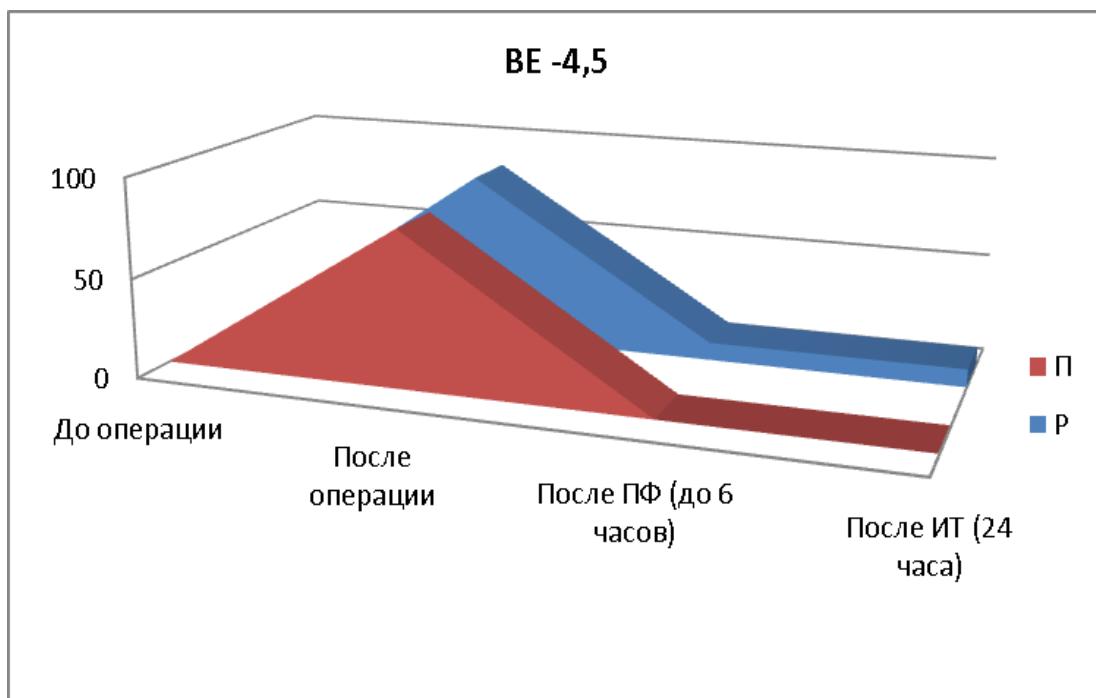


Рисунок 5.1.6. Динамика $BE < -4,5$ в ретроспективной и проспективной подгруппах абдоминальной группы на этапах хирургического лечения.

2. Внутрисосудистый гемолиз у пациентов абдоминальной группы.

При изучении динамики показателя внутрисосудистого гемолиза (Рисунок 5.2.1) отмечалось увеличение количества пациентов с показателем гемолиза $> 0,1$ г/л как в ретроспективной подгруппе – до 87,1% (ДИ:78,2 – 94,0)%, так и проспективной – до 73,5% (ДИ:64,5 – 81,7%) ($P2=0,002$). В проспективной подгруппе через 6 часов после проведенного ПФ у пациентов этой подгруппы значение показателя внутрисосудистого гемолиза соответствовало 17,6% (ДИ:10,8 – 25,7)%, а через 24 часа после операции соответствовало норме. В ретроспективной подгруппе через 24 часа от

начала проведения общепринятой послеоперационной терапии количество пациентов со значением гемолиза $> 0,1$ г/л составляло 45,7% (ДИ:34,1 – 57,6)%.

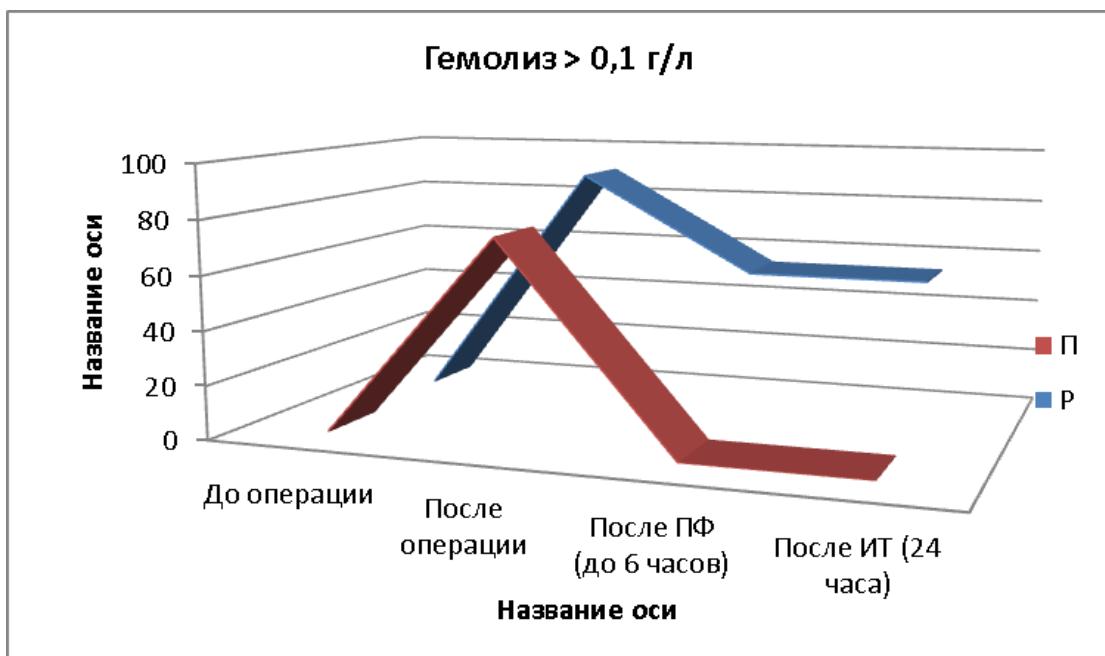


Рисунок 5.2.1. Динамика внутрисосудистого гемолиза $> 0,1$ г/л в ретроспективной и проспективной подгруппах абдоминальной группы на этапах хирургического лечения.

На основании полученных результатов исследования, с учетом его тубуло-обтурационным, гипоксически-ишемическим и гемосидериново-ферритиновым повреждающими микроциркуляцию компонентов, его следует рассматривать как один из важных условий активации развития ОППП.

Таким образом, в подгруппе Р через 24 часа после операции количество пациентов, у которых отмечалось ухудшение показателей почечной функции (Таблица 5.2.1) достоверно ($p<0,001$) отличалось от подгруппы П, в которой была применена разработанная технология профилактики развития ОППП.

Таблица 5.2.1

Показатели функции почек, ВЕ и внутрисосудистого гемолиза через 24 часа после операции у пациентов ретроспективной и проспективной подгрупп абдоминальной группы.

Показатели почечной функции	Исследуемые подгруппы n – 120		Уровень достоверности статистических различий, p
	P n - 70	П n - 50	
Креатинин > 0,150 ммоль/л – степень R (RIFLE)	31,4% (ДИ:21,0 – 42,9)%	14,7% (ДИ:8,5 – 22,3)%	p=0,413
СКФ < 70 мл/мин – степень R (RIFLE)	48,6% (ДИ:36,8 – 60,4)%	7,80% (ДИ:3,4 – 13,9)%	p=0,189
Диурез < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE)	44,3% (ДИ:32,7 – 56,2)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	p=0,611
ВЕ -4,5	97,1% (ДИ:91,9 – 99,7)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	p=0,277
Гемолиз > 0,1 г/л	92,9% (ДИ:85,6 – 97,7)%	1,00% (ДИ:0,0 – 3,8)%	p=0,009

Примечание: p - уровень значимости статистических различий при сравнении доли для двух групп с применением углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса).

При этом количество пациентов с нарушением показателей почечной функции после проведенного ПФ снизилось не менее чем в два раза. Через 24 часа после операции в подгруппе П количество пациентов с нарушением почечной функции приближалось к исходному уровню. Установленная динамика в подгруппе П подтверждала эффективность предложенной тактики профилактики острого послеоперационного почечного повреждения на всех этапах хирургического лечения.

3. Внутриоперационные условия развития ОППП.

На основании полученных данных динамики показателей функции почек, ВЕ и внутрисосудистого гемолиза на этапах хирургического лечения, путем проведения статистического анализа с применением коэффициента

ассоциации ($Ka >0,5$) (**Таблица 5.3.1**), были определены основные условия операционной агрессии и установлена их роль в определении риска развития ОППП как в ретроспективной, так и в проспективной подгруппах абдоминальной группы.

Кроме того, статистическая обработка полученных результатов позволила определить внутриоперационные факторы риска развития ОППП для всех больных абдоминальной группы ретро и проспективной подгрупп, не зависящих от характера основной патологии и тактики хирургического лечения. К ним относятся:

- Длительность операции более 3,5 часов – 85,3% (ДИ:77,7 – 91,5)%
- ATLS III – IV – 71,6%(ДИ:62,3 – 80,0)%
- Гемотрансфузия > 4 доноров – 92,1% (ДИ::85,3 – 98,5)%
- Снижение СКФ:
 - < 70 мл/мин – степень R (RIFLE) – 48,6%(ДИ:36,8 – 60,4)%
 - < 45 мл/мин – степень I (RIFLE) – 51,40%(ДИ:39,6 – 63,2)%
- Внутрисосудистый гемолиз > 92,9%(ДИ:85,6 – 97,7)%
- Гемодилюция «Либеральная» 100,0% (ДИ:97,3 – 100,0)%
- Темп диуреза
 - < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE) – 44,3%(ДИ:32,7 – 56,2)%
 - < 420 мл/12 ч – степень I (RIFLE) – 55,7%(ДИ:43,8 – 67,3)%
- ИТ без плазмафереза – 100% (ДИ 98,6 – 100)%
- ВЕ – 4,5 – 97,1%(ДИ:91,9 – 99,7)%

Таблица 5.3.1

**Внутриоперационные условия развития ОППП у пациентов абдоминальной группы
ретро и проспективной подгрупп**

№	Условия формирования ОППП	Доля в Р	Доля в П	P
1	Длительность операции более 3,5 часов	85,3% (ДИ:77,7 – 91,5)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	p<0,001
2	ATLS II	61,4% (ДИ:49,6 – 72,6)%	97,1% (ДИ:92,9 – 99,5)%	p<0,001
3	ATLS III – IV	71,6%(ДИ:62,3 – 80,0)%	2,9% (ДИ:0,5 – 7,1)%	p<0,001
4	Аутотрансфузия: 2дозы аутоэрмассы, 2 аутодозы плазмы.	0,0% (ДИ:0,0 – 2,7)%	92,2% (ДИ:86,1 – 96,6)%	p<0,001
5	Аутотрансфузия: CELL SAVER > 1 л.	0,0% (ДИ:0,0 – 2,7)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	p=1,0
6	Гемотрансфузия > 4 доноров	92,1% (ДИ::85,3 – 98,5)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	p<0,001
7	Обезболивание с Регионарной анестезией	0,0% (ДИ:0,0 – 2,7)%	100,0% (ДИ:98,1 – 100,0)%	p<0,001
8	Обезболивание без Регионарной анестезии	100,0% (ДИ:97,3 – 100,0)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	p<0,001
9	Длительность ИК > 1,5 часов	0,0% (ДИ:0,0 – 2,7)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	p=1,0
10	Длительность пережатия аорты > 50 мин.	0,0% (ДИ:0,0 – 2,7)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	p=1,0
11	Реинфузия > 300 мл.	0,0% (ДИ:0,0 – 2,7)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	p=1,0
12	Гемодилюция «Рестриктивная» - 25 мл/кг	0,0% (ДИ:0,0 – 2,7)%	100,0% (ДИ:98,1 – 100,0)%	p<0,001
13	Гемодилюция «Либеральная» - 60 мл/кг	100,0% (ДИ:97,3 – 100,0)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	p<0,001
14	АБКС > 20 см.вод.ст.	94,3% (ДИ::87,6 – 98,5)%	14,7% (ДИ:8,5 – 22,3)%	p<0,001
15	Баллы > 20 АРАНЕ 3 (О. Риск – IV ст., П. Летальность – 41 – 70%)	100,0% (ДИ:97,3 – 100,0)%	100,0% (ДИ:98,1 – 100,0)%	p=1,0
16	Мочевина > 10 мкм/л	84,3%(ДИ:74,7 – 91,9)%	63,7%(ДИ:54,1 – 72,8)%	p=0,004

Продолжение таблицы

17	Креатинин > 0,150 ммоль/л – степень R (RIFLE)	31,4%(ДИ:21,0 – 42,9)%	24,5%(ДИ:16,6 – 33,4)%	p=0,413
18	Креатинин > 0,2 ммоль/л – степень I (RIFLE)	68,60%(ДИ:57,1 – 79,0)%	52,90%(ДИ:43,1 – 62,6)%	p=0,058
19	СКФ < 70 мл/мин – степень R (RIFLE)	48,6%(ДИ:36,8 – 60,4)%	37,3%(ДИ:28,1 – 46,9)%	p=0,189
20	СКФ < 45 мл/мин – степень I (RIFLE)	51,40% (ДИ:39,6 – 63,2)%	41,20%(ДИ:31,7 – 51,0)%	p=0,244
21	Диурез < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE)	44,3%(ДИ:32,7 – 56,2)%	39,2%(ДИ:29,9 – 49,0)%	p=0,611
22	Диурез < 420 мл/12 ч – степень I (RIFLE)	55,7%(ДИ:43,8 – 67,3)%	43,1%(ДИ:33,6 – 52,9)%	p=0,143
23	Фуросемидовая проба – (отрецательная)	91,4%(ДИ:83,6 – 96,9)%	71,6%(ДИ:62,3 – 80,0)%	p=0,002
24	Маннитоловая проба – (отрецательная)	87,1%(ДИ:78,2 – 94,0)%	73,5%(ДИ:64,5 – 81,7)%	p=0,044
25	ВЕ -4,5	97,1%(ДИ:91,9 – 99,7)%	92,1%(ДИ:86,1 – 96,6)%	p=0,277
26	Гемолиз > 0,1 г/л	92,9%(ДИ:85,6 – 97,7)%	77,5%(ДИ:68,8 – 85,1)%	p=0,009
27	Лейкоцитоз > 14 г/л	100,0% (ДИ:97,3 – 100,0)%	97,1% (ДИ:92,9 – 99,5)%	p=0,349
28	ЛИИ > 10	100,0% (ДИ:97,3 – 100,0)%	97,1% (ДИ:92,9 – 99,5)%	p=0,349
29	Прокальцитонин >2	97,1% (ДИ:91,9 – 99,7)%	85,3% (ДИ:77,7 – 91,5)%	p=0,012
30	Пол мужской	47,1% (ДИ:35,4 – 59,0)%	56,9% (ДИ:47,1 – 66,4)%	p=0,273
31	Пол женский	52,9% (ДИ:41,0 – 64,6)%	43,1% (ДИ:33,6 – 52,9)%	p=0,273
32	Возраст: старше 60	55,7% (ДИ:43,8 – 67,3)%	40,2% (ДИ:30,8 – 50,0)%	p=0,066
33	Возраст: младше 60	44,3% (ДИ:32,7 – 56,2)%	59,8% (ДИ:50,0 – 69,2)%	p=0,066
34	Диабет	64,3% (ДИ:52,6 – 75,2)%	63,7% (ДИ:54,1 – 72,8)%	p=0,928
35	ГБ	37,1% (ДИ:26,1 – 48,9)%	36,3% (ДИ:27,2 – 45,9)%	p=0,968
36	ССН 2а	38,6% (ДИ:27,4 – 50,4)%	38,2% (ДИ:29,0 – 47,9)%	p=0,905
37	ХПН	12,9% (ДИ:6,0 – 21,8)%	14,7% (ДИ:8,5 – 22,3)%	p=0,905
38	ИВЛ >4 ч	17,1% (ДИ:9,2 – 27,0)%	5,9% (ДИ:2,1 – 11,3)%	p=0,038
39	ИТ общая	100,0% (ДИ:97,3 – 100,0)%	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	p<0,001

Продолжение таблицы				
40	ИТ профил. (ПЛАЗМАФЕРЕЗ)	0,0% (ДИ:0,0 – 2,7)%	100,0% (ДИ:98,1 – 100,0)%	p<0,001
41	ИЛ-6 >13,3 пг/мл	-	97,1% (ДИ:92,9 – 99,5)%	-
42	ИЛ-18 >251 пг/мл	-	96,1% (ДИ:91,4 – 99,0)%	-
43	NGLA > 100 пг/мл	-	100,0% (ДИ:98,1 – 100,0)%	-
44	Цистатин С > 1,3 мкм/мл	-	100,0% (ДИ:98,1 – 100,0)%	-
45	Лактат > 2 ммоль/л	-	97,1% (ДИ:92,9 – 99,5)%	-
46	sICAM > 540 пг/мл	-	99,0% (ДИ:96,2 – 100,0)%	-
47	sVCAM > 600 пг/мл	-	100,0% (ДИ:98,1 – 100,0)%	-
48	CD95 > 150 нг/мл	-	99,0% (ДИ:96,2 – 100,0)%	-
49	NO < 5,6 мкмоль/л	-	100,0% (ДИ:98,1 – 100,0)%	-
50	Fw > 11 мкг/мл	-	100,0% (ДИ:98,1 – 100,0)%	-
51	Эндотелин > 0,5 мкмоль/л	-	99,0% (ДИ:96,2 – 100,0)%	-
52	Летальность	44,3% (ДИ:32,7 – 56,2)%	25,5% (ДИ:17,5 – 34,5)%. CAP=18,8%	p=0,017

Примечание:р - уровень значимости статистических различий при сравнении доли для двух групп с применением углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса).

На основании многофакторного анализа также определены внутриоперационные повреждающие факторы, характерные для основной патологии и тактики хирургического лечения:

лейкоцитоз > 14 г/л - 100,0% (ДИ:97,3 – 100,0%); ЛИИ > 10 - 100,0% (ДИ:97,3 – 100,0%); ИЛ-6 > 13,3 пг/мл - 97,1% (ДИ:92,9 – 99,5%); Прокальцитонин >2 - 97,1% (ДИ:91,9 – 99,7%); обезболивание без регионарной анестезии - 100,0% (ДИ:97,3 – 100,0%); АБКС > 20 см.вод.ст - 94,3% (ДИ::87,6 – 98,5%).

Наряду с этим, определена роль сопутствующих заболеваний в формировании ОППП. Установлено, что наличие сопутствующих заболеваний увеличивают риск развития острого послеоперационного почечного повреждения не менее чем:

гипертоническая болезнь - на 37,1% (ДИ:26,1 – 48,9%); сахарный диабет – на 64,3% (ДИ:52,6 – 75,2%); ССН2Б – на 38,6% (ДИ:27,4 – 50,4%); хроническая почечная недостаточность – на 14,7% (ДИ:8,5 – 22,3%).

На основании многофакторного анализа определена роль внутрисосудистого гемолиза, повышающего риск развития ОППП у пациентов ангиохирургической группы на 98,60% (ДИ: 95,9-99,9%), а также установлена его корреляционная зависимость ($K_a>0,5$) между:

- гемолиз >0,1 г/л - креатинином, sICAM, vICAM, CD-95, fW (1,0);
- гемолиз >0,1 г/л - ИЛ6, 18, NGLA, прокальцитонином (1,0);
- гемолиз >0,1 г/л - СКФ, лактатом, эндотелином (0,67);
- гемолиз >0,1 г/л –темпом диуреза (0,91);
- гемолиз >0,1 г/л –НО (0,71).

На основании статистического анализа полученных результатов при изучении пациенто проспективной подгруппы установлена роль эндотелиальной дисфункции в формировании острого послеоперационного

повреждения почек, которая определяется превалированием эндотелиоконстрикторов над эндотелиодилляторами, что способствует повышению риска развития такого рода осложнения:

$sICAM > 540$ пг/мл – на 99,0% (ДИ:96,2 – 100,0)%; $sVCAM > 600$ пг/мл – на 100,0% (ДИ:98,1 – 100,0)%; CD95 (апоптоз) > 150 нг/мл – на 99,0% (ДИ:96,2 – 100,0)%; NO < 5.6 мкмоль/л – на 100,0% (ДИ:98,1 – 100,0)%; Fw > 11 мкг/мл – на 100,0% (ДИ:98,1 – 100,0)%; Эндотелин $> 0,5$ мкмоль/л – на 99,0% (ДИ:96,2 – 100,0)%.

4. Типовой морфологический эквивалент ОППП

Изучен морфологический субстрат почки умершего пациента абдоминальной группы (**Рисунок 5.4.1**).

Характерными изменениями считали выраженную очаговую лейкоцитарную инфильтрацию стромы, фиброзластоз артерии, гиалиноз артериолы, тотальный некроз эпителия канальцев, обтурацию эритроцитами просвета канальцев, очаговый гемосидероз на фоне выраженного венозного полнокровия, атрофии эпителия канальцев.

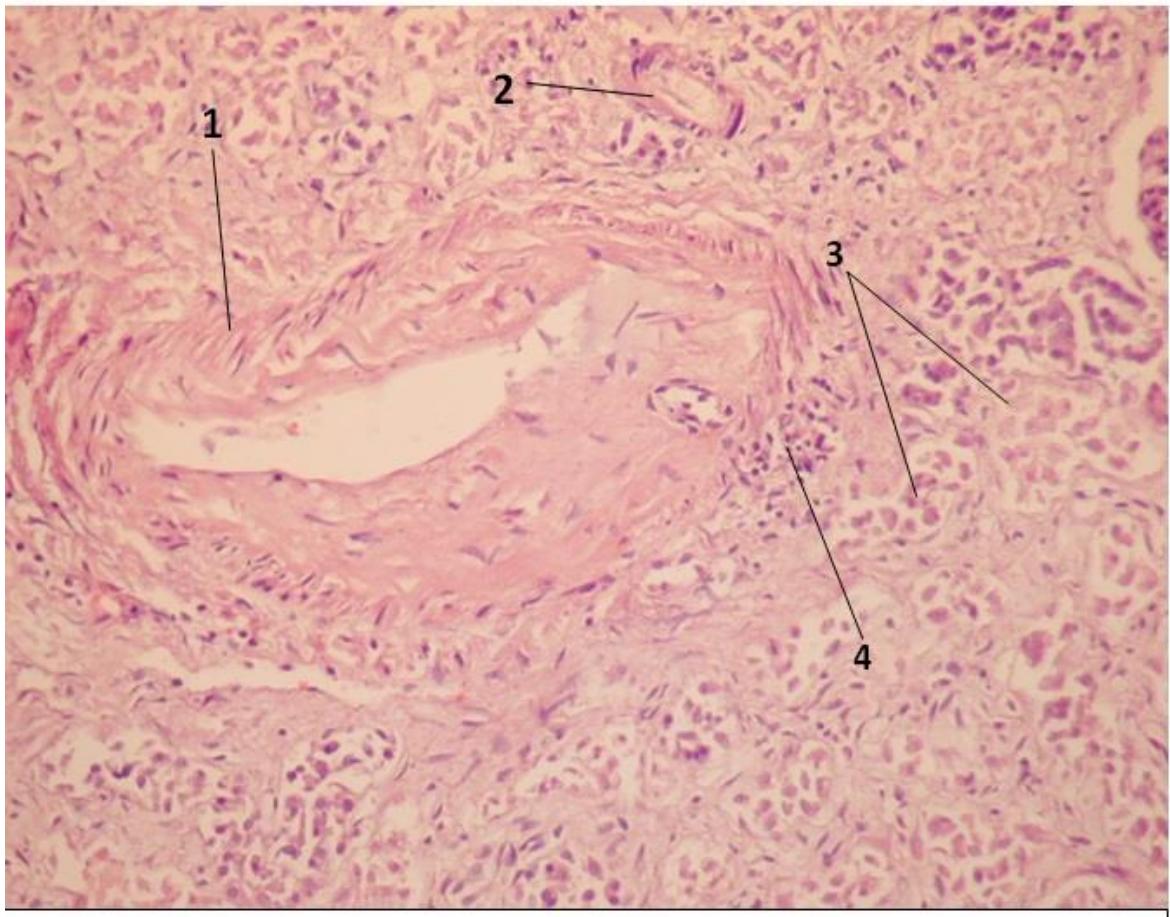


Рисунок 6.3.1. Почка при ОППП

Окрашивание гематоксилином и эозином, х 200.

Фиброзластоз артерии (1), начальный гиалиноз артериолы (2),
тотальный некроз эпителия каналцев (3), очаговая лейкоцитарная
инфилтратация стромы (4)

5. Анализ летальности

При расчете снижения абсолютного риска возникновения летальных случаев при ОППП без учета степени тяжести заболевания (**Рисунок 5.5.1**) было получено статистически значимое снижение риска летальности в проспективной подгруппе (П) по сравнению с ретроспективной подгруппой (Р) на уровне значимости $p=0,017$. Снижение абсолютного риска составило 18,8% (ДИ:4,4 – 32,6)%, т.е. в среднем на 18,8% уровень летальности в подгруппе П был достоверно ниже, чем в подгруппе Р.

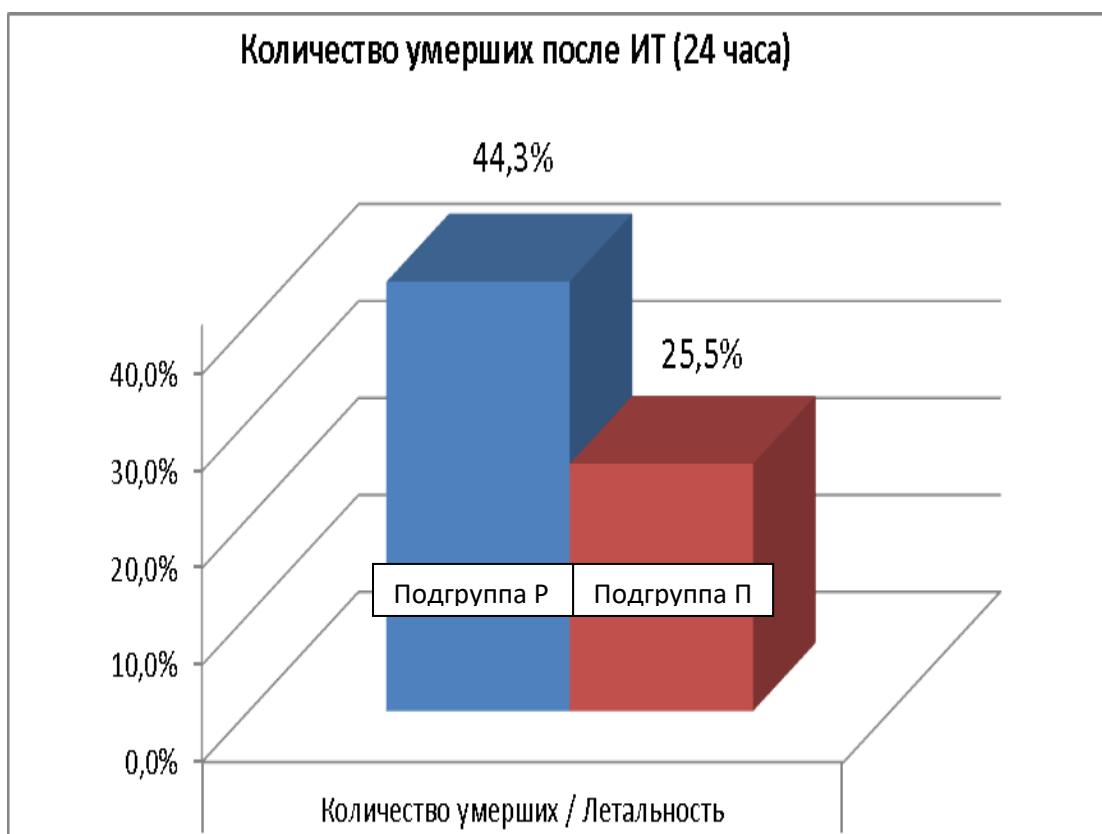


Рисунок 5.5.1. Летальность в абдоминальной группе ретро и проспективной подгрупп

ГЛАВА VI

РОЛЬ ГЕМОЛИЗА В ФОРМИРОВАНИИ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

Реальные возможности современной диагностики почечного повреждения, включают исследования тропонинов, апоптоза, факторов воспаления, нефротоксинов, факторов эндотелиального повреждения. Перечень биологических маркеров острого послеоперационного почечного повреждения насчитывает несколько сотен наименований. При этом исследование механизмов и значения маркеров почечного повреждения после операций не теряет своей актуальности.

Одним из таких маркеров, безусловно, является внутрисосудистый гемолиз, сопровождающий кровопотерю и восполнение ее аллотрансфузией во время оперативного лечения.

Физиологическое «разрушение» эритроцитарных клеток вследствие их естественного старения определяется продолжительностью их жизни, в среднем, от 100 до 130 дней. За весь период жизни, эритроцит «покрывает» расстояние в 150-200 км, из которых около половины составляют так называемые узкие территории. В течение одной минуты эритроцит дважды проходит через капилляры меньшего диаметра (2-4 мкм), чем диаметр эритроцита (7,5 мкм). Нормальный эритроцит проходит синусы селезенки благодаря своему свойству изменять форму. На некоторое время эритроциты задерживаются в синусах селезенки, где сосредоточена специализированная система фильтра и удаления состарившихся эритроцитов.

Внутриклеточный гемолиз – это физиологическая фрагментация (эритрорексис) эритроцитов с последующим лизисом и эритрофагоцитозом в органах ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), преимущественно в селезенке, частично в печени.

90% эритроцитов проходит, не задерживаясь и не подвергаясь фильтрационному отбору. 10% эритроцитов попадает в систему сосудистых синусов, профильтровываясь через поры (фенестры), размер которых на порядок меньше (0,5-0,7 мкм), чем диаметр эритроцита. У «старых» эритроцитов изменяется ригидность мембраны, они фиксируются в синусоидах. В синусах селезенки снижен pH и концентрация глюкозы, так эритроциты подвергаются метаболическому истощению. Макрофаги, расположенные по обеим сторонам синусов селезенки элиминируют «старые» эритроциты: здесь в макрофагах РЭС заканчивается разрушение эритроцита - внутриклеточный гемолиз, благодаря которому разрушается почти 90% эритроцитов.

Внутрисосудистый гемолиз это физиологический «распад» эритроцитов непосредственно в кровотоке. Разрушающиеся эритроциты определяют от 1 до 4 мг свободного гемоглобина (феррогемоглобин с Fe^{2+}) в 100 мл плазмы крови. Освобожденный в кровотоке гемоглобин связывается с белком плазмы - гаптоглобином, который относится к α_2 -глобулинам. Образующийся комплекс гемоглобин-гаптоглобин имеет вес от 140 до 320 кДа, в то время как фильтр клубочков почек «пропускает» молекулы менее 70 кДа. Таким образом, способность гаптоглобина связывать гемоглобин препятствует экстраваскулярному его выведению, при этом комплекс поглощается РЭС и разрушается ее клетками.

При патологическом внутрисосудистом гемолизе существуют три основных фактора формирования острого повреждения почек.

Первый фактор – гемосидериново - ферритиновый.

Гемоглобинсвязывающая емкость гаптоглобина составляет 100 мг в 100 мл крови. Превышение резервной гемоглобинсвязывающей емкости гаптоглобина в крови сопровождается выделением гемоглобина через почки с мочой. Это имеет место при массивном внутрисосудистом гемолизе. Хотя молекулярный вес гемоглобина значительный (64 600 D), он все же способен проникать через гломерулярный барьер. Поступая в почечные канальцы,

гемоглобин адсорбируется клетками почечного эпителия. В последующем, деградация гемоглобина в канальцах сопровождается высвобождением свободного железа, которое катализирует образование радикалов, что под влиянием активированной ксантинооксидазы приводит к образованию высокотоксичного супероксид-радикала. Этот радикал способен повреждать биомолекулы как непосредственно, так и через свои производные, воздействуя на карбонильную группу фосфолипидов мембран, вызывая перекисное окисление липидов и восстановление трехвалентного железа (FeIII) в активных центрах геминовых ферментов в двухвалентное (FeII). Далее под влиянием восстановленного железа происходит образование гидроксил-радикала и гидроксил-аниона, что сопровождается мощным окисляющим действием, приводящим к повреждению не только липидов клеточных мембран, но и белков ионных каналов, структурных белков клетки и ферментов, тем самым активируя некроз эпителиальных клеток канальцев и формирование ОППП.

Второй фактор – тубулярно - обтурационный.

При массивном внутрисосудистом гемолизе и поступлении в кровь значительного количества продуктов распада эритроцитарных клеток и белка, они осаждаются с образованием цилиндров, обтурирующих канальцы почек – тубулярная обструкция. Обструкция канальцев приводит к повышению канальцевого давления, снижению фильтрационного давления и падению СКФ, а также способствует развитию воспаления паренхимы почек, активации иммунного компонента воспаления, сенсибилизации и выработки аутоантител против почечной ткани. При этом происходит гибель ворсин щеточной каемки клеток почечных канальцев, отслаивание клеток эпителия от базальной мембранны, что приводит, в конечном счете, к формированию острого нефротоксического канальцевого некроза.

Третий фактор – гипоксическо - ишемический.

По интенсивности кровоснабжения почки занимают первое место среди других органов. Суммарный кровоток в них составляет 20 — 25 %

ударного объема сердца. Тонус артериол регулируют гормоны и вазоактивные субстанции, большинство из которых образуются непосредственно в почке. Анатомо-функциональной единицей почки является нефрон, включающий капсулу Щумлянского—Боумена, в которой расположен клубочек капилляров — почечное, или мальпигиево, тельце. Диаметр приносящей артериолы в два раза превышает диаметр выносящей. После выхода из клубочка эфферентная артериола вновь разветвляется на капилляры, образуя густую сеть вокруг проксимальных и дистальных извитых канальцев.

Особенностью кровообращения юкстамедуллярного нефrona является то, что эфферентная артериола не распадается с образованием околоканальцевой капиллярной сети, а образует «прямые сосуды», которые располагаются в мозговом веществе почки. При снижении системного давления менее 70 мм. рт. ст. механизмы ауторегуляции почечного кровотока оказываются несостоятельными, что приводит к «сбросу» крови через юкстамедуллярные «прямые сосуды» - шунты Труэта. В результате формируется ишемия коркового почечного вещества и развивается острый нефротоксический канальцевый некроз. Кроме того, почечная ишемия способствует уменьшению выделения в почечном мозговом веществе вазодилататора простагландина, что может еще в большей степени уменьшить почечный кровоток.

Особенно актуальным этот вопрос становится при восполнении кровопотери. Для достижения целевого показателя гемоглобина 90 г/л требовалось при II классе тяжести кровопотери введения аллогенной эритроцитарной массы 1 – 2 дозы и проведение неаппаратной реинфузии 5 мл/кг; при III степени тяжести – 3 – 4 дозы аллогенной эритромассы и неаппаратной реинфузии 6 мл/кг; при IV степени тяжести кровопотери – 7 доз аллогенной эритромассы с реинфузией 8 – 9 мл/кг.

При этом стало очевидным, что в зависимости от тяжести кровопотери больной получал эритромассу не от одного донора, а от двух до шести. Этот

фактор, как риск развития внутрисосудистого гемолиза подтверждает имеющиеся в литературе данные о существовании около 300 эритроцитарных антигенах, которые определяют огромное число групп крови.

Установлено, что при II классе кровопотери внутрисосудистый гемолиз, как правило, составлял $0,4 \pm 0,01$ г/л (при контроле $0,1 \pm 0,001$ г/л), при III классе тяжести – $0,67 \pm 0,01$ г/л, при IV классе – $0,9 \pm 0,001$ г/л, иногда достигая критических величин вплоть до 4 – 6 г/л.

Кроме того, у всех пациентов в раннем послеоперационном периоде согласно рекомендациям KDIGO, 2012г., определялись критерии формирования острого послеоперационного почечного повреждения. Это подтверждалось снижением скорости клубочковой фильтрации $35 \pm 0,08$ мл/мин., повышением ($p < 0,001$) показателей креатинина $0,3 \pm 0,01$ г/л, мочевины более чем в 1,5 раза от исходного, а также снижением не менее чем на 45% клиренс-креатинина.

При определении роли внутрисосудистого гемолиза в формировании ОППП у всех пациентов ангиохирургической, кардиохирургической и абдоминальной групп, путем многофакторного анализа была установлена статистически достоверная ($p < 0,001$) умеренная отрицательная корреляция между уровнем клиренса креатинина и величиной гемолиза. Было отмечено, чем больше величина гемолиза, тем меньше значение показателя клиренса креатинина.

Наряду с этим между величиной гемолиза и уровнем креатинина установлена статистически достоверная ($p < 0,001$) сильная положительная корреляция: чем больше показатель гемолиза, тем больше значение креатинина.

Кроме того, установлено, что у всех пациентов исследуемых групп значение мочевины плазмы достоверно ($p < 0,001$) находится в прямо-пропорциональной зависимости от значения гемолиза: чем выше показатель гемолиза, тем большее значение мочевины плазмы.

На основании многофакторного анализа, отражающего влияние внутрисосудистого гемолиза на показатели почечной функции, путем определения коэффициента ранговой корреляции Кендалла, установлена корреляционная зависимость ($K_a > 0,5$):

у ангиохирургических больных - между показателями гемолиза $> 0,1$ г/л и ВЕ, диурезом, креатинином, СКФ, ИЛ-6, 18, NGLA, цистатином-С (1,0); объёмом реинфузии > 300 мл (1,0); числом доноров > 4 (1,0); длительностью пережатия аорты > 1 часа (1,0)

у кардиохирургических больных - между показателем гемолиза $> 0,1$ г/л и мочевиной, креатинином, СКФ (0,82); диурезом (1,0); ВЕ, длительностью ИК (1,0); NGLA, NO, fW, эндотелином (0,71), К (0,82)

у абдоминальных пациентов - между показателями гемолиза $> 0,1$ г/л и креатинином, sICAM, vICAM, CD-95, fW(1,0); ИЛ6, 18, NGLA, прокальцитонином (1,0); СКФ, лактатом, эндотелином (0,67); диурезом (0,91), NO (0,71).

На основании полученных результатов исследования влияния внутрисосудистого гемолиза на показатели почечной функции, его следует рассматривать как один из важных условий активации развития ОПП с его тубуло-обтурационным, гипоксически-ишемическим и гемосидериново-ферритиновым повреждающими микроциркуляцию компонентами.

ГЛАВА VII

ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

С целью уточнения некоторых механизмов развития острого почечного повреждения в послеоперационном периоде считали целесообразным исследовать эндотелиальную функцию у хирургических пациентов, опираясь на позиции современной парадигмы ОППП. При этом учитывали особенности этиологического фактора (длительность операции и/или искусственного кровообращения и/или пережатия аорты, объем кровопотери и восполнение ее препаратами донорской крови, плазмы) и ответа на системное воспаление под влиянием цитокинов, провоспалительных медиаторов, определяющих не менее шести взаимосвязанных процессов микроциркуляторно-митохондриально-реперфузационного повреждения.

При исследовании показателей эндотелиальной функции у пациентов простспективной подгруппы ангиохирургической группы была установлено их ухудшение после операции в сравнении с дооперационным этапом (**Таблица 7.1**), и последующее улучшение их значения после ПФ и через 24 часа после поступления. Такая же тенденция наблюдалась и при исследовании показателей эндотелиальной функции в кардиохирургической (**Таблица 7.2**) и абдоминальной группах (**Таблица 7.3**).

Таблица 7.1

Показатели эндотелиальной функции у пациентов проспективной подгруппы ангиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

Контроль	Количество (абс., %(ДИ)) (n= 102)				Уровень значимости статистических различий, p
	До операции	После операции	После ПФ (до 6 часов)	После ИТ (24 часа)	
	1	2	3	4	
ИЛ-6> 13,3 пг/мл	0,0% (ДИ:0,0–1,9)%	96,1% (ДИ: 91,4–9,0)%	34,3% (ДИ:25,3–43,9)%	10,8% (ДИ:5,5–17,6)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001 P ³ =0,004 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,001
ИЛ-18>251 пг/мл	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	84,3% (ДИ:76,6–90,8)%	32,4% (ДИ:23,6–41,8)%	18,6% (ДИ:11,6–26,8)%	P ¹ <0,001 p ² <0,001 P ³ <0,001 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,219
NGLA> 100 пг/мл	0,0% (ДИ: 0,0–1,9)%	99,0% (ДИ:96,2–100,0)%	11,8% (ДИ:6,2–18,8)%	8,8% (ДИ:4,1–15,2)%	P ¹ <0,001 P ² =0,002 P ³ =0,018 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,975
Цистатин С > 1,3 мкм/мл	0,0% (ДИ: 0,0–1,9)%	97,1% (ДИ:92,9–99,5)%	6,9% (ДИ:2,8 – 12,6)%	2,9% (ДИ:0,5 – 7,1)%	P ¹ <0,001 P ² =0,072 P ³ =0,671 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,809
sICAM > 540 пг/мл	2,0% (ДИ:0,2–5,6)%	93,1% (ДИ:87,4–97,2)%	59,8% (ДИ:50,0–69,2)%	31,4% (ДИ:22,7–40,8)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001 P ³ <0,001 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,001
sVCAM > 600 пг/мл	1,0% (ДИ:0,0 – 3,8)%	95,1% (ДИ:90,0 – 98,4)%	52,9% (ДИ:43,1 – 62,6)%	20,6% (ДИ:13,3–29,0)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001 P ³ <0,001 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ <0,001
CD5> 150 нг/мл	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	98,0% (ДИ: 94,4 – 99,8)%	43,1% (ДИ: 33,6–2,9)%	10,8% (ДИ: 5,5 – 17,6)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001 P ³ =0,004 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ <0,001
NO < 5,6 мкмоль/л	6,9%. (ДИ:2,8 – 12,6)%	70,6% (ДИ: 61,3 – 79,1)%	12,7% (ДИ:7,0 – 20,0)%	2,0% (ДИ: 0,2 – 5,6)%	P ¹ <0,001 P ² =0,704 P ³ =0,581 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,042
Fw > 11 мкг/мл	2,9% (ДИ: 0,5 – 7,1)%	72,5% (ДИ: 63,4 – 80,8)%	6,9% (ДИ: 2,8 – 12,6)%	0,0% (ДИ: 0,0 – 1,9)%	P ¹ <0,001 P ² =0,809 P ³ =0,671 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,072
Эндотелин> 0,5 мкмоль/л	4,9% (ДИ:1,6 – 10,0)%	18,8% (ДИ: 12,8 – 25,6)%	10,8% (ДИ: 5,5 – 17,6)%	2,9% (ДИ: 0,5 – 7,1)%	P ¹ =0,015 P ² =0,629 P ³ =0,988 P ⁴ =0,488 P ⁵ =0,001 P ⁶ =0,260

Таблица 7.2

Показатели эндотелиальной функции у пациентов проспективной подгруппы кардиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

Контроль	Количество (абс., %(ДИ)) (n= 102)				Уровень значимости статистических различий, p
	До операции	После операции	После ПФ (до 6 часов)	После ИТ (24 часа)	
	1	2	3	4	
ИЛ-6 > 13,3 пг/мл	0,0% (ДИ:0,0 –2,1)%	85,3% (ДИ: 77,4 –91,7)%	33,7% (ДИ:24,5 –43,6)%	7,4% (ДИ: 3,0 –13,5)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001P ³ =0,072 P ⁴ <0,001P ⁵ <0,001 p ⁶ <0,001
ИЛ-18 >251 пг/мл	0,0% (ДИ:0,0 –2,1)%	84,9% (ДИ:76,9 –91,5)%	36,4% (ДИ: 27,1 –46,2)%	14,6% (ДИ: 8,4 –22,1)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001P ³ <0,001 P ⁴ <0,001P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,007
NGLA > 100 пг/мл	0,0% (ДИ:0,0 –2,1)%	97,9% (ДИ: 94,0 –99,8)%	25,3% (ДИ: 17,0 –34,6)%	2,1% (ДИ: 0,2 –6,0)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001P ³ =0,91 P ⁴ <0,001P ⁵ <0,001 P ⁶ <0,001
Цистатин С > 1,3 мкм/мл	0,0% (ДИ:0,0 –2,1)%	93,7% (ДИ: 87,9 –97,7)%	22,1% (ДИ: 14,3 –31,1)%	5,3% (ДИ:1,7 –10,7)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001P ³ =0,252 P ⁴ <0,001P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,012
sICAM > 540 пг/мл	1,1% (ДИ: 0,0 –4,1)%	88,4% (ДИ: 81,2 –94,1)%	29,5% (ДИ: 20,7 –39,1)%	15,8% (ДИ: 9,1 –23,9)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001P ³ =0,002 P ⁴ <0,001P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,221
sVCAM > 600 пг/мл	0,0% (ДИ:0,0 –2,1)%	95,8% (ДИ:90,8 –98,9)%	36,8% (ДИ:27,4 –46,9)%	13,7% (ДИ:7,5 –21,4)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001P ³ <0,001 P ⁴ <0,001P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,005
CD 5 > 150 нг/мл	0,0% (ДИ:0,0 –2,1)%	97,9% (ДИ: 94,0 –99,8)%	15,8% (ДИ: 9,1 –23,9)%	7,4% (ДИ: 3,0 –3,5)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001P ³ =0,072 P ⁴ <0,001P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,461
NO < 5,6 мкмоль/л	7,4% (ДИ: 3,0 – 3,5)%	77,9% (ДИ: 68,9 – 85,7)%	8,4% (ДИ: 3,7 –14,9)%	0,0% (ДИ:0,0 –2,1)%	P ¹ <0,001 P ² =1,0P ³ =0,072 P ⁴ <0,001P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,036
Fw > 11 мкг/мл	3,2% (ДИ: 0,6 –7,7)%	82,1% (ДИ:73,7 –89,2)%	24,2% (ДИ:16,1 – 33,4)%	9,5% (ДИ:4,4 – 16,2)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001P ³ =0,508 P ⁴ <0,001P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,085
Эндотелин> 0,5 мкмоль/л	12,6% (ДИ: 6,7 –20,1)%	88,4% (ДИ: 81,2 –94,1)%	5,3% (ДИ: 1,7 –10,7)%	1,1% (ДИ: 0,0 – 4,1)%	P ¹ <0,001 p ² =0,494p ³ =0,019 p ⁴ <0,001p ⁵ <0,001 p ⁶ =0,646

Таблица 7.3

Показатели эндотелиальной функции у пациентов проспективной подгруппы абдоминальной группы на этапах хирургического лечения.

Контроль	Количество (абс., %(ДИ)) (n= 102)				Уровень значимости статистических различий, p
	До операции	После операции	После ПФ (до 6 часов)	После ИТ (24 часа)	
	1	2	3	4	
ИЛ-6 > 13,3 пг/мл	21,6% (ДИ:14,1–30,1)%	79,4% (ДИ:71,0–86,7)%	52,9% (ДИ:43,1–62,6)%	22,5% (ДИ:14,9–31,2)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001 P ³ =1,000 P ⁴ =0,002 P ⁵ <0,001 P ⁶ <0,001
ИЛ-18 >251 пг/мл	33,3% (ДИ:24,5–2,9)%	73,5% (ДИ:64,5 – 81,7)%	41,20% (ДИ:31,7 – 51,0)%	35,3% (ДИ:26,2–44,9)%	P ¹ <0,001 P ² =0,794 P ³ =0,999 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,915
NGLA > 100 пг/мл	2,0% (ДИ:0,2 – 5,6)%	91,2% (ДИ:84,8 – 95,9)%	17,6% (ДИ:10,8 – 25,7)%	2,90% (ДИ:0,5 – 7,1)%	P ¹ <0,001 P ² =0,002 P ³ =1,0 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,008
Цистатин С > 1,3 мкм/мл	0,0% (ДИ:0,0 – 1,9)%	87,3% (ДИ:80,0 – 93,0)%	11,8% (ДИ:6,2 – 18,8)%	2,90% (ДИ:0,5 – 7,1)%	P ¹ <0,001 P ² =0,002 P ³ =0,671 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,174
sICAM > 540 пг/мл	28,4% (ДИ: 20,0 – 7,7)%	82,4% (ДИ:74,3 – 89,2)%	46,1% (ДИ: 36,4 – 55,9)%	30,4% (ДИ: 1,8–39,7)%	P ¹ <0,001 P ² =0,105 P ³ =0,999 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,194
sVCAM > 600 пг/мл	38,2% (ДИ: 29,0 – 7,9)%	89,2% (ДИ:82,4 – 94,5)%	52,9% (ДИ:43,1 – 62,6)%	41,20% (ДИ:31,7–51,0)%	P ¹ <0,001 P ² =0,273 P ³ =0,994 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,496
CD 5 > 150 нг/мл	16,70% (ДИ:10,0–24,6)%	91,2% (ДИ:84,8 – 95,9)%	47,1% (ДИ:37,4 – 56,9)%	20,6% (ДИ:13,3–29,0)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001 P ³ =0,962 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,002
NO < 5,6 мкмоль/л	12,7% (ДИ:7,0 – 20,0)%	72,5% (ДИ:63,4 – 80,8)%	38,2% (ДИ:29,0 – 47,9)%	2,90% (ДИ:0,5 – 7,1)%	P ¹ <0,001 P ² <0,001 P ³ =0,112 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ <0,001
Fw > 11 мкг/мл	27,5% (ДИ:19,2–36,6)%	76,5% (ДИ: 67,7 – 84,2)%	44,1% (ДИ:34,5 – 53,9)%	33,3% (ДИ:24,5 – 2,9)%	P ¹ <0,001 P ² =0,137 P ³ =0,901 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,557
Эндотелин> 0,5 мкмоль/л	11,8% (ДИ:6,2 – 18,8)%	82,4% (ДИ:74,3 – 89,2)%	26,5% (ДИ:18,3 – 35,5)%	6,9% (ДИ:2,8 – 12,6)%	P ¹ <0,001 P ² =0,093 P ³ =0,816 P ⁴ <0,001 P ⁵ <0,001 P ⁶ =0,003

Примечание:

p^1 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы до операции и сразу после операции;

p^2 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы до операции и после ИТ(6 час);

p^3 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы до операции и после ИТ(24 часа).

p^4 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы после операции и после ИТ(6 час).

p^5 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы после операции и после ИТ(24 часа).

P^6 – уровень значимости статистических различий (применение критерия Хи-квадрат) при сравнении удельного веса пациентов в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы после ИТ(6 час) и после ИТ(24 часа).

Одним из важных условий активации эндотелия микроциркуляции и клеток эпителия почечных канальцев при ОППП следует считать внутрисосудистый гемолиз с его тубуло-обтурационным, гипоксически-ишемическим и гемосидериново-ферритиновым компонентами, повреждающими микроциркуляцию. Это лишает возможности генерировать оксид азота – основной вазодилататор микроциркуляции, определяющий тонус сосудов микроциркуляции, тромборезистентность, предупреждающий прилипание тромбоцитов к эндотелию. Его содержание при ОППП не менее, чем в три раза, было снижено в сравнении с контролем и больными без ОППП.

Показатель эндотелина – главный эндотелиоконстриктор – значение которого после операции было достоверно повышенено в сравнении с его исходным значением.

Так, в ангиохирургической группе после операции количество пациентов с уровнем эндотелина $> 0,5$ мкмоль/л составляло 18,8% (ДИ: 12,8 – 25,6%). Однако, после проведения «раннего» ПФ количество пациентов с

повышенными показателем эндотелина уменьшилось до 10,8% (ДИ: 5,5 – 17,6)%, а через 24 часа после операции составляло 2,9% (ДИ: 0,5 – 7,1)%.

В кардиохирургической группе: после операции - 88,4% (ДИ: 81,2 – 94,1)%, после ПФ - 5,3% (ДИ: 1,7 – 10,7)%, через 24 часа после операции - 1,1% (ДИ: 0,0 – 4,1)%.

В абдоминальной группе: после операции -82,4% (ДИ: 74,3 – 89,2)%, после ПФ -26,5% (ДИ: 18,3 – 35,5)%, через 24 часа после операции количество пациентов составляло 6,9% (ДИ: 2,8 – 12,6)%.

Таким образом, у всех пациентов ангио, кардио и абдоминальной групп наблюдалось повышение показателя эндотелина после операции, значительное снижение после проведенного ПФ и его нормализация через 24 часа после операции, значение которого достоверно ($P^5=0,001$) не отличалось от исходного уровня.

Уровень оксида азота значительно был снижен у больных после операции в сравнении с дооперационным этапом. В ангиохирургической группе после операции количество пациентов с уровнем NO < 5,6 мкмоль/л составляло 70,6% (ДИ: 61,3 – 79,1)%, после ПФ число пациентов уменьшилось до 12,7% (ДИ: 7,0 – 20,0)%, а через 24 часа после операции –до 2,0% (ДИ: 0,2 – 5,6)%.

В кардиохирургической группе: после операции - 77,9% (ДИ: 68,9 – 85,7)%, после ПФ - 8,4% (ДИ: 3,7 – 14,9)%, а через 24 часа после операции пациентов с уровнем NO < 5,6 мкмоль/л не наблюдалось - 0,0% (ДИ: 0,0 – 2,1)%.

В абдоминальной группе: после операции - 72,5% (ДИ: 63,4 – 80,8)%, после проведенного через 6 часов после операции ПФ - 38,2% (ДИ: 29,0 – 47,9)%, через 24 часа после операции - 2,90% (ДИ: 0,5 – 7,1)%.

Таким образом, у пациентов всех групп наблюдалось снижение показателя NO после операции, улучшение его значения после проведения ПФ и стабилизация этого показателя через 24 часа после операции.

Учитывая роль оксида азота как универсального ангиопротектора, его недостаток сопровождается нарушением тонуса сосудов; не предотвращает адгезию лейкоцитов к эндотелию; не регулирует пристеночный гемолиз; не предотвращает целостности эндотелия. Кроме гипоксии повреждающим действием на выработку оксида азота оказывают и продукты гемолиза.

Аналогичная динамика наблюдалась и при изучении показателя фактора Виллебранда. Его значение, как представителя эндотелиодилляторов, также было значительно снижено после операции в сравнении с исходным его уровнем, улучшение показателя наблюдалось после проведённого ПФ и дальнейшая стабилизация через 24 часа после операции на фоне проводимой профилактической ИТ.

Следовательно, ОППП характеризуется значительным снижением эндодилляторов (оксида азота и фактора Виллебранда) и повышением эндотелиоконстрикторов – эндотелина, что способствовало нарушению микроциркуляции почки и, как следствие, деструктивным изменениям ее структур, прежде всего проксимимальных канальцев.

В активации эндотелия при формировании ОППП существенное значение приобрели показатели почечных тропонинов, значение которых также увеличивалось после операции не менее, чем в 2,5 раза, т.е. достоверно отличалось от исходного уровня.

Повышение провоспалительного цитокина – ИЛ6 – маркера почечного повреждения, играющего критическую роль в развитии ОППП, связано со стимуляцией сосудов микроциркуляции и эпителия канальцев почек цитокинами. Это приводит к повышению проницаемости, способствует экстравазации лейкоцитов в почечную паренхиму, инфильтрации

интерстиции нейтрофилами, лимфоцитами, макрофагами, вызывая сосудистое ишемическое повреждение.

У пациентов всех групп наблюдалось повышение показателя ИЛ-18. При этом ИЛ-18 – как провоспалительный цитокин, вырабатываемый в проксимальных канальцах при их ишемическом и токсическом повреждении, отражает высокую специфичность для почек. Его повышение наблюдается значительно раньше, чем повышение креатина. Показатель носит и прогностическое значение, как предиктор летальности. ИЛ-18 целесообразно использовать для своевременного назначения профилактики ОППП и выполнения раннего – в течение 6-8 часов после операции –плазмафереза.

Повышенное содержание NGLA, источником которого являются клетки почечного эпителия, считали специфическим маркером определения тяжести почечного повреждения, которое можно установить до изменения содержания низкомолекулярных шлаков.

Содержание цистатина С – маркера гломеруллярной фильтрации, более информативно, чем показатели креатинина, и его повышение наблюдают на ранних стадиях острого почечного повреждения.

Следует отметить, что, чаще всего, снижение маркеров ОППП наблюдалось у пациентов всех групп после проведения ПФ, а стабилизация их значений – через 24 часа после операции.

Активация эндотелия сопровождалась и участием молекул адгезии ICAM и sVCAM, значение которых также значительно повышалось после операции, снижалось после ПФ и стабилизировалось через 24 часа после операции.

Оценка показателя СД-95 (Fas/APO-1)-лимфоцитов – маркера апоптоза важна с позиций восстановления функции почек, как отражение ответа на повреждение, проявляющееся тем, что уже через 12 часов после реперфузии почек образуется церамид, индуцирующий апоптоз.

Следовательно, эндотелиальная дисфункция при ОППП характеризуется микроциркуляторным и адгезивным компонентами, ответственными за повреждение системы эндотелия сосудов микроциркуляции и эндотелия проксимальных канальцев почек и отражает «ответ на хирургическую агрессию» при длительных операциях в кардио-, ангио- и абдоминальной хирургии.

При этом факторами активации эндотелия сосудов микроциркуляции и сосудов проксимальных канальцев можно считать продукты внутрисосудистого гемолиза, свободный гемоглобин – молекулярная масса 16000-300000 Да, провоспалительные цитокины – молекулярная масса 17000-45000 Да, продукты консервации крови - 60000 Да, молекулы адгезии - 55000 Да и другие.

Однако, после применение в раннем послеоперационном периоде активного метода устранения эндогенной интоксикации - плазмафереза, обеспечивающего снижение «критической» концентрации нефротоксинов – продуктов «нейроэндокринного», «оксидативного» стресса и внутрисосудистого гемолиза, путем устранения «пиковых» концентраций цитокинов, формирующих воспалительный каскад повреждения, отмечалось улучшение значения показателей эндотелиальной функции у пациентов всех групп проспективной подгруппы. Это подтверждало эффективность разработанной и внедренной тактики профилактики острого послеоперационного почечного повреждения с применением раннего ПФ у всех пациентов исследуемых групп. При этом на ряду с применением в послеоперационном периоде плазмафереза особое значение приобретает эндотелиопrotekция, которую необходимо включать в технологию интенсивного лечения, так как функция эндотелия в развитии острого послеоперационного повреждения почек занимает одно из ведущих мест.

Алгоритм эндотелиальной протекции включает два этапа:

I этап- диагностика эндотелиальной дисфункции. Этот этап определяет целесообразность и необходимость эндотелиопротекции на основе современных возможностей диагностики эндотелиальной дисфункции, включая биохимические, иммунологические, молекулярно- генетические тесты. Маркерами считают молекулы межклеточной адгезии 2 типа (ICAM-2), молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1), Е-селектин, Р-селектин, СД 40 (растворимый лиганд); ИЛ 6,18; СРБ; эндотелин-1 (ET-1);препроэндотелин (1); NFKB; дислипидэмию; оксид азота; TNF α ; фактор Виллебранда; оксид азота.

II этап- выбор препарата эндотелиальной протекции по механизму лечебного действия, включая донаторы оксида азота и активаторы NO-синтазы, антиоксиданты и антигипоксанты; снижение агрегации тромбоцитов, уменьшение синтеза ангиотензина 2, снижение активности эндотелина 1, восстановление реологических свойств крови.

ГЛАВА VIII

ТЕХНОЛОГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК НА ЭТАПАХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

1. Введение. Несмотря на применение заместительной почечной терапии, летальность пациентов с ОППП не имеет тенденции к снижению и составляет 57-80% при операциях в кардио- и ангиохирургии, а также абдоминальных операциях на поджелудочной железе. Это можно объяснить тем, что традиционная «заместительная» почечная терапия не обеспечивает ренопротективный эффект, так как не устраняет «критическую» концентрацию патогномоничных для этого вида почечного повреждения высокомолекулярных соединений вследствие активации системного воспаления, оксидативного стресса, микроциркуляторно-реперфузионного и эндотелиального повреждения, с развитием внутрисосудистого гемолиза с гемосидериново-ферритиновым, тубуло-обтурационным и гипоксически-ишемическим компонентами, свободным гемоглобином 16.000-30.000 Да, гаптоглобином 320.000 Да, миоглобином 17.000 Да, про- и антивоспалительным цитокинами 17.000-45.000 Да, лактатом 171.000 Да, молекулами клеточной и межклеточной адгезии 55.000 Да, продуктами консервации крови 66.000 Да, а также антителами против почечной ткани.

Наряду с этим формируется синдром «хирургического» эндотоксикоза с ретенционным, обменным, резорбтивным и инфекционным компонентами.

В тоже время, в отличие от других органов, почки могут восстанавливать свою структуру и функцию путем активации синтеза структурных белков и липидов органа. Это определяет реальную перспективу благоприятного исхода острого послеоперационного почечного

повреждения при обеспечении патогномоничной её профилактики на всех этапах хирургического лечения: до - во время - после операции.

2. Идеология профилактики ОППП. Идеология профилактики ОППП основана на аргументированном представлении об обратимости и преодолении этого вида почечного повреждения при условии предупреждения его на всех этапах хирургического лечения, включая:

- до операции:

определение риска развития почечного повреждения на основании весового значения предоперационных факторов риска, обусловленных сопутствующими заболеваниями; уточнения характера и предполагаемой длительности операции; определение объема возможной кровопотери с планированием способов ее возмещения, включая целесообразность Cell-saver, предоперационного резервирования аутоэритромассы и аутоплазмы; выбора объема и характера инфузионных сред; определение вида обезболивания, включая региональный блок;

- во время операции:

обеспечение обезболивания с учетом ренопротекции: внутривенная анестезия с ИВЛ и эпидуральный блок, для обеспечения показателей почечной гемодинамики: Vps 58 см/сек, Ved 20 см/сек, RI 0,65; установление степени тяжести кровопотери – ATLS и обеспечение способа её восполнения; коррекция инфузионного режима; профилактика сердечно-сосудистых расстройств и реперфузионного синдрома;

- после операции:

обеспечение профилактики дыхательных и сердечно-сосудистых нарушений; профилактика развития эндогенной интоксикации и реперфузионного синдрома; определение показаний к раннему профилактическому плазмаферезу.

2.1. Дооперационный период.

2.1.1. Контрольные показатели риска развития ОППП

В таблицах 2.1.1., 2.1.2., 2.1.3. представлены факторы и показатели, позволяющие до операции определить риск развития ОППП, а также установить возможность предупреждения его развития, благодаря изменению тактики предоперационной подготовки пациента, оптимизации интраоперационного анестезиологического обеспечения и послеоперационной интенсивной терапии.

Таблица 2.1.1.

Условия операционной агрессии при ангиохирургических, кардиохирургических (с ИК) и абдоминальных операциях (на поджелудочной железе).

№ п/п	Условия формирования ОППП		
1	Длительность операции более 3,5 часов	27	Лейкоцитоз > 14 г/л
2	ATLS II	28	ЛИИ > 10
3	ATLS III – IV	29	Прокальцитонин > 2
4	Аутотрансфузия: 2 дозы аутоэрмассы, 2 аутодозы плазмы.	30	Пол мужской
5	Аутотрансфузия: CELL SAVER > 1 л.	31	Пол женский
6	Гемотрансфузия > 4 доноров	32	Возраст: старше 60
7	Обезболивание с Регионарной анестезией	33	Возраст: младше 60
8	Обезболивание без Регионарной анестезии	34	Диабет
9	Длительность ИК > 1,5 часов	35	ГБ
10	Длительность пережатия аорты > 50 мин.	36	ССН 2а
11	Реинфузия > 300 мл.	37	ХПН
12	Гемодилюция «Рестриктивная» - 25 мл/кг	38	ИВЛ > 4 ч
13	Гемодилюция «Либеральная» - 60 мл/кг	39	ИТ общая
14	АБКС > 20 см.вод.ст.	40	ИТ профил. (ПЛАЗМАФЕРЕЗ)
15	Баллы > 20 АРАНЕ 3 (О. Риск – IV ст., П. Летальность – 41 – 70%)	41	ИЛ-6 > 13,3 пг/мл
16	Мочевина > 10 мкм/л	42	ИЛ-18 > 251 пг/мл
17	Креатинин > 0,150 ммоль/л – степень R (RIFLE)	43	NGLA > 100 пг/мл
18	Креатинин > 0,2 ммоль/л – степень I (RIFLE)	44	Цистатин С > 1,3 мкм/мл
19	СКФ < 70 мл/мин – степень R (RIFLE)	45	Лактат > 2 ммоль/л
20	СКФ < 45 мл/мин – степень I (RIFLE)	46	sICAM > 540 пг/мл
21	Диурез < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE)	47	sVCAM > 600 пг/мл
22	Диурез < 420 мл/12 ч – степень I (RIFLE)	48	CD95 > 150 нг/мл
23	Фуросемидовая проба – (отрецательная)	49	NO < 5,6 мкмоль/л
24	Маннитоловая проба – (отрецательная)	50	Fw > 11 мкг/мл
25	ВЕ -4,5	51	Эндотелин > 0,5 мкмоль/л
26	Гемолиз > 0,1 г/л	52	Количество умерших / Летальность

Таблица 2.1.2

Шкала SAPS (Original Simplified Acute Physiology Score) Оригинальная упрощенная шкала оценки физиологических расстройств (LeGall J-R, 1984)

Баллы	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Возраст, годы					<45	46-55	56-65	66-75	>75
Пульс, в мин.	>180	140-179	110-139		70-109		55-60	40-54	<40
Систолическое давление, мм рт.ст.	>190		150-189		80-149		55-79		<55
Температура тела, °C	>41	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	<30
Частота дыхания, в мин.	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
ИВЛ	-	-	-	-	-	-	-	Да	-
Мочевина, ммоль/л	>55,0	36,0-54,9	29,0-35,9	7,5-28,9	3,5-7,4	<3,5			
Гематокрит, %	>60,0		50,0-59,9	46,0-49,9	30,0-45,9		20,0-29,9		<20,0
Лейкоциты, 10 ⁶ /л	>40,0		20,0-39,9	15,0-19,9	3,0-14,9		1,0-2,9		<1,0
Глюкоза, ммоль/л	>44,5	27,8-44,4		14,0-27,7	3,9-13,9		2,8-3,8	1,6-2,7	<1,6
Калий, мэкв/л	>7,0	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9	2,0-2,4	<2,0
Натрий, мэкв/л	>180	161-139	156-160	151-155	130-150		120-129	110-119	<118
HCO ₃ , мэкв/л		>10,0		30,0-39,9	20,0-29,9	10,0-19,9		5,0-9,9	<5,0
Шкала Глазго, баллы					13-15	10-12	7-9	4-6	3

Таблица 2.1.3

Шкала RIFLE

Степень поражения	Критерии скорости клубочковой фильтрации	Критерий диуреза
R-риск	Креатинин >0,150 ммоль/л или снижение СКФ на 25 мл/мин	Диурез <0,5 мл/кг/час X 6 час
I-повреждение (недостаточность)	Креатинин >0,2 ммоль/л или снижение СКФ на 50 мл/мин	Диурез <0,5 мл/кг/час X 12 час
F-несостоятельность	Креатинин >0,3 ммоль/л и снижение СКФ на 75 мл/мин или креатинин ≥0,4 ммоль/л	Диурез <0,5 мл/кг/час X 24 час или анурия x12 час
L-потеря функции	Персистирующая ОПН – полная потеря выделительной почечной функции >4 нед.	
E-терминальная стадия ХПН	Полная потеря выделительной почечной функции >3 мес.	

2.1.2. Выбор метода обезболивания

Особенностью целей обезболивания является обеспечение ренопротекции путем ослабления ишемии-реперфузии, обеспечения антивоспалительного и противоцитокинового влияния операционной травмы. Целесообразно использовать комбинированное обезболивание: внутривенная анестезия с ИВЛ + эпидуральная анестезия.

Эпидуральный блок: пункция и катетеризация на уровне L3-L4 с введением маркаина 0,5%, или лидокаина 2%, или бупивакаина 0,5%.

Преимущества и целесообразность использования регионарной блокады, как компонента общей анестезии подтверждается улучшением регионарного кровотока по показателям V_{ps}-sistолической и V_{ed}-диастолической скорости кровотока основной почечной артерии, а также индекса резистентности RI (35).

Премедикация: сибазон 0,3 мг/кг, атропин 0,1%-0,5 мл. Вводный наркоз: тиопентал натрия 5 мг/кг или пропофол 5-7 мг/кг, фентанил 5-10 мг/кг.

Релаксация: рокуроний 0,15 мг/кг или векуроний для интубации 80-100 мкг/кг, поддержание релаксации 20-30 мкг/кг.

Поддержание анестезии: пропофол 5-8 мкг/кг/ч, фентанил 5-10 мкг/кг/ч или севофлюран 1-2%.

ИВЛ – в режиме нормокапнии 35-40 ммрт.ст., ПДКВ 3-5 мм Н₂O.

2.1.3. Выбор способа восполнения кровопотери

В зависимости от объема предполагаемой кровопотери целесообразно до операции обеспечить для восполнения кровопотери, соответствующие инфузионные среды и выбрать способ восполнения кровопотери:

- аллотрансфузия – использование донорских эритроцитов, эритромассы, плазмы (ATLS).

- аутотрансфузия – использование резервированных «заготовленных» аутоэритроцитов и аутоплазмы. Предоперационное резервирование аутоэритроцитов и аутоплазмы, как правило, выполняется за 3 суток до операции и включает:

I этап – определение вида гемодилюции:

- изоволемическая 25 мл/кг
- гиперволемическая 45 мл/кг с использованием антигипоксантареамберина, эпрекса, венофера, фолиевой кислоты, т.е. обеспечение антигипоксической гемодилюции.

II этап – трансфузионное обеспечение гемодилюции.

III этап – резервирование аутоэритроцитов и аутоплазмы.

Резервирование и сохранение крови актуально в соответствии с «Инструкцией фракционирования крови и ее компонентов» Приказ №164 от 05.07.1999 г. и инструкции «Организация заготовки и трансфузии аутокрови и ее компонентов в хирургии» (ведомственная инструкция 30.Х.2001 г.)

NB. Кровь забирают в гемакон, объемом 600 мл.

При кровопотере I класса возможно отказаться от введения донорских эритроцитов и плазмы, заменив их аутоэритроцитами 250 мл и аутоплазмой 350 мл.

При кровопотере II класса технология аллотрансфузии с неаппаратной реинфузией 8-10 мл/кг обеспечивает целевые показатели гемограммы и гемодинамики, не вызывая олигурическое ОППП; технология аллотрансфузии с аутотрансфузией и реинфузией не более 8 мл/кг также обеспечивает удовлетворительные показатели гемодинамики и гемограммы, не сопровождается развитием ОППП (Таблица 2.1.4).

Таблица 2.1.4**Восполнение кровопотери в зависимости от ее класса (ATLS)**

	I класс 750-1000 мл	II класс 1000-1500 мл (1127-1449 мл)	III класс 1500-2000 мл (1656 мл)	IV класс Более 2000 мл (5856 мл и более)
Кристаллоиды	500 мл	500 мл	500 мл	1000 мл
Реамберин	200 мл	200 мл	400 мл	400 мл
Тивортин	200 мл	200 мл	400 мл	400 мл
ГЭК	200 мл	400 мл	500 мл	500 мл
Автоэритроциты	200 мл	200 мл	400 мл	400 мл
Аутоплазма	200 мл	200 мл	400 мл	400 мл
Cell-saver	-	-	500 мл	800-1500 мл
Донорские Эритроциты	-	200 мл	300 мл	300-600 мл
Донорская Плазма	-	200 мл	-	300-500 мл
Реинфузия	-	400 мл	500 мл	500 мл

При кровопотере III класса следует планировать использовать Cell-saver, аутоплазму, аутоэритроциты и реинфузию не более 8 мл/кг.

При кровопотере IV класса - Cell-saver обязательно, аутоплазма 400 мл и аутоэритроциты не менее 400 мл, донорские эритроциты и плазма до 600,0, реинфузия не более 8 мл/кг.

Планирование качественного и количественного состава инфузионной терапии при восполнении кровопотери в зависимости от класса ATLS:

I класс 750 мл – кристаллоиды 500,0
аутоэритроциты/донорские эритроциты 200,0
реамберин 200,0
аутоплазма 200,0, тивортин 200,0

II класс 800-1500 мл – кристаллоиды 500,0
аутоэритроциты 200,-400,0 или реинфузия 500,0
аутоплазма 200,0
реамберин 200,0
тивортин 400,0

III класс 2000 мл – кристаллоиды 500,0
аутоэритроциты 200,-400,0

реинфузия 500,0 Cell-saver
 аутоплазма 400,0
 реамберин 400,0
 тивортин 400,0

IV класс>2000,0 – кристаллоиды 500,0

аутоэритроциты 400,0
 Cell-saver 800,0-1000,0
 аутоплазма 400,0
 реамберин 400,0
 тивортин 400,0

2.2. Операционный период

2.2.1. Контрольные показатели риска развития ОППП

Таблица 2.2.1

Внутриоперационные факторы риска развития ОППП

Блоки числа факторов	Название факторов	Риск развития ОППП
Блок А 2 фактора	Длительность операции 3,5 часа и более. Кровопотеря III-IV класс	11,3% (ДИ 8,7-14,5%)
Блок В 3 фактора	Блок А+ длительность пережатия аорты >2ч длительность АИК >2ч	17,9% (ДИ 14,6-15,4%)
Блок С 4 фактора	Блок В+ гемотрансфузия 2 и более доноров плазма 2 и более доноров	29,5% (ДИ 26,2-31,8%)
Блок Д 5 фактор	Блок С+ неаппаратная реинфузия 8,1 мл/кг	46,3% (ДИ 34,2-62,9%)
Блок Е 6 фактор	Блок Д+ гемодилиюция>45 мл/кг	68,5% (ДИ 63,7-74,2%)
Блок F 7 фактор	Блок Е+ гемолиз >0,5 г/л	82,6% (ДИ 76,4-89,2%)
Блок G 8 фактор	Блок F+ внутриоперационная гипотония >30 мин.	94,5% (ДИ 90,6-98,4%)

Таблица 2.2.2**Классификация кровопотери ATLS (AdwansTr.LifeSupport)**

	I класс	II класс	III класс	IV класс
Кровопотеря, мл	до 750,0	1500,0	2000,0	>2000,0
Кровопотеря, %	до 15%	16-30%	31-40%	>40%
Пульс	<100	110-120	130-140	>140
АД сист.	N	N	↓	↓
АД пульс.	N	↓	↓	↓
ЧДД	14-20	30	35	>35
Диурез, мл/ч	>30	20-30	5-15	Нет
Первичная инфузия	Кристал.	Кристал.	Кристал.+ эритроциты плазма	Кристал.+ эритроциты плазма

2.2.2. Определение степени тяжести кровопотери и выбор способа и варианта инфузионной терапии (ATLS)

Клиническая оценка тяжести кровопотери определяется по объему крови в атмосре и резервуаре аппарата Cell-saver, а также количеству «больших» салфеток из операционной раны (10 салфеток≈120-130 мл крови).

Выбор объема инфузии: рестриктивный 25мл/кг/ч, либеральный 50 мл/кг/ч

Таблица 2.2.3

Варианты восполнения кровопотери в соответствии с протоколом ATLS (AdvancedTraumaLifeSupport, 2013) в зависимости от массы больного и длительности операции

Кровопотеря II класс			Восполнение кровопотери	
Вес	Длительность операции	Объем кровопотери, мл	Аллотрансфузия	Неаппаратная реинфузия
70	3,5 ч	1127 - II класс (ATLS)	329 мл (1-2 дозы) (4,7±0,6 мл/кг)	434 мл (1-2 дозы) (6,2±0,1 мл/кг)
70	4,5 ч	1449 - II класс (ATLS)	469 мл (1-2 дозы) (6,7±0,6 мл/кг)	434 мл (1-2 дозы) (6,2±0,1 мл/кг)
70	6 ч	1932 - III класс (ATLS)	536 мл (1-2 дозы) (7,6±0,1 мл/кг)	496 мл (1-2 дозы) (6,2±0,1 мл/кг)
80	3,5 ч	1228 - II класс (ATLS)	380 мл (1-2 дозы) (4,75±0,2 мл/кг)	434 мл (1-2 дозы) (6,2±0,1 мл/кг)

Продолжение таблицы				
80	4,5 ч	1656 - III класс (ATLS)	536 мл (1-2 дозы) (6,7±0,6 мл/кг)	496 мл (1-2 дозы) (6,2±0,1 мл/кг)
80	6 ч	2208 - III класс (ATLS)	536 мл (1-2 дозы) (6,7±0,6 мл/кг)	496 мл (1-2 дозы) (6,2±0,1 мл/кг)
90	3,5 ч	1449 - II класс (ATLS)	469 мл (1-2 дозы) (6,7±0,6 мл/кг)	434 мл (1-2 дозы) (6,2±0,1 мл/кг)
90	4,5 ч	1863 - III класс (ATLS)	536 мл (1-2 дозы) (5,9±0,1 мл/кг)	496 мл (1-2 дозы) (6,2±0,1 мл/кг)
90	6 ч	2484 - IV класс (ATLS)	803 мл (1-2 дозы) (8,9±0,6 мл/кг)	774 мл (1-2 дозы) (8,4±0,6 мл/кг)
Кровопотеря III класс			Восполнение кровопотери Аллотрансфузия 11,3±1,3 мл/кг + Неаппаратная реинфузия 8,4±0,6 мл/кг	
70	3,5 ч	2989 - IV класс (ATLS)	720 мл (3 дозы) 8,6 мл/кг	520мл (7,45 мл/кг)
70	4,5 ч	3843 - IV класс (ATLS)	820 мл (3-4 дозы) 12,3 мл/кг	590мл (8,4 мл/кг)
70	6 ч	5124 - IV класс (ATLS)	1050 мл (4 дозы) 15 мл/кг	845мл (12,07 мл/кг)
80	3,5 ч	3416 - IV класс (ATLS)	746мл (3-4 дозы) 9,5 мл/кг	570мл (8,14 мл/кг)
80	4,5 ч	4392 - IV класс (ATLS)	894мл (3-4 дозы) 11,17 мл/кг	670мл (8,37 мл/кг)
80	6 ч	5856 - IV класс (ATLS)	1100мл (4-5 дозы) 13,75 мл/кг	870мл (10,8 мл/кг)
90	3,5 ч	3969 - IV класс (ATLS)	860мл (3-4 дозы) 9,55 мл/кг	600мл (6,6 мл/кг)
90	4,5 ч	4941 - IV класс (ATLS)	970мл (4 дозы) 9,7 мл/кг	860мл (9,55 мл/кг)
90	6 ч	6588 - IV класс (ATLS)	1200мл (5-6 доз) 13,3 мл/кг	890мл (9,9 мл/кг)
Кровопотеря IV класс			Восполнение кровопотери CellSaver 17,4±1,6 мл/кг	
70	3,5 ч	2989 - IV класс (ATLS)	----	1050 мл (15 мл/кг)
70	4,5 ч	3843 - IV класс (ATLS)		1270 мл (18,1 мл/кг)
70	6 ч	5124 - IV класс (ATLS)		2380 мл (34 мл/кг)
80	3,5 ч	3416 - IV класс (ATLS)		1150 мл (14,75 мл/кг)
80	4,5 ч	4392 - IV класс (ATLS)		1840 мл (23 мл/кг)
80	6 ч	5856 - IV класс (ATLS)		2550 мл (31,8 мл/кг)
90	3,5 ч	3969 - IV класс (ATLS)		1900 мл (21,1 мл/кг)
90	4,5 ч	4941 - IV класс (ATLS)		2730 мл (30,3 мл/кг)
90	6 ч	6588 - IV класс (ATLS)		3600мл (40 мл/кг)

2.2.3. Профилактика кардиальных осложнений

Для профилактики кардиальных осложнений у больных с высоким кардиальным риском рекомендовано:

- В-блокаторы- лабетол 20,0 мг, эсмолол 500,0 мкг/мин;
- антагонисты кальция -дилтиазем 0,25 мг/кг, верапамил 5-10 мг в/в медленно;
- ингибиторы АПФ – эналаприл 1,0 мл в/в;
- нитроглицерин - 15-100 мкг/мин снижаем АД на 20-30%, но не ниже 90-110/60;
- статины – аторвастатин -80мг/сут или розувастатин - 40 мг/сут;
- объем инфузационной терапии по рестриктивному типу - 20-40мл/кг/час;
- при низком сердечном выбросе – кардиотоники (допмин - 5-10 мкг/кг/мин, добутамин - 5-10 мкг/кг/мин), после стабилизации состояния ингибиторы фосфодиэстеразы, которые усиливают сокращения сердца и расширяют периферические сосуды (в/в в дозе 0,5мг/кг болюсно, затем 5-10 мкг/кг/мин);

Нифедипин ПРОТИВОПОКАЗАН, так как увеличивает риск коронарной и мозговой ишемии!

При рефракторной гипертензии, в результате вовлечения почечных артерий, наиболее эффективно применение урапидила (эбрантил) в/в струйно или капельно, длительно. В/в медленно 10-50 мг под контролем АД; ожидаемое снижение АД в течение 5 мин, возможно повторное введение, в/в путем инфузии (капельно или непрерывно) с помощью инфузомата. Поддерживающая доза (в среднем) - 9 мг/ч, т. е. 250 мг урапидила в 500 мл раствора для инфузий (1 мг = 44 капель= 2.2 мл). Максимально допустимое соотношение - 4 мг урапидилана 1 мл раствора для инфузий . Максимальная начальная скорость - 2 мг/мин в зависимости от АД.

Профилактика и лечение нарушений ритма сердца:

Наджелудочковые тахикардии

- Синусовая тахикардия - В-адреноблокаторы: метопролол 50-200 мг/сутки, карведилол 12,5-50 мг/сутки, бисопролол 2,5- 10,0 мг/сутки, небивалол 2,5- 10,0 мг/сутки, кораксан 10-15 мг/сутки.

- Атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия (АВУРТ) – ЧСС-140/250 в минуту, удлинение интервала PQ, ретроградный отрицательный Р, который наслаждается на комплекс QRS и не виден.

- Атриовентрикулярная реципрокная тахикардия (АВРТ) – комплекс QRS уширен, блокадной формы, зубец Р отрицательный, деформированный.

- Трепетание предсердий – ЧСС=250-350 в минуту, во всех отведениях F-волна. При нестабильной гемодинамики – АТФ в/в струйно 2,0-4,0 мл, следом 20,0 мл физиологический раствор. Если нет эффекта – увеличиваем дозу до 6,0 мл. Нет эффекта – В-адреноблокаторы: беталок 5,0 мл в/в струйно (через 15 минут повторить, максимально возможно использовать 3 раза) либо эсмолол (бревиблок) в течение 4 минут 50,0 мг, через 5 минут – 100,0 мг, через 5 минут – 50,0 мг, затем 150,0 мг, затем 50,0 мг и 200,0 мг максимально.

Вазопрессорная терапия.

Использование вазопрессоров с целью удержания среднего артериального давления 65-70 мм.рт.ст., а при хронической гипертонии 80-85 мм.рт.ст.

Если вазопрессоры нужны из-за гипотонии, рекомендуется норадреналин на фоне коррекции гиповолемии. Вазопрессин в кардиохирургии.

Левосимендант обладает кардиопротекторным и противовоспалительным эффектом, однако при сепсисе и у кардиохирургических больных с проблемами левого желудочка - не целесообразен.

Низкая доза допамина «почечная» не предотвращает развития ОППП, но стабилизирует гемодинамические показатели.

Фенолдопам – агонист А1 обеспечивает системную и почечную вазодилатацию и натрийурез, снижает риск и частоту возникновения острого почечного повреждения. Улучшает баланс между ренальной доставкой кислорода и его потреблением, назначают на 24 часа со скоростью 0,1 мг/кг/мин.

Желудочковые нарушения ритма

При желудочковых нарушениях ритма – бревиблок – 50,0 мг в/в струйно на 10,0 мл физиологического раствора либо проналол 1,0 мл 1% на 10,0 мл физиологического раствора медленно в течение 5-7 минут либо лидокаин 2,0% - 2,0 мл, или новокаинамид 10% 5,0 мл, при сердечной недостаточности не используют. Кордарон 300,0 мг в/в струйно на 5% растворе глюкозы. Если гемодинамика нестабильная – дефибриляция 300 кДж.

2.2.4. Эндотелиопroteкция

Донаторами NO и активаторами NO- синтазы являются несколько групп лекарственных средств, включая антиоксиданты, антагонисты кальция, β-блокаторы, статины.

Витамин С, Е, провитамин А тормозят перекисное окисление липидов, повышая активность NO- синтазы.

Предуктал (триметазин) - антиангинальное и противоишемическое средство, сохраняет энергетический метаболизм путем подавления окисления жирных кислот в условиях гипоксии и ишемии.

Активаторы калиевых каналов снижают влияние эндотелина 1, повышают уровень внутриклеточного цГМФ, снижают уровень Са в клетках, расслабляют гладкомышечные клетки.

Антагонисты ангиотензина II подавляют вазоконстрикцию, синтез ингибитора плазминогена, увеличивают синтез NO и простациклина, снижают содержание эндотелина 1, препятствуют свободнорадикальному окислению; повышают уровень ЛПВП и снижают содержание ЛПНП, оказывая прямое ингибиторное действие на атерогенез, вазоспазм. Повышают антиоксидантную активность, стимулируют образование NO. Лозартан.

L-лизин- угнетает активацию эндотелиоцитов, препятствуя разрушению межклеточного матрикса сосудистой стенки. Угнетает экссудативную фазу воспаления, повышает резистентность сосудов, венотонизирующий эффект. Вводят 0,1 % 10 мл в 20 мл физиологического раствора в течение 10-12 суток, снижает агрегацию тромбоцитов; повышает смачиваемость эндотелиоцитов, облегчает ток тканевой жидкости, уменьшая периваскулярный отек.

Курантол (дипиридамол) повышает уровень NO в эндотелии сосудов; ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, пролиферацию моноцитов на эндотелии, сохраняет синтез простациклина на эндотелии - естественного антиагреганта и вазодилататора.

Основной механизм лечебного эффекта реализуется благодаря ингибиции аденоzinэзаминызы в клетках крови и эндотелиоцитах, что обеспечивает кровоснабжение тканей и доставку к ним кислорода. Препарат является ингибитором агрегации тромбоцитов. Эндотелиопротекторный механизм обусловлен эндотелиорасслабляющим фактором (ЭФР) в связи с повышением цГМФ, что обеспечивает релаксацию сосудистых гладкомышечных клеток.

Тивортинаспартат содержит L-аргинин- единственный источник синтеза NO- физиологического ангиопротектора; снижает адгезию лейкоцитов к эндотелию, предупреждая его повреждение; снижает пролиферацию гладкомышечных клеток и патологическое ремоделирование сосудов,

угнетает агрегацию тромбоцитов. Применение 1,5 г L- аргинина с 20 мг/ сутки симвастатина снижают уровень триглицеридов значительно больше (в 3 раза), чем один симвастатин.

Применяют в/в капельно 4,2 %- 100,0 в течение 10 дней или тивортинаспартат по 10- 15 мл/2 раза в сутки в течение 30 дней.

Вазонит- пентоксифиллинретард. Обеспечивает нормализацию липидного обмена благодаря увеличению в плазме содержания ЛПВП, нормализует функцию эндотелия, восстанавливает микроциркуляцию, реологические свойства крови, тормозит агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, снижает концентрацию фибриногена.

Дилуфен- нимодипин- селективный антагонист кальция.

Статины- симвастатин, аторвастиatin, атокор, омакор, ловастатин, крестор, правастатин, флаувастатин и другие. Обладают эндотелиопротекторными свойствами благодаря уменьшению уровня холестерина, улучшению барьевой функции эндотелиоцитов, предупреждению повышения проницаемости сосудистой стенки, тормозят пролиферацию гладкомышечных клеток, активируют синтез NO. Статины благоприятно влияют на функциональное состояние макрофагов и пролиферацию; уменьшают продукцию в клетках провоспалительных цитокинов и металлопротеиназ, нормализуя локальную функцию эндотелия- восстанавливают эндотелий- зависимую дилатацию

Эти свойства определяются следующими механизмами:

- конкурентной ингибицией 3-гидрокси-глутарил- коэнзим А редуктазы- ключевого ферmenta синтеза холестерина;
- это восстанавливает нарушенный баланс ЛПНП/ холестерин, что сопровождается снижением холестерина на 30-40%; снижение холестерин/ ЛПНП на 1 ммоль/ л уменьшает риск сердечно- сосудистых нарушений в 2 раза;

- повышают концентрацию ХС/ ЛПВП на 10 %, и снижают уровень триглицеридов на 8-15%.

Плейотропные свойства статинов проявляются уменьшением воспаления эндотелия, антиагрегантным действием.

Объем атеросклеротической бляшки за 1-2 года приема статинов уменьшается на 1%.

Статины улучшают прогноз при сахарном диабете 2 типа даже при отсутствии макроангиопатии и гиперхолестеринемии.

Атакор (аторвастатин)- снижает уровень холестерина и ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов, повышает содержание ЛПВП. Может сочетаться с применением холестерамина.

Омакор- содержит омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты- эйкозапентаеновую и декозагексаеновую, α - токоферол. Снижает уровень триглицеридов, ЛПНП, повышает уровень ЛПНП; снижает содержание тромбоксана.

Секвестранты желчных кислот- холестерамин, колестипол- снижают уровень холестерина и ЛПНП.

Фибраты- гемфиброзил, фенофибрат, безафибрат, клофибрат, ципрофибрат- снижают содержание триглицеридов, холестерина, ЛПНП.

Ингибиторы редуктазы ГМГ- коэнзима А- статины- ловастатин, симвастин, привастин- уменьшение холестерина и триглицеридов, повышение ЛПВП.

Никотиновая кислота- уменьшение ЛПНП, триглицеридов, повышение ЛПВП.

Пробукол- уменьшение ЛПНП и ЛПВП.

Наряду с этими свойствами статины увеличивают активность НО-синтетазы, восстанавливают барьерную функцию эндотелия.

Антиоксиданты и антигипоксанты. Роль этих препаратов в эндотелиопroteкции определяется ингибирующим влиянием на

пролиферацию гладкомышечных клеток, адгезию моноцитов с эндотелием, что важно для стабилизации клеточных мембран. Эти препараты являются источниками SH- групп и стабилизации NO- потенциала.

Мексидол- соль янтарной кислоты- синтетический антиоксидант, ингибитирует продукцию свободных радикалов, снижает активность ПОЛ.

Цитофлавин- комплексный препарат, в составе которого янтарная кислота, рибоксин, никотинамид, рибофлавин, обеспечивает антигипоксическое и антиоксидантное действие, обеспечивает энергопroteкцию.

Реамберин, содержащий янтарную кислоту, является универсальным внутриклеточным метаболитом, сохраняющим энергосинтетическую функцию митохондрий в условиях гипоксии. Это свойство определяется тем, что 95% всего потребляемого кислорода клеткой восстанавливаются в митохондриях в процессе окислительного фосфорилирования. Наряду с этим реамберин поддерживает ОЦК, обеспечивает гемодилюцию и диуретический эффект, повышая почечный порог удаления неокисленных метаболитов. Под влиянием реамберина осуществляется так называемая «иммунная» детоксикация путем инактивации бактериальных токсинов клетками моноцитарно- макрофагальной системы. Благодаря «монополизации дыхательной цепи» через ресинтез АТФ, увеличение содержания ГАМК в мозге через шунт Робертса, нормализации содержания гистамина и серотонина, а также активности цитохромов, реамберин обеспечивает гепато- нефро- кардиопротективный и инсулинпротективный эффект.

Использование β -блокаторов включая метопролол, карведилол, бисопролол с целью эндотелиопротекции определяется тем, что имея структурное сходство с β -адренэргическими агонистами, они изменяют уровень мозгового натрийуретического пептида, ответственного у больных с критическим нарушением предсердно-желудочковой проводимостью за риск развития и прогрессирования вплоть до асистолии хронической сердечной

недостаточности. Под влиянием селективного β -адреноблокатора бисопролола при ишемической сердечной недостаточности и каведиола при систолической дисфункции левого желудочка уровень натрийуретического пептида достоверно снижается. При критическом состоянии ишемии с имплантированным электрокардиостимулятором введение β -блокатора небивола, обладающего высокой степенью β -1 селективности и функциональной NO-индуцированной вазодилатацией способствует снижению общего периферического сопротивления и КДО.

Таким образом, «плейтропные» эффекты β -адреноблокаторов через влияние на эндотелиальную функцию метаболизма NO, улучшают процессы ремоделирования желудочков.

Глутаргин содержит L- аргинин и L- глутамат, кроме гепатопротекторного эффекта обладает антиоксидантным и антигипоксическим действием, а также энергосберегающим эффектом. Эндотелиопротекторное действие таблетки 0,25 определяет наличие L-аргинина- источника оксида азота.

Тиотриазолин обладает антиоксидантным и противоишемическим эффектом, нормализует red- oxi- потенциал. Плейтропные эффекты включают антиагрегантный, липидснижающий, эндотелиопротекторный, противоотечный механизмы. Снижает содержание общего холестерина, ЛПНП и повышение содержания ЛПВП. Восстанавливает уровень оксида азота и снижение содержания эндотелина- 1.

Тиоцетам снижает вязкость крови, уровень фактора Виллебранда и содержание фибриногена.

Ингибиторы АПФ- эти препараты относят к эндотелиопротекторам из-за их возможности повышать в крови уровень брадикинина, который является стимулятором выработки эндотелиоцитами таких вазодилататоров, как оксид азота, простациклин, эндотелиального фактора гиперполяризации, обеспечивая вазодилатацию.

Антагонисты кальциевых каналов- блокада кальциевых каналов снижает сосудосуживающий эффект эндотелина 1, усиливает секрецию оксида азота с последующей вазодилатацией. Это способствует подавлению эндотелииндуцированной активации макрофагов, снижению или « выбросу» активных форм кислорода, сладжа тромбоцитов, снижению экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах.

Латрен- комплексный препарат с микроциркуляторным эффектом, нормализует функцию эндотелия сосудов микроциркуляции, благодаря освобождению из эндотелиальных клеток простациклина, который угнетает агрегацию тромбоцитов; уменьшает поступление в клетки Ca^{2+} , ингибирует выход из клеток K^+ , ингибирует агрегацию эритроцитов.

Среди препаратов для гемодилюции и парентерального питания эндотелиопротекторным действием обладает инфезол- сбалансированный раствор аминокислот и электролитов с высокой биологической активностью и низкой осмолярностью, сводит к минимуму риск повреждения эндотелия. Преимуществом перед другими аминокислотными растворами является наличие глутаминовой кислоты, которая является источником L- глутамина, способствующего образованию глюкозамина и коллагена в слизистой желудочно- кишечного тракта.

Сегодня, отказавшись от применения декстранов, альбумина и плазмы, как гемодилютантов, целесообразно использовать препараты гидроэтилкрахмала. Они уменьшают степень повреждения эндотелия, ингибируют выброс fWillebrand, экспрессию Р- селектина, снижают проницаемость эндотелия, предупреждая развитие синдрома капиллярной утечки. Целесообразно использовать ГЭК: рефортан, стабизол, ХАЕС-стерил, Гестар 6%, волювен.

Волювен коллоидный плазмозамещающий раствор на основе гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК) - высокомолекулярного соединения, состоящего из полимеризованных остатков декстрозы. За счет

способности связывать и удерживать воду обладает способностью увеличивать ОЦК на 85-100 и 130-140% от введенного объема для 6 и 10% раствора соответственно (плазмозамещающее действие устойчиво сохраняется в течение 4-6 ч). Восстанавливает нарушенную гемодинамику, улучшает микроциркуляцию, реологические свойства крови (за счет снижения показателя гематокрита), уменьшает вязкость плазмы, снижает агрегацию тромбоцитов и препятствует агрегации эритроцитов. Сходство структуры гидроксиэтилкрахмала со структурой гликогена объясняет высокий уровень переносимости и практическое отсутствие побочных реакций.

Особое внимание следует обратить на возможности и целесообразность использования гиперосмолярных растворов NaCl – 2,5 %, которые оказывают при незначительном объеме введения уменьшение отека клеток сосудистого эндотелия, предупреждают реперфузионное повреждение тканей, уменьшают агрегацию эритроцитов и тромбоцитов на эндотелии.

Использование водных растворов электролитов для инфузий определяется тем, что они легко проникают через эндотелий, восполняя ОЦК. К ним относят Лактосол, Ионостерил, Ацессоль, Квинтасоль и другие.

Однако избыток введения электролитов и использование декстранов не решают проблему ни восполнения ОЦК, ни восстановления микроциркуляции, ни кислородного баланса. В отличие от этого современные колloidные растворы, снижая отек эндотелия микроциркуляции, восстанавливают кислородную и нутритивную доставку, снижая ишемию и гипоксию, предупреждая возможность полиорганных нарушений.

Таким образом, главное эндотелиопротекторное качество препаратов гидроксиэтилкрахмалов определяется их способностью восстанавливать поврежденный эндотелий капилляров путем подавления факторов

воспаления, уменьшения лимфореи, повышения кислотно-осмотического давления, предупреждения синдрома капиллярной утечки.

Учитывая, что нарушения функции эндотелия сопровождаются вазоконстрикцией, воспалением, усилием агрегации и адгезии лейкоцитов и тромбоцитов, целесообразно использовать не только дезагреганты, но и антикоагулянты.

2.2.5. Профилактика нарушений коагуляции

Контроль гемостаза: АЧТВ, МНО, ПТИ, длительность кровотечения, показатель АВС и протромбиновое время.

Если показатели АВС 200 сек – нейтрализуем в/в введением протамина сульфата из расчета 1 мл на 1000 ЕД гепарина.

Для остановки кровотечения применяют такие гемостатические средства:

- 12,5% раствор этамзилата (дицинон) 125-250 мг;
- апротинины – ингибиторы протеиназ, препараты блокирующие фибринолиз: Гордокс- начальная доза 200000 КИЕ (суточная доза 1000000 КИЕ); Контрикал- 50000 КИЕ (суточная доза 200000 КИЕ); Контривен- 200000 КИЕ (суточная доза 400000 КИЕ).

Все эти препараты вводятся в/в медленно или в/в капельно.

- Транексамовая кислота 10 мг/кг массы тела.
- Эпсилон-аминокапроновая кислота 1 гр.
- Препараты кальция – кальция хлорид 10% 10 мл.
- Октаплекс – концентрат протромбинового комплекса, включает факторы свертывания крови в одном флаконе II (280-760 МЕ), VII (180-480 МЕ), IX (500 МЕ), и X (360-600 МЕ). Препарат вводить внутривенно медленно. От 20-120 мл в сутки под контролем МНО. Начальная скорость 1 мл в минуту в последующем 2-3 мл в минуту.

- Новосевен – в состав препарата входит VII фактор свертывания, который активирует X фактор свертывания и запускает каскад превращения протромбина в тромбин, и фибриногена в фибрин, усиливает природный коагуляционный процесс; новосевен вводят в/в струйно. Начальная доза 90 мкг/кг максимальная СД 270 мкг/кг; препарат вводят под контролем протромбинового времени.
- Реместип (терлипрессин) – синтетический аналог вазопрессина, с более выраженным сосудосуживающим действием и менее выраженным антидиуретическим эффектом, вызывает сокращение: гладкой мускулатуры сосудов кишечника, миометрия. Реместип вводиться в/в струйно или капельно, доза может варьировать от 0,1 до 0,2 мг в зависимости от тяжести кровотечения.
- Препараты фибриногена: криопреципитат, СЗП.
10 доз криопреципитат – 1,5-3 гр. фибриногена.
600 мл СЗП – 1,5-4 гр. фибриногена.
- Тромбоконцентрат показан при кровотечении на фоне тромбоцитопении, когда уровень тромбоцитов менее 50×10^9

2.2.6. Профилактика реперфузионного синдрома

Патоморфологическая картина реперфузионного синдрома развивается с момента восстановления кровотока и характеризуется нарушением микроциркуляции, повреждением эндотелия микроциркуляторного русла вследствие активации воспаления. Введение донорской крови, плазмы, искусственное кровообращение, «пережатие аорты» уже через 30 мин. способствует образованию церамида, который в течение 12 часов после операции инициирует апоптоз кортикальных почечных клеток. При этом адгезия лимфоцитов и лейкоцитов на эндотелии способствует замедлению кровотока в капиллярах, усугубляя ишемию. Этот процесс ассоциируется с острой тяжелой фазой инфекционного ответа или SIRS.

Профилактику реперфузионного синдрома необходимо проводить до снятия зажима и сразу после восстановления кровотока во время операции с использованием следующих препаратов:

- **Эндогенный нуклеозид аденоzin** 70 мг/кг в/в медленно.
- **Корвитин** обеспечивает синтез NO, восстанавливает микроциркуляцию, тормозит апоптоз, является капиллярстабилизатором в 100,0 физиологического раствора 0,5 г за 10 мин. до снятия зажима с аорты, затем 0,5 г. через 12 часов в/в в течение 15-20 мин.
- **Эмоксикард** – снижает проницаемость капилляров.
- **Эмоксипин** – антиоксидант.
- **Латрен** – восстанавливает микроциркуляцию, улучшает эластичность эритроцитов, является эндотелиопротектором благодаря наличию пентоксифиллина. Вводят внутривенно капельно в дозе 400-500 мл.
- **Фенолдолам** – селективный агонист D1 рецепторов расслабляет гладкие мышцы, ингибирует канальцевую реабсорбцию, увеличивает перфузию почек, улучшает баланс между доставкой и потреблением кислорода, улучшает почечный кровоток, повышает клиренс креатинина, обеспечивая селективную почечную дилатацию. Доза 0,01 до 1,6 мкг/кг/мин.
- **Допмин** – активирует D1,2 рецепторы в дозе 0,55-3 мкг/кг/мин. Снижает уровень креатинина;
- **Энтеросорбция** 0,5 гр./кг;
- **Простациклин** в/в 4-20 гр./кг/мин; дипиридамол в/в 500 мг; пентоксифиллин 3 мг/кг.
- **Дофамин** – расширяет почечные и мезентеральные сосуды, уменьшает сопротивление почечных артерий, повышает почечный кровоток, клубочковую фильтрацию и диурез. Доза 2-10 мкг/кг/мин – положительный инотропный эффект; доза >10 мкг/кг/мин повышает МОК и ОПСС.
- **Реамберин** – антигипоксант, повышает содержание АТФ, тормозит процессы ПОЛ. Вводят в/в 400,0-800,0 мл/сут.

-Дипиридамол (курантил) – повышает уровень NO в эндотелии микроциркуляции.

- Маннитол – осмотический диуретик с противоотечным компонентом. Максимальная доза 1,5 гр/кг может использоваться как тест-контроль, в составе: маннитол 20%-500,0+сода 4%-500,0+преднизолон 1000 мг+гепарин 5000 ЕД+эуфиллин 2,4% 5,0+лазикс 40 мг.

- Дефороксаман – 250 мг – блокатор реакции Фентона и Хабера-Вайса (предупреждение образования Fe⁺⁺).

- Тивортин– содержит аргинин – источник NO-эндотелиопротектор. Вводят в/в 100 мл.

2.2.7. Подавление продукции провоспалительных цитокинов.

Иммунотерапия SIRS:

Ронколейкин500,000 МЕ в/в или 1 мг п/к

Биолейкин250,000-500,000 МЕ

Иммуноглобулин человеческий 0,15-0,2 мл/кг

Полиоксидоний1 г/кг/сут – высокомолекулярный химически чистый иммуномодулятор. Оказывает наряду с иммунокоррегирующими детоксикационными эффектами, в сотни раз превышающим эффект гемодеза в том числе при хирургическом сепсисе. Кроме того, он обладает антиоксидантным эффектом, снижает чувствительность к повреждающему действию антибиотиков, гормонов и других лекарств. Обладает гепатопротекторным эффектом.

Биовен моно– иммуноглобулин нормальный человеческий доза 2 г/кг массы тела. Выпускают в виде 5% раствора. Вводят в/в 8-10 кап/мин.

Наряду с медикаментозным лечением необходимо использовать нейросакральную блокаду путем введения в катетер в эпидуральном пространстве местных анестетиков на уровне L3-L4.

2.2.8. Профилактика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома

Стратегия комплексной интенсивной терапии у больных с развитием СОПЛ/ОРДС должна базироваться на соблюдении следующих положений:

- 1) ликвидация заболевания, вызвавшего развитие синдрома (проведение оперативного вмешательства, хирургическая санация очага инфекции, лечение шока и т.п.);
- 2) коррекция и поддержание адекватного газообмена, использование различных вариантов респираторной поддержки;
- 3) улучшение легочного кровотока (гипервентиляция, нитраты, гепарин, тромболитики);
- 4) поддержание сердечного выброса (дофамин, допамин, добутрекс, адреналин);
- 5) устранение отека легких (РЕЕР-терапия, уменьшение белковой нагрузки, салуретики, ультрагемофильтрация, кортикостероиды);
- 6) снижение эндогенной интоксикации (плазмаферез, пролонгированная ультрагемофильтрация);
- 7) профилактика и коррекция проявления ДВС-синдрома;
- 8) профилактика кровотечения из желудочно-кишечного тракта (антациды);
- 9) рациональная антибактериальная терапия;
- 10) седация, анальгезия и миорелаксация (атарактики, анестетики, наркотические анальгетики, миорелаксанты).

Выбор объема и вариантов респираторной поддержки при ОРДС целесообразно проводить, по предложенному нами алгоритму, в следующем порядке :

- 1) цианоз, повышение работы дыхания, кислородная зависимость ($\text{PaO}_2 > 70$ мм.рт.ст., $\text{SaO}_2 > 90\%$ при $\text{FiO}_2 < 0,4$) и расстройства газообмена

($\text{PaO}_2 > 150$ мм.рт.ст. при $\text{FiO}_2 = 1,0$ или $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм.рт.ст. при $\text{FiO}_2 = 0,21$, $\text{Qs}/\text{Qt} = 7-10\%$) - снижение C_{tot} нормы на 5-15% $\text{CPAP} = 4-7 \text{ смH20}$ или BiPAP (3 смH20 и 6 смH20); 2) на фоне $\text{CPAP} > 7 \text{ смH20}$ или $\text{BiPAP} (> 4 \text{ смH20}$ и $8 \text{ смH20})$;

2) цианоз, повышенная работа дыхания (одышка, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания), умеренные расстройства газообмена ($\text{PaO}_2 < 70$ мм.рт.ст., $\text{SaO}_2 = 88-92\%$ при $\text{FiO}_2 = 0,4$; $\text{AaD}_2 > 300$ мм.рт.ст. при $\text{FiO}_2 = 1,0$ или $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ мм.рт.ст. при $\text{FiO}_2 = 0,21$, $\text{Qs}/\text{Qt} > 10\%$) - снижение C_{tot} нормы на 20-35% на фоне стабильной гемодинамики; ИВЛ: режимы – CMV (CPPV , PC) или PRVC ($V_t = 9-13 \text{ мл/кг}$, $\text{FiO}_2 = 0,6$, $F = 80\%$ от возрастной нормы или необходимую для поддержания PaCO_2 на уровне 32-35 мм.рт.ст.) с уровнем PEEP , равным 4-5 смH20.

В дальнейшем для поддержания оксигенации и выбора «оптимальных» параметров респираторной поддержки необходимо придерживаться следующей схемы:

1. Подбор PEEP и PIP по системе «открытых» легких или PEEP и V_t петле Flo/vNt .
2. Уменьшить FiO_2 до 0,5-0,45 при достаточной оксигенации или увеличить до 0,7-1,0 при сохранении гипоксемии на фоне инотропной поддержки гемодинамики.
3. При пиковом давлении вдоха более 35-40 смH20 - использовать замедляющуюся форму волны инспираторного потока и PC-IRV в течение 2-6 часов- CMV , PRVC .
4. При $\text{PIP} < 14-18 \text{ смH20}$, $\text{MAP} < 8 \text{ смH20}$, $\text{PaO}_2 > 70 \text{ мм.рт.ст}$, $\text{SaO}_2 > 95\%$ при $\text{FiO}_2 < 0,4$, $\text{Clt}, \text{d} > 0,8-1,0 \text{ мл/см H20/кг}$, улучшении рентгенологической картины легких - IMV/SIMV , SIMV+PSV , BiPAP , $\text{CPAP} = 4-5 \text{ см H20}$ - $\text{CPAP} < 3 \text{ см H20} \rightarrow \text{экстубация}$.

При выборе вариантов респираторной поддержки при РДС нужно учитывать следующие особенности:

- 1) стартовый уровень постоянного давления в дыхательных путях при спонтанном дыхании должен составлять 3-5 смН20;
- 2) при прочих равных условиях, при решении вопроса о начале применения ИВЛ при РДС, значимой является величина СРАР>5 смН20, тогда как при РДСВ более 7 см Н20;
- 3) искусственная вентиляция легких может проводиться, как в режимах PCV, PRVC (стартовые параметры - $V_t=10-15$ мл/кг, $FiO_2=0,6$, $F=34-40$ дых/мин, PEEP = 3-4 смН20), так и с помощью синхронизированной вспомогательной вентиляции (SAVI);
- 4) отмена ИВЛ у больных с РДС начинается при снижении пикового давления вдоха ниже 14-16 смН20, МАР до 5-7 смН20, PEEP до 34 смН20, улучшении газообмена ($PaO_2>70$ мм.рт.ст, $SaO_2>95\%$ при $FiO_2<0,4$), механических свойств легких (C_{lt} , $d>1,3$ мл/см Н20/кг), положительной рентгенологической картины легких и отсутствии клиники угнетения ЦНС по протоколу IMV/SIMV или SAVI.

Для индивидуального подбора параметров респираторной поддержки в повседневной клинической практике необходимо использовать графический мониторинг вентиляции. При РДСН II и III стадий в комплексную интенсивную терапию включать ингаляции синтетического сурфактанта «Exosurf® Neonatal» двукратно в дозе 50-60 мг/кг.

Выбор дозы гепарина целесообразно осуществлять по следующему алгоритму:

- 1) Определить направленность расстройств в системе гемокоагуляции.
- 2) При преимущественно гиперкоагуляционных нарушениях вводятся внутривенно болячные дозы гепарина 30-40 ЕД/кг -25- 30 Ед/кг в/в болячно до нормализации или удлинения хронометрических тестов (АВСК, АЧТВ) в

1,5-2 раза в сравнении с контролем и переходят на титрование гепарина в дозе 4-6 ЕД/кг/час. При удлинении АВСК более чем в 2 раза в сравнении с контролем (150 ± 10 с) доза гепарина уменьшается на 1-2-3 Ед/кг/час, параллельно вводится СЗП в дозе 5-10 мл/кг.

3) При преимущественно гипокоагуляционных сдвигах гемостаза используются мини-дозы гепарина (0,07-1,0 Ед/кг/час) в сочетании со СЗП в объеме 16-20 мл/кг.

Для удаления из микроциркуляции ПДФ, цитокинов, агрегатов клеток и коррекции синдрома эндогенной интоксикации у пациентов с СОПЛ, ОРДС I, II, III стадиями на фоне гнойно-септической патологии целесообразно проводить лечебный плазмаферез с утилизацией плазмы в объеме 30-40% ОЦП.

Для снижения интерстициального накопления жидкости и улучшения оксигенации при II и III стадиях ОРДС оправдано проведение ультрафильтрации с удалением в течение 2,5-4 часов 8-12 мл/кг ультрафильтрата.

На этапах проведения респираторной поддержки эффективность комплексной интенсивной терапии СОПЛ/ОРДС целесообразно оценивать с помощью динамической оценки в течение 8 часов и более следующих показателей: альвеолярно-артериального градиента по кислороду (AaD_02), респираторного индекса (PaO_2/FiO_2). Сроки наступления летального исхода при респираторном дистресс-синдроме можно прогнозировать по уровню индекса оксигенации ($IO=((MAPxFiO_2)/PaO_2)\times 100$).

2.3. Послеоперационный период

2.3.1. Взаимосвязь внутри операционных условий с нефротоксическими факторами повреждения почек в послеоперационном периоде.

Наиболее важными внутриоперационными условиями формирования острого послеоперационного почечного повреждения следует считать: длительность операции >3,5 часов, внутрисосудистый гемолиз >0,1 г/л, длительность пережатия аорты >40 минут, искусственное кровообращение >60 минут, аллотрансфузию донорских эритроцитов и плазмы >3 доноров, кровопотерю II-III-IV класса, SIRS, сепсис. Совокупность этих условий способствует образованию высокомолекулярных нефротоксинов:

- свободный НЬ 16.000-300.000 Да
- про- и антивоспалительные цитокины 17.000-45.000 Да
- продукты консервирования крови 66.000 Да
- миоглобин 17.000 Да
- лактат 171.000 Да
- молекулы клеточной адгезии 55.000 Да
- гаптоглобин 320.000 Да

Особое место при этом имеет внутрисосудистый гемолиз, обладающий тремя факторами повреждения почек: гемосидериново-ферритиновым; тубуло-обтурационным; гипоксически-ишемическим.

Гемосидериново-ферритиновый фактор определяется деградацией гемоглобина с высвобождением свободного железа и образованием высокотоксического супероксида, восстанавливающего Fe^{3+} в Fe^{2+} , что приводит к повреждению липидов и белка клеток проксимальных канальцев.

Тубуло-обтурационный механизм проявляется обтурацией канальцев продуктами распада поврежденных эритроцитов и белка, образующих цилиндры обтурации. Это приводит к повышению фильтрационного давления, снижению СКФ, формированию воспаления, выработки антител

против почечной ткани канальцев – развитие нефротоксического некроза канальцев.

Гипоксически-ишемический механизм определяется активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с нарушением ауторегуляции почечного кровотока, уменьшением содержания простагландинов.

Роль повышения свободного Нв (16.000-30.000 Да) в повреждении почек определяется тем, что он истощает циркулирующий гаптоглобин вследствие катализации он осаждает белки в коллекторной системе почки, индуцирует вазоконстрикцию, разрушает оксид азота. При этом циркулирующее Fe^{++} увеличивает продукцию активных форм кислорода в реакциях Фентона и Хаберта-Вейса, приводя к секвестрации свободного гемоглобина и железа. В норме свободный гемоглобин не определяется, при операциях с искусственным кровообращением через 30 мин. его уровень составляет 50 mg/l, а при развитии ОППП – 300 mg/l, а без ОППП не более 100 mg/l.

Значение гаптоглобина (мм 320.000 Да) определяется тем, что в условиях гемолиза его связывание с гемоглобином, вышедшим из разрушенных эритроцитов нарушено. Следствием этого является нарушение липидного и белкового обмена, что приводит к формированию нефротического синдрома.

Кровопотеря II-IV классов тяжести, требующая массивной гемотрансфузии донорских эритроцитов и плазмы ассоциируется с тяжелой острой фазой инфекционного ответа, что сопровождается повышением уровня про- и антивоспалительных цитокинов, инициируя повреждение тканей, блокируя оксид азота, ухудшая деформацию эритроцитов. Активация системного воспалительного ответа сопровождается накапливанием молекул клеточной адгезии, повреждающих эндотелий сосудов микроциркуляции почек.

Повышению содержания миоглобина (М.М. 17.000 Да) способствует длительность операции, пребывание больного на операционном столе в фиксированной позе, использование мышечных релаксантов. В условиях комбинированной гипоксии в кислой среде миоглобин выпадает в осадок в виде гематина, «закупоривая» восходящую часть петли Генле, вызывая миоглобинурийный некроз, острый тубулярный некроз.

Участниками почечного повреждения являются и продукты консервации крови – цитрат натрия, глюгицир, циглюфад, смолы, диметилсульфадоксид, а также маннит, продукты распада лейкоцитов, антитела, антигены – уровень которых увеличивается пропорционально числу введенных доз донорских эритроцитов и плазмы.

Лактат, пируват – так называемый «метаболический тупик» или «маркер неблагополучия» - отражает несостоятельность тканевой перфузии. Без достаточного содержания кислорода пируват превращается в лактат.

Пережатие аорты 40 минут и более, а также искусственное кровообращение более 50 минут провоцируют формирование реперфузионного синдрома, определяющего некробиоз клеток почек вследствие потери АТФ и невозможности ее генерировать, потере K^+ и сохраняет отрицательный показатель «ВЕ».

2.3.2. Методы усиления естественной детоксикации.

Методом усиления естественной детоксикации в раннем послеоперационном периоде является гастроинтестинальный лаваж с гастроэнтеросорбцией, он включает:

1. Назогастральный зонд – опорожнение желудка, промывание желудка содовым раствором.
2. Введение в зонд сорбента: энтеросгель, или атоксил, или полисорб, или полифепан.
3. Очистительная и/или сифонная клизма.

4. Лечебная диарея с использованием дуфалак.

Перед форсированием диуреза для улучшения почечного кровотока вводят допамин 1-2 мкг/кг/мин; и/или эуфиллин 2,4%-5,0.

Форсированный диурез включает:

1. гемодилюцию объемом 25 мл/кг: гемодез-400,0; натрия хлорид 0,9%-200,0; альбумин 10%-200,0; сода 4,2%-400,0.

Расчет объема соды: $BE \times 0,6$ кг массы тела или мл 4,2% сода-буфер=(24-BE)×0,4 × массы тела.

Пример: массы тела 70 кг, BE «-10» мл 4,2% сода-буфер=(24-10)×0,4)×70=392 мл;

2. форсирование диуреза: маннитол 15%-180(200) мл; глюкоза 20%-400 мл; эуфиллин 2,4%-10 мл; фurosемид 100 мг (1 мл/кг/час).

Маннитол – осмотический диуретик преимущественно влияет на функцию проксимальных канальцев. Маннитол показан для профилактики острого почечного повреждения, а его эффективность зависит от своевременности введения.

Маннитоловая проба: инфузия маннитола 100 мл в/в в течение 15 минут, если диурез увеличивается на 30-40 мл/мин – проба считается «положительной». Суточная доза не должна превышать 150 г. Если повышение диуреза на 30-40 мл/мин не происходит – проба «отрицательная», дальнейшее применение опасно развитием отека легких.

При «отрицательной» маннитоловой пробе, следует провести **фurosемидовую пробу:** в/в 100-200 мг фurosемида, если в течение часа диурез не восстанавливается, вводят вторую дозу фurosемида 1000 мг в 100 мл физиологического раствора в/в в течение часа. Если диурез не восстанавливается, это отражает наступление острого почечного повреждения - необходима активная упреждающая детоксикация.

Фуросемид – петлевой диуретик, эффект его сохраняется даже при снижении функции почек в течение 6 часов. Можно использовать торасемид и этакриновую кислоту. При необходимости доза фуросемида может быть увеличена вплоть до 240 мг/сут в 2-3 введения.

Форсирование диуреза считается эффективным, если в течение часа после введения указанных препаратов диурез составит 400-600 мл.

2.3.3. Выбор метода активной детоксикации

При выборе метода активной профилактики - упреждающей детоксикации следует учитывать:

во-первых, особенности формирования острого послеоперационного почечного повреждения, обусловленные высокомолекулярными нефротоксическим соединениями, формирующими характерное повреждение почек в послеоперационном периоде, вследствие взаимосвязи таких процессов, как реперфузионно-микроциркуляторное повреждение; синдром местного и системного воспалительного ответа с эндотоксин индуцированным повреждением; оксидативный стресс; эндотелиальное повреждение с участием молекул клеточной и межклеточной адгезии;

во-вторых, требования к детоксикации, как профилактике ОППП - удаление или снижение «критической» концентрации высокомолекулярных соединений и подавление продукции этих веществ, предупреждение репрограммирования клеток крови лейкоцитов, моноцитов, лимфоцитов, что определяет ренопротективный процесс в ранний послеоперационный период до развития необратимых процессов и формирования ОППП.

2.3.4. Клинические показания к проведению «раннего» (в течение 6 часов после операции) плазмафереза

Внутриоперационные условия: длительность операции >3,5 часа, длительность ИК >50 минут, длительность пережатия аорты >40 мин, кровопотеря III-IV класса, восполнение кровопотери донорскими препаратами от 3 и более доноров, перфузия >60 мин, неаппаратная реинфузия >300 мл, клинические признаки реперфузионного синдрома (холодная влажная кожа, изменение цвета кожи – пятна, снижение СКФ <40 мл/ч).

Показатели: диурез < 210 мл в течение 6 часов, СКФ <70 мл/мин, внутрисосудистый гемолиз >0,1 г/л, мочевина плазмы >9 ммоль/л, креатинин >30 ммоль/л, ВЕ <-4,5, pH 7,2-7,3, ЛИИ >10, прокальцитонин >2 нг/мл, фуросемидовая проба - диурез < 400 мл/ч (отрицательная), маннитоловая проба - диурез < + 40 мл/ч (отрицательная).

Формула расчёта СКФ:

СКФ мл/мин = 1,23 × (140-возраст больного (годы) × массу тела (кг) / креатинин плазмы (мкмоль/л);

Норма креатинина 77±12,3 мкмоль/л (90-130 мл/мин)

Предварительно рассчитывают объем циркулирующей крови и плазмы.

ОЦК=Мт×Ккр, где Мт – масса тела в кг, Ккр – коэффициент крови на 1 кг массы составляет 50-70 мл/кг.

ОЦП=ОЦК×Нт, где ОЦК – объем циркулирующей крови, Нт (%) – гематокрит.

NB! Плазмаферез предусматривает общий объем удаленной плазмы за 3 сеанса 1800 - 2000 мл (по одной эксфузии через день), первая эксфузия проводится в течение 6 часов после операции.

Однако, объем эксфузии, время между сеансами и количество эксфузий определяется послеоперационным статусом пациента (степень выраженности ОСН, ОДН, состояние системы коагуляции, наличие п/о кровотечения, анемия и т.д.) и показателями почечной функции (при стабилизации показателей почечной функции целевое действие ПФ считается достигнутым).

Заключение. Таким образом, технология профилактики ОППП на этапах хирургического лечения разработана на основании современных представлений об остром послеоперационном почечном повреждении (ОППП), как разновидности гетерогенного клинического синдрома острого почечного повреждения (ОПП). Это позволило установить отличительные особенности этиологии ОППП, как ответа на «хирургический», «нейроэндокринный», системно-воспалительный стресс. Учет основной «хирургической» патологии, характера оперативного вмешательства и физиологического статуса больного позволил определить роль соответствующих патогномоничных для этого вида почечного повреждения условий и механизмов почечного повреждения, включая микроциркуляторно-митохондриально-реперфузионный, эндотелиальный, системно-воспалительный с репрограммированием клеток иммунного реагирования. Отражением этого является развитие «хирургического» эндотоксикоза с ретенционным, обменным, резорбтивным и инфекционным компонентами с накапливанием как низкомолекулярных, так и высокомолекулярных патологических субстанций. Предупреждение условий их образования на всех этапах хирургического лечения до, во время и после операции, устранение «критических» концентраций этих веществ и предупреждение деструктированного репрограммирования клеток крови определяет профилактику острого послеоперационного почечного повреждения.

ВЫВОДЫ

1. Установлены внутриоперационные общие для всех групп больных этиологические и патогномоничные факторы риска развития ОППП: длительность операции более 3,5 часов, объем кровопотери ATLS III – IV, аллотрансфузия более 4-х доноров, СКФ менее 60 мл/мин., гемодиллюция более 60 мл/кг, внутрисосудистый гемолиз более 0,1 г/л, диурез менее 210 мл/6 часов.
2. Установлены факторы риска развития острого послеоперационного почечного повреждения в зависимости от характера операции:
 - a. для ангиохирургических операций – аллотрансфузия > 4 доноров, реинфузия > 300 мл, обезболивание без регионарной анестезии, длительность ИВЛ > 6 часов, длительность пережатия аорты > 50 минут;
 - b. для кардиохирургических операций – ИК > 1,5 часов, длительность пережатия аорты > 50 минут, гипотермия < 35,0 С, К плазмы > 5,5 ммоль/л;
 - c. для абдоминальных операций – лейкоцитоз > 10 г/л, ЛИИ > 10, ИЛ6 >13,3, прокальцитонин > 2, обезболивание без регионарной анестезии, АБКС > 20 см.вод.ст.
3. Установлено, что сопутствующие заболевания влияют на риск развития острого послеоперационного почечного повреждения: при гипертонической болезни - 67,8% (ДИ:26,1 – 89,1)%; при сахарном диабете– 66,4% (ДИ:52,6 – 85,2)%; ССН2Б – 62,5% (ДИ:27,4 – 81,2)%; хронической почечной недостаточности – 25,9% (ДИ:6,0 – 48,3)%.
4. Определена роль внутрисосудистого гемолиза, как фактора формирования ОППП, при сосудистых операциях – на 98,60% (ДИ: 95,9-99,9)%; кардиохирургических вмешательствах – на 91,7% (ДИ: 83,2 – 97,3)%; абдоминальных операциях – на 92,9% (ДИ:85,6 – 97,7)%.

5. Впервые установлена роль эндотелиальной дисфункции в формировании острого послеоперационного повреждения почек, которая определяется превалированием эндотелиоконстрикторов над эндотелиодилататорами: sICAM $>$ 540 пг/мл – на 92,4% (ДИ:87,4 - 96,1)%; sVCAM $>$ 600 пг/мл – на 96,5% (ДИ:92,9 - 98,9)%; CD95 (апоптоз) $>$ 150 нг/мл – на 98,6% (ДИ:96,0 - 99,9)%; NO $<$ 5,6 мкмоль/л – на 91,7% (ДИ:86,6 - 95,6)%; Fw $>$ 11 мкг/мл – на 80,6% ДИ:73,7 - 86,6)%; Эндотелин $>$ 0,5 мкмоль/л –на 88,2% (ДИ:82,4 - 93,0)%.

6. Уточнен типовой морфологический эквивалент острого послеоперационного почечного повреждения – тубулярный некроз, расширение проксимальных и дистальных канальцев, заполненные отторгнувшимся эпителием, зернистыми и гиалиновыми цилиндрами, В интерстиции – отек, воспалительная инфильтрация, эритроциты в просвете канальцев, умеренный очаговый гемосидероз.

7. Внедрение разработанной программы интенсивной терапии профилактики развития острого послеоперационного почечного повреждения обеспечило статистически достоверное снижение в сравнении с общепринятой ИТ риска летальности у больных при: ангиохирургических операциях – на 17,8% (ДИ 6,6 – 28,5)% ($p < 0,003$); кардиохирургических операциях – на 21,4% (ДИ 6,0 – 36,0)% ($p < 0,011$); абдоминальных операциях – на 18,8% (ДИ 4,4 – 32,6)% ($p < 0,017$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование направлено на разработку нового направления в интенсивном лечении острого послеоперационного повреждения почек – **профилактику ОППП**, с позиций современной парадигмы острого почечного повреждения – синдрома, имеющего различную этиологию, патогенез и механизмы его развития. Такой подход устанавливает особенности острого послеоперационного почечного повреждения, как ответ на «нейро-эндокринный», «системно-воспалительный», «оксидативный» стресс при хирургических вмешательствах длительных по времени, сопровождающихся массивной кровопотерей, требующей ее возмещения донорскими препаратами и/или реинфузией; длительным «пережатием» аорты и искусственным кровообращением. В соответствии с этим понятно, что острое послеоперационное повреждение почек развивается у оперированных в ангиохирургии, кардиохирургии, а также в абдоминальной хирургии, всвязи с перитонитом, панкреатитом на фоне сепсиса и синдрома эндогенной интоксикации, с ретенционным, обменным, резорбтивным и инфекционным компонентами.

При этом, несмотря на существующие рекомендации и предложения стратегий заместительной почечной терапии, включая комбинированные методы и лекарственные препараты, улучшающие перфузию почек, не отмечается убедительных результатов лечения. Это определяется, прежде всего, многофакторностью повреждающего действия патогномоничных для ОППП нефротоксинов: свободный Нв (16.000-300.000 Да), про- и антивоспалительные цитокины (17.000-45.000 Да), продукты консервирования крови (66.000 Да), миоглобин (17.000 Да), лактат (171.000 Да), молекулы клеточной адгезии (55.000 Да), гаптоглобин (320.000 Да) и другие.

Это требует изменения тактики лечения ОППП – от заместительной к профилактической ИТ. При этом метод детоксикации – дискретный плазмаферез, обеспечивает устранение «пиковых» концентраций патогномоничных для этого вида почечного повреждения нефроторксинов. Положительный эффект действия дискретного плазмафереза кроме этого включает перераспределение субстанций системного воспаления, «оксидативного» стресса, реперфузии в компартменте ткань/кровоток, что способствует иммуномодуляции, перепрограммированию клеток иммунного реагирования, обеспечивая предупреждение ОППП и формирование ПОН.

Концепция. Идеология профилактики острого послеоперационного почечного повреждения базируется на аргументированном представлении об обратимости почечного повреждения благодаря уникальной способности клеток проксимальных канальцев восстанавливать нормальную структуру и функцию после острого повреждения благодаря ингибированию апоптоза, активации синтеза белков и липидов с восстановлением почечного кровотока под влиянием факторов, предупреждающих повреждение эндотелия микроциркуляции.

Таким образом, становится очевидной целесообразность профилактики ОППП благодаря уменьшению влияния внутриоперационных факторов и условий развития почечного повреждения на всех этапах хирургического лечения: до операции, во время операции, после операции.

Разработан дизайн исследования. Принцип разделения на группы – модульный, соответственно характеру операции в зависимости от хирургической патологии: I – ангиохирургическая, II – кардиохирургическая, III – абдоминальная.

В каждой группе выделены подгруппы **P- ретроспективная, П – проспективная:**

ретроспективная включает когортное, нерандомизированное исследование больных с ОППП в течение 2010-2013 гг, проверяющее гипотезу роли факторов внутриоперационной агрессии на развитие ОППП в

зависимости от характера оперативного вмешательства на фоне сопутствующих заболеваний и эффективности общепринятой послеоперационной интенсивной терапии;

проспективная - когортное, нерандомизированное исследование больных с ОППП в течение 2014-2019 гг, проверяющее гипотезу роли программы комплексной профилактики ОППП на всех этапах хирургического лечения до – во время – после операции, включая дискретный плазмаферез.

Число пациентов, в ретроспективной и проспективной подгруппах всех групп достоверно не отличались по характеру основного заболевания и соответствующей тактике хирургического лечения, что позволило с целью анализа сравнивать подгруппы в каждой из групп.

При анализе сопутствующей патологии установлено, что в подгруппах каждой из групп число сопутствующих заболеваний было достоверно не отличимым, что позволило сравнивать подгруппы по вышеуказанным показателям.

Гипертоническая болезнь достигала 83% у больных сосудистой и кардиохирургической патологией, тогда как в группе III частота этого сопутствующего заболевания не превышала 38%. Сахарный диабет наблюдали у 77% больных I и II групп, а при хирургических операциях на органах брюшной полости – более, чем у 63%. ХПН наблюдали у 29% кардио- и ангиохирургических больных, и около 14% при общехирургических вмешательствах. Ожирение III степени имели пациенты в кардио- и ангиохирургии – до 33%, и до 44% в общей хирургии. Кардиосклероз отмечался у 66-75% больных I-II групп, а в III группе составил максимально до 39%.

При изучении показателей функции почек у всех больных трех групп ретро и проспективных подгрупп установлено, что общепринятые показатели почечной функции до операции были удовлетворительными.

Для проверки гипотезы роли факторов внутриоперационной агрессии на развитие ОППП в соответствии с хирургической патологией проанализированы, включая корреляцию на уровне $p < 0,05$, данные показателей ретро и проспективной подгрупп всех групп.

В соответствии с этим определены 52 внутриоперационных факторов развития ОППП в ангиохирургической группе (**Таблица 4.1.4**), кардиохирургической группе (**Таблица 5.1.4**) и абдоминальной (**Таблица 6.1.4**) группе соответственно ретро и проспективным подгруппам.

При этом на основании многофакторного анализа определены внутриоперационные факторы риска развития ОППП общие для всех больных ангиохирургической, кардиохирургической и абдоминальной групп, не зависящих от характера основной патологии и тактики оперативного лечения:

1. Длительность операции более 3,5 часов – 97,9% (ДИ: 91,6 - 98,4)%
2. ATLS III – IV – 58,9% (ДИ 39,6 – 74,3)%
3. Гемотрансфузия > 4 доноров – 98,9% (ДИ 94,7 – 100)%
4. Снижение СКФ:
 - < 70 мл/мин – степень R (RIFLE) – 39,4% (ДИ 24,3 – 60,4)%
 - < 45 мл/мин – степень I (RIFLE) – 59,9% (ДИ 39,6 – 74,3)%
5. Внутрисосудистый гемолиз $> 0,1$ г/л – 96,85 (ДИ 83,7 – 100)%
6. Гемодилюция «Либеральная» 60 мл/кг – 97,8% (ДИ 88,7 – 100)%
7. Темп диуреза
 - < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE) – 37,5% (ДИ 21,7 – 56,2)%
 - < 420 мл/12 ч – степень I (RIFLE) – 62,8% (ДИ 43,8 – 78,3)%
8. ИТ без плазмафереза – 100% (ДИ 98,6 – 100)%
9. ВЕ – 4,5 – 97,8 (ДИ 94,7 – 99,6)%

Наряду с этим определены характерные для каждой группы внутриоперационные патогномоничные факторы, зависящие от характера основного заболевания и тактики хирургического лечения

Было установлено, что при ангиохирургических операциях валидными факторами повышения риска развития ОППП являются: реинфузия > 300 мл. - 98,6% (ДИ: 95,9 - 99,9)%; обезболивание без регионарной анестезии - 91,3% (ДИ: 86,0 - 95,4)%; длительность ИВЛ >4 ч - 99,3% (ДИ: 97,2 - 100,0)%; длительность пережатия аорты > 50 мин. - 86,2% (ДИ: 79,9 - 91,5)%.

При кардиохирургических операциях, учитывая их специфику, характерными факторами риска формирования ОППП являются: длительность ИК > 1,5 часов - 97,9% (ДИ: 94,0 - 99,8)%; длительность пережатия аорты > 50 мин. - 78,3% (ДИ: 66,9 - 87,9)%; гипотермия < 35,5С – 95,7% (ДИ: 87,9 - 97,5)%; К плазмы > 5,5 - 85,6% (ДИ: 73,4 - 92,5)%.

У пациентов абдоминальной группы валидными факторами являются: лейкоцитоз > 14 г/л - 100,0% (ДИ: 97,3 – 100,0)%; ЛИИ > 10 - 97,1% (ДИ: 92,9 – 99,5)%; ИЛ-6 > 13,3 пг/мл - 97,1% (ДИ: 92,9 – 99,5)%; Прокальцитонин >2 - 85,3% (ДИ: 77,7 – 91,5)%; обезболивание без регионарной анестезии - 100,0% (ДИ: 97,3 – 100,0)%; АБКС > 20 см.вод.ст - 94,3% (ДИ: 87,6 – 98,5)%.

Внутрисосудистый гемолиз, как патогномоничный фактор формирования ОППП вследствие развития гемосидероза, тубулярной обтурации, а также гипоксически - ишемического поражения почечных структур с последующей атрофией эпителия канальцев был изучен у пациентов всех групп на этапах хирургического лечения.

Так в ангиорхирургической группе ретроспективной подгруппе число пациентов, у которых значение гемолиза > 0,1 г/л увеличилось с 2,1% (ДИ: 0,2 - 5,9)% при поступлении до 93,8% (ДИ: 88,0 - 97,7)% после операции, а в проспективной подгруппе после операции количество таких пациентов составляло 73,5% (ДИ: 64,5 – 81,7)% . Однако, после проведенного ПФ у всех пациентов подгруппы П значение показателя внутрисосудистого гемолиза соответствовало норме, и через 24 часа такая тенденция сохранялась, в отличие от ретроспективной подгруппы, в которой через 24 часа от начала проведения общепринятой терапии количество пациентов со значением гемолиза > 0,1 г/л составляло 56,3% (ДИ: 46,1 - 66,1)%.

В кардиохирургической группе при изучении динамики внутрисосудистого гемолиза после операции отмечалось увеличение количества пациентов с показателем гемолиза $> 0,1$ г/л как в ретроспективной, так и проспективной подгруппах: в подгруппе Р до 86,7% (ДИ:76,8 – 94,1%); в подгруппе П до 50,0% (ДИ:38,8 – 61,2%). Через 6 и 24 часа после проведенного ПФ у пациентов подгруппы П значение показателя внутрисосудистого гемолиза соответствовало норме, в отличие от ретроспективной подгруппы, в которой через 24 часа от начала проведения общепринятой терапии количество пациентов со значением гемолиза $> 0,1$ г/л составляло 73,3% (ДИ:61,3 – 83,9%).

У больных после абдоминальных операций в послеоперационном периоде отмечалось увеличение числа пациентов с показателем гемолиза $> 0,1$ г/л как в ретроспективной подгруппе – до 87,1% (ДИ:78,2 – 94,0%), так и проспективной – до 73,5% (ДИ:64,5 – 81,7%) ($P2=0,002$). В проспективной подгруппе через 6 часов после проведенного ПФ значение показателя внутрисосудистого гемолиза соответствовало 17,6% (ДИ:10,8 – 25,7%), а через 24 часа соответствовало норме. В ретроспективной подгруппы через 24 часа от начала проведения общепринятой терапии количество пациентов со значением гемолиза $> 0,1$ г/л составляло 45,7% (ДИ:34,1 – 57,6%).

Кроме того, на основании расчета ранговой корреляции Канделя определена роль внутрисосудистого гемолиза, как фактора формирования ОППП, повышающего риск его развития при сосудистых операциях – на 98,60% (ДИ: 95,9-99,9%); кардиохирургических вмешательствах – на 91,7% (ДИ: 83,2 – 97,3%); абдоминальных операциях – на 92,9% (ДИ:85,6 – 97,7%). Установлена корреляционная зависимость ($Ka>0,5$) между внутрисосудистым гемолизом и факторами формирования ОППП в каждой из групп:

- **у ангиохирургических больных** - между показателями гемолиза $>0,1$ г/л и ВЕ, диурезом, креатинином, СКФ, ИЛ-6, 18, NGLA, цистатином-С (1,0); объемом реинфузии >300 мл (1,0); числом доноров >4 (1,0); длительностью пережатия аорты > 1 часа (1,0)

- у кардиохирургических больных - между показателем гемолиза >0.1 г/л и мочевиной, креатинином, СКФ (0,82); диурезом (1,0); ВЕ, длительностью ИК (1,0); NGLA, NO, fW, эндотелином (0,71), К (0,82)
- у абдоминальных пациентов - между показателями гемолиза >0.1 г/л и креатинином, sICAM, vICAM, CD-95, fW (1,0); ИЛ6, 18, NGLA, прокальцитонином (1,0); СКФ, лактатом, эндотелином (0,67); диурезом (0,91), NO (0,71).

Изменение показателей эндотелиальной функции у больных с ОППП всех групп были однотипными (**Таблица 4.2.1, 5.2.1, 6.2.1**). Так в ангиохирургической группе после операции число пациентов с уровнем эндотелина $> 0,5$ мкмоль/л составляло 18,8% (ДИ: 12,8 – 25,6)%, после проведения «раннего» ПФ число пациентов уменьшилось до 10,8% (ДИ: 5,5 – 17,6)%, а через 24 часа после операции составляло 2,9% (ДИ: 0,5 – 7,1)%.

В кардиохирургической группе: после операции - 88,4% (ДИ: 81,2 – 94,1)%, после ПФ - 5,3% (ДИ: 1,7 – 10,7)%, через 24 часа после операции - 1,1% (ДИ: 0,0 – 4,1)%.

В абдоминальной группе: после операции - 82,4% (ДИ: 74,3 – 89,2)%, после ПФ - 26,5% (ДИ: 18,3 – 35,5)%, через 24 часа после операции количество пациентов составляло 6,9% (ДИ: 2,8 – 12,6)%.

Уровень оксида азота значительно был снижен у пациентов всех групп после операции в сравнении с дооперационным этапом. В ангиохирургической группе после операции количество пациентов с уровнем NO $< 5,6$ мкмоль/л составляло 70,6% (ДИ: 61,3 – 79,1)%, после ПФ снизилось до 12,7% (ДИ: 7,0 – 20,0)%, а через 24 часа после операции - 2,0% (ДИ: 0,2 – 5,6)%.

В кардиохирургической группе: после операции 77,9% (ДИ: 68,9 – 85,7)%, после ПФ - 8,4% (ДИ: 3,7 – 14,9)%, а через 24 часа после операции пациентов с уровнем NO $< 5,6$ мкмоль/л не наблюдалось (0,0% (ДИ: 0,0 – 2,1)%).

В абдоминальной группе: после операции - 72,5% (ДИ:63,4 – 80,8)% , после проведенного через 6 часов после операции ПФ - 38,2% (ДИ:29,0 – 47,9)%, через 24 часа после операции - 2,90% (ДИ:0,5 – 7,1)%.

Аналогичная динамика наблюдалась и при изучении показателя фактора Виллебранда. Его значение также было снижено не менее чем в 4,5 раза после операции в сравнении с исходным уровнем, улучшение показателя наблюдалось после проведеного ПФ и его стабилизация через 24 часа после операции на фоне проводимой профилактической ИТ.

На этом фоне содержание СД 95 было увеличено в 3 – 4 раза, СД 31 в 2 раза, СД 106 в 2,5 раза, sICAM в 2 раза, sVCAM не менее чем в 4 раза.

Отражением активации эндотелия после операции при ОППП служили и показатели ИЛ-6 >13,3 пг/мл (контроль 13,3±2,6) у 94,4%.(ДИ:90,1 - 97,6)% пациентов ангиохирургической группы, 85,3%(ДИ:77,4 – 91,7)% кардиохирургической группы и 97,1% (ДИ:92,9 – 99,5)% абдоминальной группы.

Содержание ИЛ-18 > 251 пг/мл наблюдалось у 88,9% (ДИ:83,2 - 93,5)% пациентов при ангиохирургических операциях, у 89,5% (ДИ:76,7 – 95,3)% кардиохирургической группы и 96,1% (ДИ:91,4 – 99,0)% пациентов абдоминальной группы.

Повышенное содержание NGLA, источником которого являются клетки почечного эпителия, считали специфическим маркером определения тяжести почечного повреждения, которое можно установить до изменения содержания низкомолекулярных шлаков – мочевины, креатинина. Так содержание NGLA > 100 пг/мл (контроль 100 ±7,3) определялось у 97,9% (ДИ:94,9 - 99,6)% пациентов ангиохирургической группы, 97,9% (ДИ:94,0 - 99,8)% больных кардиохирургической группы у 100,0% (ДИ:98,1 – 100,0)% пациентов при абдоминальных операциях.

Содержание цистатина С > 1,3 мкм/мл (контроль 1,3±0,05) – маркера гломерулярной фильтрации, его повышение наблюдали на ранних стадиях острого почечного повреждения: у 87,5% (ДИ:81,6 - 92,4)% больных при

ангиохирургических операциях; у 93,7% (ДИ:87,9 – 97,7)% пациентов кардиохирургической группы и у 100,0% (ДИ:98,1 – 100,0)% пациентов абдоминальной группы.

Следует отметить, что снижение маркеров ОППП наблюдалось у пациентов всех групп после проведения ПФ, а стабилизация их значений – через 24 часа после операции.

Таким образом, нарушение эндотелиальной функции у всех больных с ОППП можно считать патогномоничным процессом формирования острого послеоперационного повреждения почек. Это считали дополнением современной парадигмы острого повреждения почек в послеоперационном периоде.

Полученные данные нашли свое подтверждение при исследовании морфологических изменений в почках умерших. Подтверждено, что тубулярный некроз – преимущественное повреждение проксимальных канальцев из-за перераспределения почечного кровотока, сопровождающее расширением проксимальных и дистальных канальцев. Последние заполнены отторгнутым эпителием, зернистыми и гиалиновыми цилиндрами. В интерстиции отек и воспалительная инфильтрация. На фоне венозного полнокровия в просвете канальцев эритроциты. Умеренный очаговый гемосидероз, подтверждающий патогномоничную роль внутрисосудистого гемолиза на фоне воспалительных и ишемических – реперфузионных нарушений (**Рисунок 9, 18,27**).

Технология профилактики ОППП включала комплекс мероприятий на всех этапах хирургического лечения: до операции, во время и после операции, с учетом условий и факторов формирования ОППП.

Мероприятия, проводимые на дооперационном этапе включали определение риска развития почечного повреждения на основании весового значения предоперационных факторов риска, обусловленных сопутствующими заболеваниями; уточнение характера и предполагаемой длительности операции; определение объема возможной кровопотери с

планированием способов ее возмещения, включая целесообразность Cell-saver, предоперационного резервирования аутоэритромассы и плазмы; выбор объема и характера инфузионных сред; определение вида обезболивания, включая региональный блок.

Особенностью целей обезболивания являлось обеспечение ренопротекции путем ослабления ишемии-реперфузии, обеспечения антивоспалительного и противоцитокинового влияния операционной травмы. Целесообразно использовать комбинированное обезболивание: внутривенная анестезия с ИВЛ+эпидуральная анестезия.

Эпидуральный блок: пункция и катетеризация на уровне L3-L4 с введением маркаина 0,5%, или лидокаина 2%, или бупивакаина 0,5%.

Клиническая оценка тяжести кровопотери определялась по объему крови в атмосе, резервуаре аппарата Cell-saver, а также количеству «больших» салфеток из операционной раны ($10 \text{ салфеток} \approx 120\text{-}130 \text{ мл крови}$). Выбор объема инфузии: рестриктивный 25мл/кг/ч, либеральный 50 мл/кг/ч. Варианты восполнения кровопотери (**Таблица 10.8**) формировались в соответствии с протоколом ATLS (Advanced Trauma Life Support, 2013) в зависимости от массы больного и длительности операции.

Важным моментом профилактических действий, проводимых в рамках предложенной технологии профилактики развития ОППП были мероприятия, направленные на профилактику кардиальных осложнений у больных с высоким кардиальным риском (**Глава IX, стр 192 – 195**), особое место занимала эндотелиопротекция (**Глава IX, стр 195- 202**) - необходимость которой актуальна на всех этапах хирургического лечения. Наряду с этим важное значение имела профилактика нарушений коагуляции (**Глава IX, стр 202 – 204**), профилактика реперфузионного синдрома (**Глава IX, стр 204 – 206**) и острого респираторного дистресс-синдрома (**Глава IX, стр 206 – 210**).

Особую роль в комплексе мероприятий профилактики формирования ОППП отведено дискретному плазмаферезу (**Глава IX, стр 210 – 217**), как

методу активной детоксикации, благодаря устраниению или снижению «критической» концентрации высокомолекулярных нефротоксических соединений. Эффективность метода «ранней» детоксикации посредствам дискретного плазмафереза подтверждалась полученными результатами изучения динамики показателей почечной функции через 24 часа после операции в сравнении: ретроспективной и проспективной (технология профилактики ОППП) подгруппах (**Таблицы 4.1.4, 5.1.4, 6.1.4**), а также динамикой показателей эндотелиальной функции и маркеров формирования ОППП на этапах хирургического лечения пациентов проспективной подгруппы всех групп (**Таблица 8.1, 8.2, 8.3**). Кроме того, немаловажным свойством дискретного плазмафереза является предупреждение репрограммирования клеток крови лейкоцитов, моноцитов, лимфоцитов, что определяет ренопротективный эффект в ранний послеоперационный период до развития необратимых процессов и формирования ОППП.

Таким образом, технология профилактики ОППП разработана на основании современных представлений об остром послеоперационном почечном повреждении, направлена на предупреждение развития патогномоничных для этого вида почечного повреждения условий и механизмов, включая микроциркуляторно-митохондриально-реперфузионный, эндотелиальный, системно-воспалительный, путем устранения «критических» концентраций высокомолекулярных нефротоксических соединений и препятствии деструктивному репрограммированию клеток иммунного реагирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Технология профилактики ОППП разработана на основании предоперационного прогнозирования развития ОППП, определения условий ее развития и способа экстренной профилактики после операции. При этом технология профилактики развития ОППП включает следующие этапы:

- до операции:

определение риска развития почечного повреждения на основании весового значения предоперационных факторов риска, обусловленных сопутствующими заболеваниями; уточнения характера и предполагаемой длительности операции; определение объема возможной кровопотери с планированием способов ее возмещения, включая целесообразность Cell-saver, предоперационного резервирования аутоэрритромассы и плазмы; выбора объема и характера инфузионных сред; определение вида обезболивания, включая региональный блок;

- во время операции:

обеспечение обезболивания с учетом ренопротекции: внутривенная анестезия с ИВЛ и эпидуральный блок, для обеспечения таких показателей Vps 58 см/сек, Ved 20 см/сек, RI 0,65; установление степени тяжести кровопотери – ATLS и обеспечение способа её восполнения; коррекция инфузионного режима; профилактика сердечно-сосудистых расстройств и реперфузионного синдрома;

- после операции:

обеспечение профилактики дыхательных и сердечно-сосудистых нарушений; профилактика развития эндогенной интоксикации и реперфузионного синдрома; определение показаний к «раннему» плазмаферезу.

Клинические показания к проведению экстренного, в течение 6 часов после операции, плазмафереза

Внутриоперационные условия: длительность операции $>3,5$ часа, длительность ИК >1 часа, длительность пережатия аорты >40 мин, кровопотеря III-IV класса, восполнение кровопотери донорскими препаратами от 3 и более доноров, перфузия >60 мин, неаппаратная реинфузия >300 мл, клинические признаки реперфузионного синдрома (холодная влажная кожа, изменение цвета кожи – пятна, снижение СКФ <40 мл/ч).

Показатели: диурез <300 мл в течение 6 часов, СКФ <40 мл/мин; внутрисосудистый гемолиз $>0,1$ г/л, мочевина плазмы >9 ммоль/л, креатинин >30 ммоль/л, ВЕ $< \text{«-4,5»}$, pH 7,2-7,3, ЛИИ >10 , проакальцитонин >2 нг/мл, тест лазикс <40 мл/ч (отр.), тест маннитол <40 мл/ч (отр.).

Предварительно рассчитывают объем циркулирующей крови и плазмы.

ОЦК=Мт×Ккр, где Мт – масса тела в кг, Ккр – коэффициент крови на 1 кг массы составляет 50-70 мл/кг.

ОЦП=ОЦК×Нт, где ОЦК – объем циркулирующей крови, Нт (%) – гематокрит.

Плазмаферез предусматривает общий объем удаленной плазмы за 3 сеанса 1500-1800 мл (по одному через день).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, М. Г. Патогенетические механизмы инициации синдрома системного воспалительного ответа [Текст] / М. Г. Авдеева, М. Г. Шубич // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2003. – № 6. – С. 3–9.
2. Алиев, С. А. Некоторые аспекты патогенеза гипоксии и неформальные методы ее коррекции при гнойном перитоните [Текст] / С. А. Алиев, Г. А. Султанов, М. А. Эфендиев // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – № 2. – С. 20–27.
3. Альес, В. Ф. Патофизиологическое обоснование применения пектаглобина при ССВО и сепсисе [Текст] / В. Ф. Альес, А. И. Салтанов// Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 1. – С. 29–33.
4. Аневризма брюшной аорты: интенсивное лечение кровопотери [Текст] / В. П. Шано [и др.] // Актуальні питання судинної та ендоваскулярної хірургії. – Київ, 2006. – С. 520–522.
5. Апоптоз лимфоцитов крови в норме и при патологии [Текст] / Н. В. Бровкова [и др.] // Молекулярная медицина. – 2013. – № 4. – С. 43–45.
6. Апоптоз при критических состояниях [Текст] / А. М. Голубев [и др.] // Общая реаниматология. – 2006. – № 1. – С. 5–6
7. Аутодонорство и аутогемотрансфузии [Текст]: руководство / под ред. А. А. Рагимова. – Москва: ГЭОТАРМедиа, 2011. – 256 с.
8. Батюшин, М. М. Нефрология: основы доказательной терапии[Текст] / М. М. Батюшин; под ред. проф. В. П. Терентьева. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2005. – 348 с.

9. Белов, Ю. В. Острая почечная недостаточность после операций на сердце в условиях защиты органов кустодиолом [Текст] / Ю. В. Белов, И. И. Винокуров // Кардиохирургия – 2014. – № 4. – С. 24–28
10. Беляева, О. А. Причины неудовлетворительных результатов лечения больных распространенным перитонитом [Текст] / О. А. Беляева // Хирургия Украины. – 2002. – № 1. – С. 27–32.
11. Беневольская, Н. Г. Антигипоксанты в реаниматологии и неврологии [Текст] / Н. Г. Беневольская, В. Н. Евсеев, С. А. Румянцева // Русский Медицинский Журнал. – 2004. – № 22. – С. 1263.
12. Бобров, В. О. Диуретики [Текст] / В. О. Бобров, И. В. Давыдова. – Киев, 2007. – 100 с.
13. Болтянский, С. И. Обеспечение бескровных оперативных вмешательств в абдоминальной хирургии у лиц пожилого возраста [Текст] / С. И. Болтянский // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаєва. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 47–54.
14. Буланов, А. Ю. Протокол терапии острой кровопотери [Текст] / А. Ю. Буланов, В. М. Городецкий, Е. М. Шумутко // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 5. – С. 193–216.
15. Вагнер, Т. Проблемы анестезии у больных с почечной недостаточностью [Текст] / Т. Вагнер, Т. Брентис // Анестезиология и реаниматологи. – 2010. – Т. 28. – С. 39–51.
16. Валетова, В. В. Интенсивная терапия интраабдоминальной кровопотери в неотложной хирургии [Текст]: дис. ... доктора мед. наук: 14.01.20: защищена 03.03.2014 / Валетова Валерия Вячеславовна; НИИ Скорой помощи им. Н.В.Склифосовского. – Москва, 2014. – 306 с.
17. Ванин, А. Ф. ЛМО в биологии: история, состояние и перспективы исследований [Текст] / А. Ф. Ванин // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 867–869.

18. Ванин, А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях [Текст] / А. Ф. Ванин // Вестник Российской АМН. – 2000. – № 4. – С. 3–5.
19. Ватазин, А. В. Современные методы экстракорпоральной детоксикации при сепсисе [Текст] / А. В. Ватазин, А. Б. Зульнарнев, Н. Кристич // Клиническая медицина. – 2013. – № 6. – С. 46.
20. Влияние интраоперационной инфузионно-трансфузионной терапии на летальность больных с массивной кровопотерей [Текст] / В. В. Валетова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 2. – С. 23–27.
21. Воробьев, А. И. Острая массивная кровопотеря – патогенетические аспекты и трансфузионная тактика [Текст] / А. И. Воробьев, В. М. Городецкий // Бескровная хирургия — итоги и перспективы: материалы Всероссийского научно-практического симпозиума. – Москва, 2002. – С. 18–22.
22. Гаррагино, Ф. Патфизиология, диагностика, лечение ОППП [Текст] / Ф. Гаррагино, Р. Балдассарри // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций. – М., 2010. – С. 133–138.
23. Гистология [Текст] / под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чалышева. – Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 960 с.
24. Глумчев, Ф. С. Септический шок: новые концепции патогенеза и лечения [Текст] / Ф. С. Глумчев // Искусство лечения. – 2004. – № 8. – С. 4–8.
25. Гомазков, О. А. Эндотелий- эндокринное дерево [Текст] / О. А. Гомазков // Природа. – 2000. – № 5. – С. 5–7.
26. Горечковский А.М. Клиническая биохимия [Текст] / А. М. Горечковский. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва, 1998. – 603 с.
27. Горобец, Е. С. Принципы инфузионно-трансфузионной терапии при массивной операционной кровопотере [Текст] / Е. С. Горобец // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 5. – С. 41–47.

28. Городецкий, В. М. Метаболические нарушения при массивных трансфузиях [Текст] / В. М. Городецкий // Новости для специалистов, пациентов, доноров. – Москва: ГНЦ РАМН, 2007. – С. 15-17.
29. Гоффстен, Ф. Патофизиология хронической почечной недостаточности [Текст] / Ф. Гоффстен, С. Клар // Почки и гомеостаз в норме и при патологии / под ред. С. Клара. – Москва: Медицина, 1987. – С. 361–389.
30. Гринёв, М. В. Хирургический сепсис [Текст] / М. В. Гринёв, М. Л. Громов, В. Е. Комаров. – Санкт-Петербург, 2001. – 350 с.
31. Даниель, Д. П. Гемотрансфузия у реанимационных больных [Текст] / Д. П. Даниель // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций. – М., 2010. – С. 146–150.
32. Диагностическая ценность оценки проницаемости мембран эритроцитов в качестве критерия интоксикационного синдрома [Текст] / Э. А. Петросян [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 8. – С. 5–8.
33. Дюпон, Э. Послеоперационная пневмония. Освежающий курс лекций [Текст] / Э. Дюпон // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. – 2007. – Вып. 13. – С. 151–158.
34. Егорова, В. Н. Ронколейкин. Опыт применения в хирургии и реаниматологии [Текст] / В. Н. Егорова, А. М. Попович. – Санкт-Петербург: Альтернативная полиграфия, 2004. – 48 с.
35. Жибурт, Е. Б. Менеджмент крови пациента при критическом кровотечении и массивной трансфузии [Текст] / Е. Б. Жибурт // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 71–77.
36. Заболотских, И. Б. Рассчетные методы контроля гемодинамики у гастроэнтерологических больных различных возрастных групп с учетом

функционального состояния сердечно-сосудистой системы [Текст] / И. Б. Заболотских, И. А. Станченко // Вестник интенсивной терапии. – 1998. – № 5. – С. 6.

37. Заневська, Л. І. Сучасний погляд на плазму як серевину для виробництва препаратів крові [Текст] / Л. І. Заневська, О. С. Борисович, О. В. Сергієчко // Український журнал експериментальної медицини ім. Г. О. Можаєва. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 7–10.

38. Засимович, В. А. Реперфузіонно-реоксигенационный синдром как проблема хронической ишемии нижней конечности [Текст] / В. А. Засимович, Н. Н. Иоскевич // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 6. – С. 630–637.

39. Зенков, Н. К. NO-сінтази при патології різного генеза [Текст] / Н. К. Зенков, Е. Б. Мельников, В. П. Рутов // Вестник РАН. – 2000. – N 4 – С. 30–34.

40. Зильбер, А. Л. Медицина критических состояний: общие проблемы [Текст] / А. Л. Зильбер. – Петрозаводск, 1995. – 360 с.

41. Иванов, Д. Д. Острое повреждение почек [Текст] / Д. Д. Иванов // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 3 (42). – С. 16–19.

42. Ивашкин, В. Т. Оксид азота в регуляции активности функциональных систем [Текст] / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. – 2000. – Т. X, № 4. – С. 16–21.

43. Ивашкин, В. Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока [Текст] / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина. – Москва, 2011. – 369 с.

44. Ильинский, А. А. Интраоперационная инфузационная терапия в периоперационном периоде [Текст] / А. А. Ильинский, И. В. Молчанов, М. В. Петрова // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2012. – Т. 2, № 12. – С. 6.

45. Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 тяжелых ранений и травм [Текст] / В. Ф. Лебедев [и др.]. – Санкт-Петербург: изд-во С.-Петерб. ун-та, 2002. – 72 с.
46. Интраоперационная аппаратная реинфузия эритроцитарной массы как метод кровесбережения [Текст] / Е. С. Горобец [и др.] // Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии. – 1999. – № 2. – С. 71–81.
47. Интраоперационная инфузионная терапия [Текст] / А. О. Гирш [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 116, № 1. – С. 29–33.
48. Инфузионная терапия при тяжелом сепсисе и септическом шоке [Текст] / Б. Р. Гельфанд [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 3. – С. 33–38.
49. Йовенко, И. А. Обзор европейского руководства "Управление кровотечением и коагулопатией вследствие тяжелой травмы" (2013) [Текст] / И. А. Йовенко // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2014. – № 6. – С. 5–18.
50. Калинин, Р. Е. Реперфузионные повреждения тканей [Текст] / Р. Е. Калинин // Новости хирургии. – 2015. – № 3. – С. 348.
51. Калокутский, Л. И. Аппаратура и методы клинического мониторинга [Текст]: учебное пособие / Л. И. Калокутский, Э. С. Манелис. – Самара: Самар. гос. аэрокосм. ун-т., 1999. – 161 с.
52. Книпден-Миллас, Д. Лечение острой почечной недостаточности [Текст] / Д. Книпден-Миллас // Акт. проблемы анестезии и реаниматологии. ESA. – 2010. – № 6. – С. 139–145.
53. Козак-Лангенекер, С. Управление массивной кровопотерей [Текст] / С. Козак-Лангенекер // Minerva anest. – 2007. – Vol. 73, №7-8. – P. 401–415.
54. Козинец, Г. И. Практическая трансфузиология [Текст] / Г. И. Козинец. – Москва: Медицина, 2005. – 544 с.

55. Козлов, В. К. Иммунопатогенез и цитокинотерапия хирургического сепсиса. Пособие для врачей [Текст] / В. К. Козлов. – Санкт-Петербург, 2002. – 48 с.
56. Козлов, В. К. Ронколейкин: биологическая эффективность, иммунокорригирующая и клиническая эффективность [Текст] / В. К. Козлов. – Санкт-Петербург, 2002. – 86 с.
57. Козлов, В. К. Этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии [Текст] / В. К. Козлов. – Санкт-Петербург: Диалект, 2006. – 295 с.
58. Колесников, С. В. Острое почечное повреждение: новые аспекты известной проблемы [Текст] / С. В. Колесников, А. С. Борисов // Патология кровообращения в кардиохирургии. – 2013. – № 4. – С. 69–73.
59. Коломоец, А. В. Роль реамберина в модуляции метаболического ответа и острофазовой реакции печени у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком [Текст] / А. В. Коломоец, Н. Н. Мосенцев // Украинский журнал экстремальной медицины им. Г. О. Можаева. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 43–51.
60. Коломоец, Н. М. Эндотелиальная дисфункция и ее клиническое значение [Текст] / Н. М. Коломоец // Военно-медицинский журнал. – 2001. – № 5. – С. 29.
61. Копылова, Ю. В. Острое повреждение почек при кардиохирургических операциях с ИК и трансплантации сердца [Текст] / Ю. В. Копылова, Я. П. Поз, А. Т. Стропов // Вестник трансплантологии и искусств. органов. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 100–110.
62. Коровин, А. Д. Перитонит [Текст] / А. Д. Коровин, С. Б. Базлов, М. Б. Андреева. – Москва, 2013. – 312 с.

63. Корячкин, В. А. Клинические функциональные и лабораторные тесты в анестезиологии интенсивной терапии [Текст] / В. А. Корячкин, В. И. Страшное. – Санкт-Петербург, 2001. – 120 с.
64. Костюченко, А. Л. Неотложная панкреатология: справочник для врачей [Текст] / А. Л. Костюченко, В. И. Филин. – Санкт-Петербург, 2000. – 480 с.
65. Кузнецов, М. Р. Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения ОПП [Текст] / М. Р. Кузнецов, В. М. Кошкин, Х. В. Комов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 133–136.
66. Лебедев, В. Ф. Иммунопатогенез тяжелых ранений и травм: возможности иммункоррекции [Текст] / В. Ф. Лебедев, В. К. Козлов, С. О. Гаврилин // Вестник хирургии. – 2002. – Т. 161, № 4. – С. 85–91.
67. Лебедев, М. Ю. FAS—индуцированный апоптоз свежевыделенных лимфоцитов периферической крови у пациентов с ожоговой болезнью [Текст] / В. Ф. Лебедев // Актуальные проблемы травматологии и ортопедии: сборник тезисов. – Нижний Новгород, 2001. – С. 223.
68. Лейдерман, И. Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН) метаболические основы [Текст] / И. Н. Лейдерман // Вестник интенсивной терапии. – 1999. – № 2. – С. 8–13.
69. Лечебный эффект системной антицитокиновой терапии [Текст] / А. Г. Соловьев [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 2 – С. 38–44.
70. Липокалин-2- ранний биомаркер острого повреждения почек [Текст] / В. А. Парван [и др.] // Лечащий врач. – 2013. – № 1. – С. 45.
71. Локальный протокол диагностики, профилактики и лечения острого почечного повреждения [Текст] / М. О. Колесник [и др.]. – Киев, 2009. – 88 с.
72. Лопаткин, Н. А. Эфферентные методы в медицине [Текст] / Н. А. Лопаткин, Ю. М. Лопухин. – Москва, 1989. – 344 с.

73. Лоуренс, Т. Опасности переливания донорской крови [Текст] / Т. Лоуренс // Клиническая практика. – 2004. – № 1 (10). – С.1–12.
74. Лю, Б. Н. Кислородно-перикисная концепция апоптоза и возможные варианты его механизма [Текст] / Б. Н. Лю // Успехи современной биологии. – 2001. – Т. 121, № 5. – С. 488–501.
75. Маджпур, К. Новое в переливании компонентов красной крови [Текст] / К. Маджпур, Д. Р. Спан // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций. Euroanaesthesia. – Vienna, 2005. – Вып. 11. – С. 208–215.
76. Майер, К. Рыбий жир у пациентов в критическом состоянии: от экспериментальных к практическим данным [Текст] / К. Майер, Н. Шефер, В. Сигер // Вестник службы крови России : Научно-практический журнал. – 2007. – № 4. – С. 31–40.
77. Мальцева, Л. А. Механизмы развития СПОН и политравм [Текст] / Л. А. Мальцева // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2003. – № 2. – С. 167–170.
78. Марголина, А. А. Острое повреждение почек после операции транскатетерного протезирования аортального клапана [Текст] / А. А. Марголина, Е. А. Табаньян, К. А. Груздев // Кардиология и СС хирургия. – 2014. – № 5. – С. 88–93.
79. Маркеры острого повреждения почек [Текст] / И. И. Горда [и др.] // Серце і судини. – 2012. – № 3. – С. 108–113.
80. Маршалов, Д. В. Реперфузионный синдром [Текст] / Д. В. Маршалов, А. А. Петренко, И. А. Глушак // Патология кровообращения в кардиохирургии. – 2008. – № 3. – С. 68–90.

81. Межклеточные молекулы адгезии и пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией [Текст] / Т. В. Кочемасова [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 1, № 3. – С. 22–26
82. Методология доказательной медицины в клинической практике специалистов по медицине критических состояний [Текст] / В. Н. Каменская [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 2. – С. 3–11.
83. Миронов, П. И. Молекулярные аспекты системного воспалительного ответа при сепсисе [Текст] / П. И. Миронов, В. Ф. Альес // Новости науки и интенсивной терапии. Анестезиология. – 2000. – № 4. – С. 10–16.
84. Миронов, П. И. Острое поражение почек у пациентов отделений интенсивной терапии: проблемы, дефиниции, оценка тяжести и прогноза [Текст] / П. И. Миронов // Новости анестезии и реанимации. – 2009. – № 2. – С. 3–16.
85. Методы клинических лабораторных исследований [Текст] / под ред. проф. В. С. Камышникова. – 6-е изд., перераб. – Москва: МЕДпресс-информ, 2013. – 736 с.
86. Молчанова, Л. В. Молекулярные аспекты полиорганной недостаточности: молекулы адгезии [Текст] / Л. В. Молчанова, В. В. Мороз // Реаниматология и анестезиология. – 1999. – № 2. – С. 10–16.
87. Мороз, В. В. Острая кровопотеря. Взгляд на проблему [Текст] / В. В. Мороз, Д. А. Остапченко, Г. Н. Мещереков // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 6. – С. 4–9.
88. Морозов, Ю. А. Патофизиологические аспекты острого почечного повреждения [Текст] / Ю. А. Морозов, Т. В. Марченко // Почки. – 2012. – № 2. – С. 12–19.

89. Насонов, Е. Л. Маркеры активации эндотелия (тромбомодулин; антиген-фактора Виллебранда и аngiotензинпревращающий фермент): клиническое значение [Текст] / Е. Л. Насонов // Клиническая медицина. – 1998. – № 11. – С. 4–7.
90. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии [Текст] / руковод. группы: А. В. Смирнов, В. А. Добронравов. – Москва, 2015. – 48 с.
91. Неймарк, М. И. Протекция функции почек при оперативном лечении хронических инфраrenalных аневризм аорты [Текст] / М. И. Неймарк, И. В. Меркулов, М. К. Флат // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – № 4. – С. 18–22.
92. Низовцев, Н. В. Прогнозирование исхода, дегидратация и коррекция водных секторов организма при остром повреждении почек [Текст] / дис.... канд.. мед. наук : 14.01.20 : защищена 16.03.2015 / Низовцев Николай Владимирович ; ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. – Архангельск, 2014. – 108 с.
93. Николаев, А. Ю. Лечение ОПН [Текст] / А. Ю. Николаев, Ю. С. Милованов. – Москва, 2002. – 336 с.
94. Новые аспекты патогенеза системной воспалительной реакции [Текст] / А. А. Фурсов [и др.] // Общая реаниматология. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 84–87.
95. Новые технологии интраоперационной реинфузии крови при тяжелой сочетанной травме [Текст] / А. С. Ермолов [и др.] // Здравоохранение и медицинские технологии. – 2008. – № 4. – С. 4–6.

96. Нужно ли совершенствовать технологии кровезамещения [Текст] / В. П. Шано [и др.] // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2013. – № 1. – С. 34–35.
97. Оборин, А. А. Этиопатогенез реперфузионных повреждений в хирургии [Электронный ресурс] / А. А. Оборин // Ангиология: Электронный журнал. – 2010. – Режим доступа : http://angiologia.ru/journal_angiologia/angiology/0007/, свободный (дата обращения : 17.12.2020)
98. Ожоговая интоксикация [Текст] / Г. П. Козинец [и др.]. – Киев, 2004. – 265 с.
99. Олейник, Д. Я. Изменение уровня провоспалительных цитокинов у пострадавших с ожоговой травмой и ее последствиями [Текст] / Д. Я. Олейник, И. Н. Чарыкова, Т. И. Сидорова. – Санкт-Петербург, 2002. – 112 с.
100. Орлов, Ю. П. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов в развитии органных дисфункций при критических состояниях [Текст] / Ю. П. Орлов // Общая реаниматология. – 2008. – Т. 4, № 2. – С. 88.
101. Особливості HLA-фенотипів у хворих на хронічну хворобу нирок, гломерулонефрит з нефротичних синдромом [Текст] / М. О. Колесник [та ін.]. // Журнал нефрології та діалізу. – 2011. – № 4 (32). – С. 20–31.
102. Особенности влияния различных вариантов инфузационной терапии на динамику органных дисфункций у больных с геморрагическим шоком [Текст] / М. М. Стуканов [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – Т. 67, № 2. – С. 141–146.
103. Острое повреждение почек [Текст] / А. В. Смирнов [и др.]. – Москва: МИА, 2015. – 488 с.

104. Пат. Украина, 56789А. Способ диагностики фазы иммунного дистресс-синдрома [Текст] / Черний В. И., Шано В. П., Нестеренко А. Н., Земляной И. В. — № 601№33/48. — Заявл. 15.15.2003 ; опубл. 15 05 2003, Бюл № 5.
105. Пат. Украина, 60550А. Способ периоперационной профилактики септических осложнений [Текст] / Шано В. П., Черний В. И., Нестеренко А.Н. — № 7 А61К45/06.; заявл. 15 10 2003; опубл. 15 10 2003, Бюл № 10.
106. Пепе, А. Как вести пациента с массивной кровопотерей [Текст] / А. Пепе, И. Мейер, Б. Цвислер // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций. – Vienna, 2007. – С. 82–91.
107. Периоперационная профилактика и лечение гнойно-септических осложнений в хирургии: методические рекомендации / В. П. Шано [и др.]. — Донецк, 2003. — 48 с.
108. Петрищев, Н. Н. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии [Текст] / Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Российский физиологический журнал им. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 2. – С. 148–158.
109. Пинк, Э. Когда переливать кровь критическим больным? [Текст] / Э. Пинк, Ж. Прейзер // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций. – Vienna, 2004. – С. 195–199.
110. Пински, М. Про и антивоспалительные аспекты сепсиса [Текст] / М. Пински // Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гемафереза: материалы I Объединенного конгресса. — Москва. 2002. – С. 135–144.
111. Плазмозаменители с газотранспортной функцией: перспективы применения в трансфузионно-инфузционной терапии [Текст] / С. М. Гайдукова [и др.] // Украинский журнал экстремальной медицины им. Г. О. Можаева. – 2006. – Т.7, № 3. – С 15–19.

112. Плотников, Г. П. Стратегии раннего лечения ПОН после кардиохирургических операций [Текст]: автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.01.20 : защищена 05.10.2010 / Плотников Георгий Павлович ; НИИ общей реаниматологии РАМН. – Москва, 2010. – 46 с.
113. Поливода, С. Н. Фактор Виллебранда, как маркер эндотелиальной дисфункции у больных с сердечно-сосудистой патологией. Дисфункция эндотелия и небивалол [Текст] / С. Н. Поливода, А. А. Черепок // Украинский ревматологический журнал. — 2000. — № 1. — С. 13—18.
114. Постоянная заместительная почечная терапия с экстракорпоральной мембранный оксигенацией в кардиохирургии [Текст] / С. В. Колесников [и др.] // Общая реаниматология. – 2014. – № 10. – С. 3.
115. Протокол ведения больных: профилактика и лечение операционной кровопотери [Текст] / В. М. Городецкий [и др.] // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 67–70.
116. Протокол ведения больных: профилактика и лечение операционной кровопотери (продолжение) [Текст] / В. М. Городецкий [и др.] // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. – 2010. – Т. 17, № 4. – С. 40–44.
117. Ронин, В. С. Руководство к практическим занятиям по методам клинических лабораторных исследований [Текст] / В. С. Ронин, Г. Л. Старобинец, Н. Л. Утевский. – Москва: Медицина, 1968. – 264 с.
118. Руднов, А. Клинические перспективы использования омега 3-жирных кислот в интенсивной терапии критических состояний, осложненных синдромом системного воспаления [Текст] / А. Руднов // Инфекции в хирургии. — 2007. — № 4. – С. 25–30.
119. Рыбацкий, Збигнев. Интенсивное лечение взрослых пациентов [Текст] / Збигнев Рыбацкий. – Люблин, 2012. – 643 с.

120. Сбалансированные солевые растворы в коррекции расстройств водно- электролитного обмена у критических больных [Текст] / Е. Н. Клигуненко [и др.] // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 5(6). – С. 64–69.
121. Семенов, Б. В. Принципы иммунопрофилактики новых возвратных инфекций [Текст] / Б. В. Семенов, В. В. Зверев // Молекулярная медицина. — 2004. — № 4. — С. 101.
122. Сепсис в начале 21 века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Практическое руководство [Текст] / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. — Москва: Литтерра, 2006. — 176 с.
123. Сепсис и полиорганная недостаточность [Текст] / В. Ф. Сиенко [и др.]. — Москва, 2005. — 466 с.
124. Смирнов, А. В. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии [Текст] / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, А. Ш. Румянцев // Нефрология. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 79–104.
125. Смирнов, М. Н. Ронколейкин: иммунотерапия инфекционных заболеваний [Текст] / М. Н. Смирнов // Иммунология, аллергология, инфектология. - 2001. - № 2. - С. 19 -35.
126. Состояние вазоактивных факторов у больных с сочетанной травмой [Текст] / П. П. Голиков [и др.] // Патологическая физиология. – 2000. – № 8. – С. 65–70.
127. Стандарт медико-профессиональної допомоги хворим з гострім пошкодженням нирок [Текст]. – Київ, 2008. – 108 с.
128. Ступин, В. А. Критические состояния в хирургии [Текст] / В. А. Ступин, С. А. Румянцева. – Москва, 2005. – 258 с.

129. Суслов, В. В. Инфузионная терапия при критических состояниях [Текст] / В. В. Суслов. — Киев: Логос, 2010. — 271 с.
130. Талаева, Т. В. Механизмы взаимодействия клеток крови и сосудистой стенки в реализации воспалительного и иммунного ответов [Текст] / Т. В. Талаева // Украинский ревматологический журнал. — 2001. — № 3-4 (5-6). — С. 45—52.
131. Теоретические предпосылки и практические основы нутриционной поддержки в клинике критических состояний [Текст] / Л. А. Мальцева [и др.]. — Днепропетровск, 2008. — 327 с.
132. Терри, Г. Предоперационное применение человеческого эритропоэтина у пациентов хирургического профиля [Text] / Г. Терри. — Киев, 2004. — Вып. 1 (10). — 17 с.
133. Технические особенности экспериментальной модели острого ишемически-реперфузионного поражения почек [Текст] / К. С. Комиссаров [и др.] // Новости хирургии. — 2015. — Т. 23, № 3. — С. 262–267.
134. Технологии аутотрансфузии для восполнения кровопотери [Текст] / В. К. Гринь [и др.]. — Донецк, 2009. — 266 с.
135. Ткаченко, М. М. Оксид азота и сосудистая регуляция [Текст] / М. М. Ткаченко // Теоретична медицина. — 1997. — Т. 3, № 2. — С. 241—254.
136. Толстой, А. Д. Иммунные нарушения и методы иммуноориентированной терапии [Текст] / А. Д. Толстой // Terra Medica. — 2003. — № 4. — С. 28—31.
137. Томпсон, Д. Ж. Стратегия предотвращений периоперационной почечной недостаточности [Текст] / Д. Ж. Томпсон // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций. ESA. — Москва, 2010. — Вып. 16. — С. 30—38.

138. Усенко, С. В. Интенсивная терапия при кровопотере [Текст] / С. В. Усенко, Г. А. Шифрин. – Днепропетровск, 2007. – 290 с.
139. Федичева, Е. В. Факторы риска и алгоритм прогнозирования исхода ОПН на фоне ПОН [Текст]: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.37: защищена 20.11.2009 / Федичева Елена Владимировна ; Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. - Санкт-Петербург, 2009. – 240 с.
140. Филимонов, А. А. Анализ летальности у обожженных [Текст] / А. А. Филимонов, А. В. Толстова, В. Ю. Соролов // Комбустиология на рубеже веков: сборник тезисов международного конгресса. — Москва, 2000. — С. 34.
141. Хван, М. А. Медиаторы воспаления при ОПП [Текст] / М. А. Хван // Нефрология и диализ. – 2017. – № 2. – С. 106.
142. Хирургия без донорской крови. Клиническая практика [Текст] / А. С. Ермолов [и др.] // Хирургия. – 2004. – № 10. – Р. 63–67.
143. Хорошилов, Е. В. Предупреждение и лечение острой почечной недостаточности при критических состояниях [Текст] : дис. ... доктора мед. наук: 14.00.37 : защищена 06.06.2008 / Хорошилов Сергей Евгеньевич ; Научно-исследовательский институт общей реаниматологии РАМН. – Москва, 2008. – 210 с. – 240 с.
144. Цыган, В. Н. Актуальные проблемы иммунологии [Текст] / В. Н. Цыган. — Санкт-Петербург, 2004. — 45с.
145. Целенаправленная иммунокоррекция в интенсивной терапии критических состояний в хирургии [Текст]: метод. рекомендации / В. И. Черний [и др.]. — Донецк, 2004. — 42 с.

146. Чаленко, В. В. Классификация острых нарушений функции органов и систем при СПОН [Текст] / В. В. Чаленко // Анестезиология и реаниматология. — 1998. — № 2. — С.72—76.
147. Черний, В. И. Коррекция эндотелиальной дисфункции в аспекте современной модели гемостаза при критических состояниях [Текст] / В. И. Черний, И. В. Кузнецова. — Киев, 2005. — 57 с.
148. Черний, В. И. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики [Текст] / В. И. Черний, А. Н. Нестеренко // Внутренняя медицина. — 2007. — № 2 – С. 12—23.
149. Шандер, Э. Трансфузионная терапия: мультидисциплинарная стратегия для снижения аллогенных трансфузий [Текст] / Э. Шандер // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Освежающий курс лекций. ESA. – 2011. — Вып. 17. – С. 235–244.
150. Шебенко, В. И. Дисфункция эндотелия при активации системы комплемента [Текст] / В. И. Шебенко // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2000. — № 1. — С. 87—96.
151. Шиллер, Н. П. Клиническая эхокардиография [Текст] / Н. П. Шиллер, М. А. Осипов. – Москва: Мир, 1993. – 347 с.
152. Шраменко, Е. К. Оптимизация интенсивной терапии острого повреждения почек [Текст]: автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.01.20: защищена 2016 / Шраменко Екатерина Константиновна ; Донецкий национальный медицинский университет. – Донецк, 2016. – 42 с.
153. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов [Текст] / О. В. Иванова [и др.] // Тер.архив. – 1977. – № 6. – С. 75–78.
154. Эндотоксикоз, иммунный дистресс и полиорганные нарушения: клинико-морфологическое обоснование терапии с позиций SIRS [Текст] / В.

П. Шано [и др.] // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія. — 2001. — № 2 (д). — С. 45–47.

155. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification [Text] / J. Zavada [et al.] // Nephrol Dial Transplant. Off Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc – Eur. Ren. Assoc. – 2010. – Vol. 25. – P. 3911–3918.

156. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments [Text] / P. T. Murray [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3, N 3. – P. 864–868.

157. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients [Text] / S. M. Bagshaw [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – Vol. 23, N 4. – P. 1203–1210.

158. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure [Text] / R. L. Metha [et al.] // Kidney Int. – 2001. – Vol. 60. – P. 1154–1163.

159. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients [Text] / G. M. Chertow [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16, N 11. – P. 3365–3370.

160. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database [Text] / M. Joannis [et al.] // Int Care Med. – 2009. – Vol. 35, N 10. – P. 1692–1702.

161. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [Text] / R. L. Metha [et al.] // Crit. Care. – 2007. – N 11. – R31.

162. Acute renal dysfunction after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is associated with plasmatic IL6 increase [Text] / G. Gueret [et al.] // Cytokine. – 2009. – Vol. 45, N 2. – P. 92–98.

163. Acute renal failure – definition? Outcome measures, animal modes, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group [Text] / R. Bellomo [et al.] // Crit. Care. – 2004. – Vol. 8, N 4. – P. 204–212.
164. Acute renal injury and dysfunction following elective abdominal aortic surgery [Text] / M. Tallgren [et al.] // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2007. – Vol. 33. – P. 550–555.
165. Adams, D. Leucocyte endothelial interaction and regulation migration [Text] / D. Adams, S. Shaw // Lancet. — 1994. — Vol. 343. — P. 931—936.
166. Adding Insult to Injury. A review of the care of patients who died in hospital with a primary diagnosis of acute kidney injury (acute renal failure) [Text] / J. Stewart [et al.] // National Conf. dental Enquiry into Patient Outcome and Death. – London, UK, 2009. – P. 33.
167. Adverse effects of cell saver in patients undergoing ruptured abdominal aortic aneurysm repair [Text] / H. Posacioglu [et al.] // Ann. Vasc. Surg. – 2002. – Vol. 16. – P. 450–455.
168. Adamczyk, S. Central venous oxygen saturation is a complementary parameter in the decision to transfuse? [Text] / S. Adamczyk, G. Lebuffe, O. Barreau // European Journal of Anaesthesiology. – 2006. – Vol. 23, Suppl. 37. – P. 89.
169. Allogeneic blood transfusion and prognosis following total hip replacement: a population-based follow up study [Text] / A. B. Pedersen [et al.] // BMC Musculoskelet Disord. – 2009. – Vol.10. – P. 167.
170. Allogenic blood transfusion in the first 24 hours after trauma is associated with increased systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and death [Text] / J. R. Dunne [et al.] // Surg. Infect (Larchmt). – 2004. – Vol. 5, N 4. – P. 395–404.

171. Anemia and Blood Transfusion in Critically ill Patients [Text] / Jean Louis Vincent [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 288, N 12. – P. 1499–1507.
172. Anemia and blood transfusion in trauma patients admitted to the intensive care unit [Text] / M. S. Shapiro [et al.] // J. Trauma. – 2003. – Vol. 55. – P. 269–274.
173. Anesthetic case report of a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [Text] / R. Kashiwagi [et al.] // Masui. – 2009. – Vol. 58, N 4. – P. 442–444.
174. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients [Text] / R. Bellomo [et al.] // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34. – P. 1913–1917.
175. Are renal adverse effects of hydroxyethyl starches merely a consequence of their incorrect use? [Text] / C. S. Hartog [et al.] // Wien. Klin Wochenschr. – 2011. – Vol. 123, N 5-6. – P. 145–155.
176. Artificial oxygen carriers as an alternative to red blood cell transfusion [Text] / O. Habler [et al.] // Anaesthesist. – 2005. – Vol. 54, N 8. – P. 741–754.
177. Avelino Retamales, R. Patient Autonomy: The example of Jehovah's witnesses. Alternative Transfusion. Practices in Emergency Situation [Text] / R. Avelino Retamales // Practices in Emergency Situation. – 2004. – № 10. – P. 42–46.
178. Balogh, Z. Continuous intra-abdominal pressure measurement techieue [Text] / Z. Balogh, F. Jones, S. D'Amours // Am. S. Surg. – 2004. – Vol. 188. – P. 679–2150.
179. Basi, S. Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure [Text] / S. Basi, L. B. Pupim, E. M. Simmous // American Journal of Physiology - Renal Physiology. – 2005. – Vol. 289, N 2. – P. 58–62.

180. Becerra, Manuel. Is it possible to avoid blood transfusions in anemia of prematurity? [Text] / Manuel Becerra // Alternative Transfusion Practices in Emergency Situations : Editorial. – Second Edition. – Boston, 2004. – P. 31–35.
181. Bellomo, R. Vasoactive drugs and acute renal injury [Text] / R. Bellomo, L. Wan, C. N. May // Critical Care Nephrology / eds. : C. Ronco, R. Bellomo, J. Kellum. – 2nd Edn. – Philadelphia, PA : Sanders Elsevier, 2009. – P. 416–419.
182. Billings, E. T. Postoperative AKI is associated with Hb and enhances oxidative stress-response [Text] / E. T. Billings, L. J. Robert // Free Rad Biolog. Med. – 2011. – Vol. 50, N 11. – P. 1480–1487.
183. Birgergad, G. Crythospholycerabt levels in red blood sells [Text] / G. Birgergad, B. Sandhagen // Scand. J. Clin. Lab. envest. –2001. – Vol. 61, N 5. – P. 337–340.
184. Blood transfusion and its effect on the clinical outcomes of patients undergoing major lower extremity amputation [Text] / M. D'Ayala [et al.] // Ann. Vasc. Surg. – 2010. – Vol. 24, N 4. – P. 468–473.
185. Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage [Text] / D. Thomas [et al.] // Anaesthesia. – 2010. – Vol. 65. – P. 1153–1161.
186. Blood transfusion in the perioperative period [Text] / R. A. Zollo [et al.] // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2012. – Vol. 26, N 4. – P. 475–484.
187. Bochicchio, G. The combination of platelet-enriched autologous plasma with bovine collagen and thrombin decreases the need for multiple blood transfusions in trauma patients with retroperitoneal bleeding [Text] / G. Bochicchio, J. Dunne, K. Bochicchio // J. Trauma. – 2004 – Vol. 56, N 1. – P. 76–79.
188. Bone, R. S. A personal experience with SIRS and MODS [Text] / R. S. Bone // Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 24, № 8. — P. 1417—1418.

189. Bone, R. S. Sir Isaak Newton, sepsis, SIRS ana CARS [Text] // R. S. Bone // Crit. Care Med. — I998. — Vol. 24. — P. 1125—1128.
190. Carwood, S. Cardiac surgery-associated AKIN: new paradigms and innovative therapies [Text] / S. Carwood // J. Cardiovascul.Anesth. – 2010. – Vol. 24. – P. 990–1001.
191. Case, J. Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit [Text] / J. Case, S. Khan, R. Khalid // Critical care research and practice. – 2013. – Vol. 2013. – P. 479730. doi: 10.1155/2013/479730.
192. Camps, A. Blood transfusion and postoperative infections after colorectal surgery [Text] / A. Camps, M. De. Miguel, M. De. Nadal // European Journal of Anaesthesiology. – 2006. – Vol. 23, Supl. 37. – P. 90.
193. Carlos, T. M. Leucocyte-endothelia adhesion molecules [Text] / T. M. Carlos, J. M. Harlan // Blood. — 1994. — Vol. 84, № 7. — P. 2068—2101.
194. Carson, J. L. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion [Text] / J. L. Carson, P. A. Carless, P. C. Hebert // Cochrane database Syst Rev. – 2016. – Vol. 10, N 10. – CD002042.
195. CD8 (+) T-cells express a T-helper 1-like phenotype after burn injuri. [Text] / B. A. Gairns [et al.] // Surgery. — 2001. — Vol. 130, № 2. — P. 120—126.
196. Chen, J. An experimental study on systemic inflammatory response syndrome induced by subeschar tissue fluid [Text] / J. Chen, Y. P. Zhou, X. Z. Ror-g // Burns. — 2000. — Vol. 26, № 2. — P. 149.
197. Clinical practice guidelines: Red blood cell transfusion in adult trauma and critical care [Text] / L. M. Napolitano [et al.] // Critical Care Medicine. – 2009. – Vol. 37. – P. 3124–3157.
198. Cockcroft, D. W. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine [Text] / D. W. Cockcroft, M. H. Gault // Nephrol. – 1976. – Vol. 16. – P. 31–41.

199. Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery [Text] / K. Lang [et al.]. // Anesth. Analg. – 2001. – Vol. 93. – P.405–409.
200. Comparison of the effects of nebivolol and bisoprolol on systemic vascular resistance in patients with essential hypertension [Text] / S. E. Brett [et al.] // Clin. Drue Invest. — 2002. — Vol. 22. — P.355—359
201. Critical care considerations in the management of the trauma patient following initial resuscitation [Text] / R. F. Shere Wolfe[et al.] // Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. – 2012. – Vol. 20. – P. 68.
202. Critical oxygen delivery in humans is less than $7,3 \text{ ml O}_2 \text{ kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ [Text] / J. A. Liberman [et al.] // Anesthesiology. – 2000. – Vol. 92, N 2. – P. 407–413.
203. Dagher, P. Apoptosis ischemic renal injury: roles at GTP dep. and p53 [Text] / P. Dagher // Kindey Inj. – 2004. – Vol. 66. – P. 506.
204. Dahan, E. Fluid management in trauma [Text] / E. Dahan, S. Orbach, Y. G. Weiss // Int. Anesthesiol. Clin. – 2000. – Vol. 38, N 4. – P. 141–148.
205. Damage Control Surgery in the Era of Damage Control Resuscitation [Text] / C. M. Lamb [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2014. – Vol. 113, N 2. – P. 242–249.
206. Darvean, M. Bench – to - bedside review: iron metabolism in critically ill patients [Text] / M. Darvean, A. Y. Denaneet, N. Blais // Crit. Care. – 2004. – Vol. 8, N 5. – P. 356–362.
207. Dealing with massive bleeding and associated perioperative coagulopathy: recommendations for action of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine [Text] / O. Grottke [et al.] // Anaesthesist. – 2013. – Vol. 62. – P. 213–224.

208. Deitch, E. A. The role of intestinal failure and bacterial translocation in the development of systemic infections and multiple organ failure [Text] / E. A. Deitch // Arch.Surg. — 1990. — Vol. 125. — P. 403—407.
209. Denner, P. Acute kidney injury in the Intensive Care Med unit [Text] / P. Denner, J. S. Douglas, R. Andersen // Crit. care med. — 2010. — Vol. 28. — P. 261—279.
210. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in blood of infected patients [Text] / L. F. Ng [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42. — P. 347—350.
211. Debunking the survival bias myth: characterization of mortality during the initial 24 hours for patients requiring massive transfusion [Text] / J. B. Brown [et al.] // J. Trauma Acute Care Surg. — 2012. — Vol. 73, N 2. — P. 358—364.
212. Degree of acute kidney injury before dialysis initiation and hospital mortality in critically ill patients [Text] / C. V. Thakar [et al.] // Int. J. Nephrol. — 2013. — Vol. 20. — P. 27
213. DelRio Maurito, J. Neuroendocrine stress-response: implications for cardiac surgery-associated AKI [Text] / Maurito J. DelRio, N. Alina, S. Madhaw // J. of Amer. and Int. Care Med. — 2007. — Vol. 24, N 1. — P. 57—63
214. Deroy, R. Crystalloids or colloids for fluid resuscitation – is that the question? [Text] / R. Deroy // Curr. Anaest. Crit. Care. — 2000. — Vol. 11, N 1. — P. 20—26.
215. Development and validation of an acute kidney injury risk index for patients undergoing general surgery: results from a national data set [Text] / S. Kheterpal [et al.] // Anesthesiology. — 2009. — Vol. 110, N 3. — P. 505—515.
216. Di Carlio, A. Hemofiltration for cytokine-driven illness the mediator with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes [Text] / A. Di Carlio // Am. J. Kidney Dis. — 2008. — Vol. 61. — P. 191—503.

217. Dickenmann, M. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes [Text] / M. Dickenmann, T. Oettl, M. J. Mihatsch // Am. J. Kidney Dis. – 2008. – Vol. 51, N 3. – P. 491–503.
218. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study [Text] / N. Brienza [et al.] // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37, N 6. – P. 2079–2090
219. Does vasopressor therapy have an indication in hemorrhagic shock? [Text] / F. Beloncle [et al.] // Annals of Intensive Care. – 2013. – Vol. 3. – P. 13.
220. Downey, G. P. Initial interaction of leukocytes within the microvasculature: deformability, adhesion and transmigration [Text] / G. P. Downey, L. Fiaicow, T. Fukushima // New Horizons: Sci. And Pract. Acute Med. — 1995. —Vol. 3, № 2. — P. 219—228.
221. Drew, R. E. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients [Text] / R. E. Drew // Clin. Chest. Med. – 2003. – Vol. 24, N 4. – P. 607–622.
222. Dries, D. J. The contemporary role of blood products and components used intrauma resuscitation [Text] / D. J. Dries // Scandinavian Journal of Trauma, resuscitation and Emergency Medicine. – 2010. – Vol. 18. – P. 63–79.
223. Dutton, R. P. Low-pressure resuscitation from hemorrhagic shock [Text] / R. P. Dutton // Int. Anesthesiol. Clin. – 2002. – Vol. 40, N 3. – P. 19–30.
224. Edvards, R. The Problem of tabacco smoling [Text] / R. Edvards // Br. Med. J. — 2004. — Vol. 328. — P. 217—219.
225. Effect of blood Leukocyte – depletion and postoperative infections after colorectal surgery [Text] / A. Camps [et al.] // European Journal of Anaesthesiology. – 2006. – Vol. 23, Supl. 37. – P. 88.

226. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial [Text] / B. Brandstrup [et al.] // Ann. Surg. – 2003. – Vol. 238, N 5. – P. 641–648.
227. Eknayan, G. Are global nephrology guidelines feasible? [Text] / G. Eknayan // Nat. Clin. Pract. Nephrol. – 2008. – N 4. – P. 521.
228. Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery [Text] / C. Hudson [et al.] // Semin Cardiothorac Vase Anesth. – 2008. – Vol. 12, N 4. – P. 320–330.
229. Endothelin receptor antagonist bosentan improves microcirculatory blood flow in splanchnic organs in septic shock [Text] / V. Krejci [et al.] // Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 31, N 7. – P. 203—210.
230. Endre, Z. A. Acute kidney injury: definition and new paradigms [Text] / Z. A. Endre // Adv. Chronic Kidney Dis. – 2008. – Vol. 15. – P. 213–221.
231. Endre, Z. A. New markers of acute kidney injury [Text] / Z. A. Endre, J. W. Picering // Clin. Biochem. rev. – 2011. – Vol. 32. – P. 121–124.
232. Epidemiology of acute kidney injury [Text] / J. Cerda [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3, N 3. – P. 881–886.
233. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study [Text] / E. A. Hoste [et al.] // Int. Care Med. – 2015. – Vol. 41. – P. 1411–1423.
234. Erber, W. N. Massive blood transfusion in the elective surgical setting [Text] / W. N. Erber // Transfus. Apheresis Sci. – 2002. – Vol. 27. – P. 83–92.
235. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress [Text] / A. L. Siren [et al.] // Proc. Natl Acad Sci USA. – 2001. – Vol. 98, N 7. – P. 4044–4049.

236. Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury [Text] / D. A. Vesey [et al.] // Nephral. Dial Transplant. – 2004. – Vol. 19, N 2. – P. 348–355.
237. Evaluation and initial management of acute kidney injury [Text] / J. Himmelfarb [et al.] // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2008. – Vol. 3, N 4. – P. 962–967.
238. Gaunt Preoperative Glomerular Filtration Rate and Outcome Following Open Abdominal Aortic Aneurysm Repair [Text] / Stewart R. Walsh [et al.] // Vascular & Endovascular Surgery. – 2007. – Vol. 41, N 3. – P. 225–229.
239. Gamelli, R. L. Macrophage mediated suppression of granulocyte and macrophage growth after burn wound infection reversal by means of anti-PGE2 [Text] / R. L. Gamelli, L. K. He., L. H. Lui // J. Burn. Care. Rehabil. — 2000. — Vol. 21, № 1, Pt. 1. — P. 64—69.
240. Gender difference in cell-mediated immunity after thermal injury is mediated, in part, by elevated levels of interleukin-6 [Text] / M. S. Gregory [et al.] // J. Leukoc. Biol. — 2000. — Vol. 67, № 3. — P. 319—326.
241. Glucocorticoid-induced, caspase-dependent organ apoptosis early after burn injury [Text] / K. Fukuzuka [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2000. — Vol. 278, № 4. — P. 1005—1018.
242. Gohel, M. S. How to approach major surgery where patients refuse blood transfusions? [Text] / M. S. Gohel, F. J. Slim, K. R. Poskitt // The Royal College of Surgeons of England. – 2005. – Vol. 87. – P. 3–14.
243. Gullo, A. Sepsis and organ dysfunction/failure. An overview [Text] / A. Gullo // Minerva Anestesiol. — 1999. — Vol. 65, № 7-8. — P. 529—540.
244. Gurgel, S. T. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients a systematic review of randomized clinical trials [Text] / S. T. Gurgel, P. Jr. do Nascimento // Anesth. Analg. – 2011. – Vol. 112. – P. 1384–1391.

245. Finney, S. J. Glucose control and mortality in critically ill patients [Text] / S. J. Finney, C. Zekveld, A. Elia // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290, N 15. – P. 2041–2047.
246. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients [Text] / E. Macedo [et al.] // *Crit. Care*. – 2010. – Vol. 14. – P. 82.
247. Fluids after cardiac surgery: a pilot study of the use of colloids versus crystalloids [Text] / S. Magder [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38. – P. 2117–2124.
248. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury [Text] / J. Bouchard [et al.] // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76, N 4. – P. 422–427.
249. Fower, R. A. Blood conservation in the intensive care unit [Text] / R. A. Fower, M. Berenson // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, N 12. – P. 715–720.
250. Fusco, M. A. Estimation of intra-abdominal pressure by bladder pressure measurement: validity and methodology [Text] / M. A. Fusco, R. S. Martin, M. C. Ghano // *J. Trauma*. – 2001. – Vol. 50. – P. 297–302.
251. Hardy, J. F. Current status of transfusion triggers for red blood cell concentration [Text] / J. F. Hardy // *Transfus Apheresis*. – 2004. – Vol. 31, Is. 1. – P. 55–66.
252. Hashem, B. A 44-year-old Jenovah's Witness with life – threatening anemia [Text] / B. Hashem, T. A. Dillard // *Chest*. – 2004. – Vol. 125, N 3. – P. 1151–1154.
253. Herrera, Gonzalo Cardemil. Alternatives to the use of blood and derivatives [Text] / Gonzalo Cardemil Herrera // *Alternative Transfusion Practices in Emergency Situations: Editorial*. – Second Edition. – Boston, 2004. – P. 19–23.

254. Herrera, Enzo Saek. Introduction to the use of blood in Emergency Situation [Text] / Enzo Saek Herrera // Alternative Transfusion Practices in Emergency Situations. – Second Edition. – Boston, 2004. – P. 7.
255. Homore, P. Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level-the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock [Text] / P. Homore, J. Matson // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32, №3. – P. 896–897.
256. Hospital versus community-acquired acute kidney injury in the critically ill: differences in epidemiology [Text] / L. A. Hackworth [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 20. – P. 115A
257. Hoste, E. A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients a cohortanalisis [Text] / E. A. Hoste, G. Glermont, A. Kersten // Crit. Care. – 2006. – Vol. 12, N 6. – P. 73.
258. Hotchiss, R. S. The sepsis seesaw: tieting toward immunosupression [Text] / R. S. Hotchiss // Nat. Med. – 2009. – Vol. 15, N 5. – P. 496.
259. How to approach major surgery where patients refuse blood transfusion [Text] / M. S. Gohel [et al.] // Aun. R. Coll. Surg. Eugl. – 2005. – Vol. 87. – P. 3–14.
260. Immuniparalysis in sepsis – from phenomen to treatment strategies [Text] / W. D. Dacke [et al.] // Transplantation medizin. —1997. — N 9. — P. 55.
261. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient [Text] / R. W. Taylor [et al.]. // Crit. Care. Med. – 2004. – Vol. 30. – P. 2249–2254.
262. Impact of blood product transfusion on short and long-term survival after cardiac surgery: more evidence [Text] / B. Bhaskar [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2012. – Vol. 94, N 2. – P. 460–467.
263. Impact of haemoglobin concentration on cardiovascular outcome after vascular surgery: A retrospective observational cohort study [Text] / M. V. Tabita

[et al.] // European Journal of Anaesthesiology. –2013. – Vol. 30, Issue 11. – P. 664–670.

264. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study [Text] / Ali T. Khan I. [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – Vol. 18, N 4. – P. 1292–1298.

265. Increased rate of infection associated with transfusion is an independent risk factor for the development of postoperative bacterial infection [Text] / H. Chang [et al.] // Vox Sang. – 2000. – Vol. 78. – P.13–18.

266. Increased rate of infection associated with transfusion of old blood after severe injury [Text] / P. J. Offner [et al.] // Arch. Surg. – 2002. – Vol. 137. – P. 711–717.

267. Infections following major heart surgery in European intensive care units: there is room for improvement [Text] / E. Bozua [et al.] // J. Hosp. Infect. — 2006. — Vol. 63. — P. 399—405.

268. Injury of the renal microvascular endothelium alters barrier function after ischemia [Text] / T. Sutton [et al.] // American Journal of Physiology - Renal Physiology. – 2003. – Vol. 285, N 2. – P. 54–52.

269. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients [Text] / R. Bellomo [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361, N 17. – P. 1627–1638.

270. Interest on the NGLA in adult ICU patients starting oliguria [Text] / M. Subball [et al.] // EJA. – 2011. – Vol. 28. – P.160.

271. Interventions for protecting renal function in the perioperative period [Text] / M. Zacharias [et al.] // Cochrane Database System Reviews. – 2008. – Vol. 8, N 4. – P. 135.

272. Is Red Blood Cell Transfusion Associated with Worse Outcome? [Text] / J. L. Vincent [et al.] // Chest. – 2003. – Vol. 124. – P. 125–126.

273. Joannis, M. The renal replacement therapy study investigators intensity of continuos renal replacement therapy of ill patients [Text] / M. Joannis // N. Eng. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 1627–1638.
274. Jobin, N. Increased serum- soluble interleukin-2 receptor in bum patients: characterization and effects on the immune system [Text] / N. Jobin, D. Garrel, J. Bernier // Hum. Immunol. — 2000. — Vol. 61, № 3. — P. 233—246.
275. Kearns, S. R. Randomised clinical trial of diathermy versus scalpol incision in elective midline, laparotomy [Text] / S. R. Kearns, E. M. Conolly, S. Menally // Br. I. Surg. – 2001. – Vol. 88. – P. 41–44.
276. Kellum, J. A. Classification of acute kidney injury using RIFLE: What's the purpose? [Text] / J. A. Kellum, R. Bellomo, C. Ronco // Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 35. – P. 1983–1984.
277. Kellum, J. A. Dialysis: Results of RENAL--what is the optimal CRRT target dose? [Text] / J. A. Kellum, C. Ronco // Nat. Rev. Nephrol. – 2010. – Vol. 6, N 4.– P. 191–192.
278. Kellum, J. Paradigms of AKI in the intensive anesitting [Text] / J. Kellum, J. Prowke // Nat. Rev. Nephrol. – 2018. – Vol. 14, N 4. – P. 217–230.
279. Kertai, H. D. Comparison between serum creatinine and creatinine clearance for the prediction of postoperative mortality in patients undergoing major vascular surgery [Text] / H. D. Kertai, F. Boersma, J. J. Bax // Clin. Nephrol. – 2003. – Vol. 59. – P. 17–23.
280. Khawaja, K. D. IGO clinical practice guidelines for AKI [Text] / K. D. Khawaja // Nephron. Clin. Pract. – 2012. – Vol. 14, N 2. – P. 86–94.
281. Kidney injury molecule – 1: novel biomarker for human renal proximal tubule injury [Text] / W. K. Han [et al.] // Kidney Int. – 2002. – Vol. 62. – P. 237–244.

282. Kishen, R. Standards and Recommendations for the Provision of Renal Replacement Therapy on Intensive Care Units in the United Kingdom [Text] / R. Kishen, S. Blakely, K. Bray // Intensive Care Medicine Experimental. – 2016. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. 115–138.
283. Klenzak, J. Sepsis and the kidney [Text] / J. Klenzak, J. Himmelfarb // Crit. Care Clin. – 2005. – Vol. 21. – P. 211–222.
284. Krammer, P. H. CD 95's deadly mission in the immune system [Text] / P. H. Krammer // Nature. — 2000. — Vol. 407, № 6805. — P. 789—795.
285. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery [Text] / J. L. Carson [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 2453–2462.
286. Lonardo, M. Incidence of intra-abdominal hypertension in the intensive care unit [Text] / M. Lonardo, O. Piazza // Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 33. – P. 2150.
287. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [Text] / S. G. Coca [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2009. – Vol. 53, N 6. – P. 961–973.
288. Low cardiopulmonary bypass perfusion temperatures are associated with acute kidney injury following coronary artery bypass surgery [Text] / A. Kourliouros [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2010. – Vol. 37, N 3. – P. 704–709.
289. Malbrain, M. L. IT is wise not to think about intra-abdominal hypertension in the ICU? [Text] / M. L. Malbrain // Curr. Opin. Crit. Care. – 2004. – N 10. – P. 132–145.
290. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline [Text] / D. R. Spahn [et al.] // Critical Care. – 2013. – Vol. 17, N 2. – R76.

291. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology [Text] / S. A. Kozek-Langenecker [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. – 2013. – Vol. 30, N 6. – P. 270–382.
292. Mapstone, J. Fluid resuscitation strategies: a systemic revive of animal trials [Text] / J. Mapstone, I. Roberts, P. Evans // J. Trauma. – 2003. – Vol. 55, N 3. – P. 571–589.
293. Mar, D. Heterogeneity of epigenetic changes of ischemia-reperfusion and endotoxemia-induced of AKI genes [Text] / D. Mar // Kidney Int. – 2015. – Vol. 88. – P. 737–744.
294. Marshall, J. Inflammation, coagulopathy the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome [Text] / J. Marschall // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29, 7 Suppl. – P. 99–106.
295. Marschall, J. SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? [Text] / J. Marschall // Shock. – 2000. – Vol. 14, N 4. – P. 586–589.
296. Marschall, J. The gastrointestinal tract the andrained abscess of multiple organ failure [Text] / J. Marschall // Ann. Surg. – 1993. – Vol. 218. – P. 111–119.
297. Marx, G. Fluid therapy in sepsis with capillary leakage [Text] / G. Marx // European Journal of Anesthesiology. – 2003. – Vol. 20, N 6. – P. 429–442.
298. Matejovic, M. Fluid challenge in patients at risk for fluid loading-induced pulmonary edema [Text] / M. Matejovic, A. Krouzecky, R. Rokyta Jr. // Anaesthesiol. Scand. – 2004. – Vol. 48, N 1. – P. 69–73.
299. McDermot, G. What vasopressor agent should be used in the septic patient? [Text] / G. McDermot, P. G. Neligan // Deuthchman, C. S. Evidence-Based Practice of Critical Care / C. S. Deuthchman. – Philadelphia Saunders, 2010. – P. 206–211.

300. McMahon, B. A. Urinary liver fatty acid-binding protein: another novel biomarker of acute kidney injury [Text] / B. A. McMahon, P. T. Murray // Kidney Int. – 2010. – Vol. 77. – P. 657–659.
301. Meregalli, A. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients [Text] / A. Meregalli, R. P. Oliveria, G. Friedman // Crit. Care. – 2004. – Vol. 8, N 2. – P. 60–65.
302. Metniz, P. Effects of acute renal failure requiring renal replacement therapy or outcome in critically ill patients [Text] / P. Metniz, G. Krenn, H. Stelzer // Crit. Car. Med. – 2002. – Vol. 28. – P. 2051–2058.
303. Microarray analisis reveals a local Inf.respouse indused by CB in rat kidney [Text] / H. R. Bouma [et al.] // EJA. – 2011. – Vol. 28, Suppl. 48. – P.66.
304. Microarray analysis of gene expression profiles in the rat kidney demonstrates a local inflammatory response induced by cardiopulmonary bypass [Text] / R. Hjalmar [et al.] // European Journal of Anaesthesiology. – 2013. – Vol. 30, N 8. – P. 492–500.
305. Minimal change of serum creatinine predicts prognosis in patients after cardiothoracic surgery: A prospective cohort study [Text] / A. Lassing [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15. – P. 1597 –1605.
306. Mishriki, H. M. Effects of increased IAP on plasma lactate levels during short carbon dioxide pneumoperitoneum [Text] / H. M. Mishriki // EJA, 3-6 June 2006. – Madrid, 2006. – Vol. 23. – P. 53.
307. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury [Text] / A. Akcan-Arikan [et al.] // Kidney Int. – 2007. – Vol. 71, N 10. – P. 1028–1035.
308. Molitoris, B. A. Endothelial injury and dysfunction role in the extension phase of AKI [Text] / B. A. Molitoris, T. A. Sulton // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66 N 2. – P. 499–499.

309. Molle, V. The major acute - phase protein, serum amyloid P component, in mice is not involved in endogenous resistance against tumor [Text] / V. Molle, T. Hochepied // Infection and immunity. – 2000. – Vol. 68, N 9. – P. 5026–5029.
310. Mortality and quality of aorto-bi-femoral bypass surgery [Text] / C. Luis [et al.] // EJA. – 2011. – Vol. 28. – S. 481.
311. Multiple organ dysfunction: Baseline and serial components scores [Text] / R. Cook [et al.] // Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 29, N 12. — P. 2046—2050.
312. Napolitano, L. M. Scope of the problem: epidemiology of anemia and use of blood transfusions in critical care [Text] / L. M. Napolitano // Crit. Care. – 2004. – Vol. 8, N 2. – P. S1–S8.
313. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from Jan 1992 through 2004 [Text] // Amer. J. Inf. Control. – 2004. – Vol. 32. – P. 470–485.
314. Navarro – Perez, R. Comparison on efficacy of preoperative treatment with erythropoietin combining oral iron with intravenous iron [Text] / R. Navarro – Perez, M. A. Santoz-Ampuero, R. Martin-Celemin // EJA, June 3-6 2016. – Madrid, Spain, 2016. – Vol. 23, Suppl. 37. – P. 91.
315. New biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery [Text] / M. Haase [et al.] // Am Thorac Surg. – 2009. – Vol. 20. – P. 1823–1832.
316. Ng, K. F. J. In Vivo effects of haemodilution with saline on coagulation: a randomized controlled trial [Text] / K. F. J Ng, C. C. K Lam, L. C. Chan // Br. J. Anaesth. – 2002. – Vol. 88, N 4. – P. 475–480.
317. Ngugen, M. Biomarkers for the early detection of AKI [Text] / M. Ngugen, P. DeVarajan // Nephrol. – 2009. – Vol. 23. – P. 215.

318. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on acute kidney injury (NEiPHROS-AKI): targeting the problem with the RIFLE criteria [Text] / D. N. Cruz [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – N 2. – P. 418–425.
319. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness [Text] / M. R. Rodriguez [et al.] // J. Crit. Care. – 2001. – Vol. 16, N 1. – P. 36–41.
320. O’Neal, Jason B. Billings Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions [Text] / Jason B. O’Neal, Andrew D. Shaw, Frederic T. Billings // Crit Care. – 2016. – Vol. 20. – P. 187.
321. Okusa, M. D. The inflammatory cascade in acute ischemic renal failure / M. D. Okusa // Nephrol. – 2002. – Vol. 90. – P. 133–138.
322. Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the PIFLE criteria [Text] / M. Bell [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2005. – Vol. 20. – P. 354–360.
323. Osrermann, M. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE [Text] / M. Osrermann, R. W. Chang // Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 35. – P. 1837–1843.
324. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis [Text] / R. I. Amdur [et al.] // Kidney International. – 2009. – Vol. 76, N 10. – P. 1089–1097.
325. Oxygenation parameters during moderate and severe acute normovolemic hemodilution [Text] / D. Tonkovil [et al.] // European Journal of Anaesthesiology. – 2006. – Vol. 23, Suppl. 37. DOI: 10.1097/00003643-200606001-00299
326. Ozawa, S. A Practical Approach to Achieving Bloodless Surgery, Reprinted with permission [Text] / S. Ozawa, A. Shander, D. A. Teekam // AORN journal. – 2001 – Vol. 74. – P. 34–54.

327. Papia, G. Intensive care of the patient following open abdominal aortic surgery [Text] / G. Papia, D. Klein, T. Lindsay // Curr. Opin. Crit. Care. – 2006. – N 12. – P. 340–345.
328. Parkin, C. R. New biomarkers of AKI [Text] / C. R. Parkin, P. Devarajan // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 159–165.
329. Pedraza, Gabriel. Blood conservation techniques and bloodless medicine in ICU [Text] / G. Pedraza MD // Alternative Transfusion Practices in Emergency Situations. – Second Edition. – Boston, 2004. – P. 24–30.
330. Perioperative blood transfusions, Value, risks and guidelines [Text] / C. Madjdpour [et al.] // Anaesthetist. – 2005. – Vol. 54. – P. 67–80.
331. Plasma NGAL for the prediction of AKI in HF [Text] / B. Tobias [et al.] // Crit.Care. – 2012. – Vol. 16. – P. R2
332. Polanco, P. M. Hemodynamic monitoring in the intensive care unit [Text] / P. M. Polanco, M. R. Pinsky // Critical Care Nephrology /eds.: C. Ronco, R. Bellomo, J. Kellym. – 2nd edn. – Philadelphia, PA: Sanders Elsevier, 2009. – P. 37–45
333. Postoperative blood salvage and reinfusion in spinal surgery: blood quality, effectiveness and impact on patients blood parameters [Text] / C. Sebastian [et al.] // Eur. Spine J. – 2009. – Vol. 9, N 6. – P. 458–465.
334. Postoperative pneumonia: comparing adult critical care populations [Text] / O. Schussler [et al.] // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173. – P. 1161–1169.
335. Poukkaren, M. Acute kidney injury in severe sepsis and septic shock [Text] / M. Poukkaren. – Heisenki, 2015. – 108 p.
336. Poyle, D. Blood transfusions and the Jehovahs witness patient [Text] / D. Poyle // Am. I. Ther. – 2002. – Vol. 19. – P. 417–424.

337. Preoperative evalution of the adult patient undergoing non- cardiac surgery: guidelines from the European Society of Anaesthesiology [Text] / Stefan De Hert [at al.] // EJA. – 2011. – Vol. 28, N 10. – P. 684–722.
338. Preoperative glomerular filtration rate and outcome following open abdominal aortic aneurysm, repair [Text] / Stewart R. Walsh [et al.] // Vascular and Endovascular Surgery. – 2007. – Vol. 41. – P. 225–229.
339. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications hight- risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial [Text] / E. Hulzebos [et al.] // Jama. — 2006. — Vol. 296. — P. 1851—1857.
340. Prevention and treatment of AKI in patients undergoing cardiac surgery: a systemic review [Text] / M. Park [et al.] // Am. Nephrol. Print. – 2010. – Vol. 31. – P. 408–418.
341. Prognosis and serum creatinine levels in acute renal failure at the time of nephrology consultation: an observational cohort study [Text] / J. R. Perez- Valdivieso [et al.] // BMC Nephrol. – 2007. – N 8. – P. 14.
342. Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience [Text] / R. L. Metha [et al.] // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66. – P. 1613–1621.
343. Prostaglandin E2 down- regulation of T cell IL-2 production is independent of IL-10 during gram-negative sepsis. [Text] / M. A. Choudhry [et al.] // Immunol. Lett. — 1999. — Vol. 67, № 2. — P. 125—130.
344. Prowle, J. R. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research [Text] / J. R. Prowle, R. Bellomo // Nat. Rev. Nephrol. – 2010. – N 6. – P. 521–529.

345. Prowle, J. R. Preoperative renal dysfunction and morte after non cardiac surgery [Text] / J. R. Prowle, R. Bellomo // Br. J. Surgery. – 2016. – Vol. 103. – P. 1316–1318.
346. Recovery after AKI [Text] / J. A. Kellum [et al.] // Am. Crit. Med. – 2017. – Vol. 1955. – P. 704.
347. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: a potential Link? [Text] / A. F. Shorr [et al.] // Crit. Care. Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 666–674.
348. Red Blood cell transfusion does notincrease oxygen consumption in critically ill septic patients [Text] / C. J. Jr. Fernandes [et.al.] // Crit. Care. – 2001. – Vol. 5, N 6. – P. 362–367.
349. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis [Text] / K. Doi [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2009. – Vol. 20, N 6. – P. 1217–1221.
350. Regulation of T- cell apoptosis during the immune response [Text] / S. Bauman [et al.] // Curr. Mol. Med. — 2002. — Vol. 2 (3). — P. 257—272.
351. Reinfusion of mediastinal blood after heart surgery [Text] / J. Martin [et al.] // J. Thorac. Cordiovasc. Surg. – 2000. – Vol. 120, N 3. – P. 499–504.
352. Reinhart, K. Markers of endothelial damage m organ dysfunction on sepsis [Text] / K. Reinhart, O. Bayer, F. Bronkhorst // Crit. Care. Med. – 2001. – Vol. 29. – P. 121–125.
353. Renal support in critical illness [Text] / S. M. Bagshaw [et al.] // Can. J. Anaesth. – 2010. – Vol. 57, N 11. – P. 999–1013.
354. Ricksten, S. E. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury [Text] / S. E. Ricksten, G. Bragadottier // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 17, N 2. – P. 221.

355. Ricci, Z. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review [Text] / Z. Ricci, D. Cruz, C. Ronco // Kidney Int. – 2008. – Vol. 73, N 5. – P. 538–546.
356. RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients [Text] / C. C. Jeng [et al.] // Intensive Care Med. – 2007. – Vol. 33. – P. 1921–1930.
357. RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy [Text] / E. Maccarelio [et al.] // Intensive Care Med. – 2007. – Vol. 33. – P. 597–605.
358. RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery [Text] / G. J. Arnaoutakis [et al.] // J. Thorac Cardiovasc Surg. – 2007. – Vol. 134, N 6. – P. 1554–1560.
359. Roberts, H. R. Safety profile of recombinant factor VIIa [Text] / H. R. Roberts, D. M. Monroe 3rd, M. Hoffman // Semin Hematol. – 2004. – Vol. 41, N 1. – P. 101–108.
360. Roles of endothelial and nitrogen monoxide in the renal failure [Text] / Ming Gui [et al.] // Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2004. – Vol. 29, N 3. – P. 292–296.
361. Safe Study Investigators. A Comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit [Text] / R. Finfer [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350, N 22. – P. 2247–2256.
362. Salvadory, M. Update of hemolytic syndrome. Diagnosis at recommendations [Text] / M. Salvadory, J. World // Nephrol. – 2013. – Vol. 2, N 3. – P. 593.
363. Schetz, M. Assessment of volume status [Text] / M. Schetz // Critical Care Nephrology /eds. : C. Ronco, R. Bellomo, J. Kellym. – 2nd edn. – Philadelphia, PA : Sanders Elsevier, 2009. – P. 499–504.

364. Schneider, A. G. Acute kidney injury: new studies [Text] / A. G. Schneider, R. Bellomo // Int. Care Med. – 2013. – Vol. 39. – P. 569–571.
365. Septic AKI in ICU patients. diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments [Text] / P. M. Honore [et al.] // Ann. Intensive Care. – 2011. – Vol. 1. – P. 32.
366. Segruen, M. Intraabdominal hypertension is an independent cause of postoperative renal impairment [Text] / M. Segruen // Arch. Surgery – 1999. – Vol. 134. – P. 1082–1085.
367. Septic AKI in ICU patients. diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments [Text] / P. M. Honore [at al.] // Ann. Intensive Care. – 2011. – N 1. – P. 32.
368. Shander, F. Surgery without blood [Text] / F. Shander // Clin. Care Med. – 2003. – Vol. 31, N 12. – P. 708–714.
369. Sieswerda, G. T. Favourable effects on systolic and ventricular function of nebivolol in comparison to atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension [Text] / G. T. Sieswerda, C. A. Visser // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92. – P. 344–348.
370. Siew, E. D. Biological markers of acute kidney injury [Text] / E. D. Siew, L. B. Ware, T. A. Ikizler // J. Am. Soc. Nephrol. – 2011. – Vol. 22. – P. 810–820.
371. Sihler, K. C. Complications of massive transfusion [Text] / K. C. Sihler, L. M. Napolitano // Chest. – 2010. – Vol. 137, N 1. – P. 209–220.
372. Signbart, G. Autologous Transfusion – from Euphoria to Reason: Clinical Practice based on Scientific Knowledge [Text] / G. Signbart // Transfuse Med. Hemother. – 2004. – Vol. 31. – P. 199–200.

373. Simon, H. U. Neutrophil apoptosis pathways and their modifications in inflammation [Text] / H. U. Simon // Immunal.Rov. – 2003. – Vol. 193. – P. 101–110.
374. Singbartl, G. Autologus Transfusion – from Euphoria to Reason: Clinical Practice based on Scientific Knowledge [Text] / G Singbartl, W. Schleinzer // Anasthesiol. Intensivmed. Notfallmed Schmerzther. – 2002. – Vol. 37, N 11. – 674–675.
375. Standarts and Recommendation for the Provision of RRT on intensive care units in the United Kingdom. Review [Text]. – Cambridge, 2012. – 88 p.
376. Sugerman, H. J. Multisystem organ failure sendary to increased intraabdominal pressure [Text] / H. J. Sugerman // Infection. – 1999. – Vol. 27. – P. 61–66
377. Successful Surgical treatment of a ruptured abdominal aortic aneurusm without homologous blood transfusion in a Jehovah's Witness: report of case [Text] / O. Namura [et al.] // Surg. Today. – 2001. – Vol. 31, N 10. – P. 12–14.
378. Sykes, E. Acute renal failure and the critically ill surgical patient [Text] / E. Sykes, J. Cosgrove // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2007. – Vol. 89. – P. 22–29.
379. The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill current Clinical practice in the United States [Text] / H. T. Gorwin [at al.] // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 39–52.
380. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition [Text] / R. Rossaint [et al.] // Critical Care. – 2016. – Vol. 20, N 1. – P. 100.
381. The hemostatic profiles of patients with Type O and non-O blood after acute normovolemic hemodilution with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4) / Jin Gu Kang [et al.] // Anesth. Analg. – 2006. – Vol. 103, N 6. – P. 1543–1548.

382. The systemic inflammatory response syndrome: definition and pathophysiology [Text] / P. O. Wystrom [et al.] // Chemoter. – 1998. – Vol. 47, Suppl. A. – P. 1–7.
383. The theory and practice of bloodless surgery [Text] / V. F. S. Martyn [et al.] // Transfus. Apheresis. Sep. – 2002. – Vol. 27. – P. 29–43.
384. The use of cell salvage during radical retropubic prostatectomy: does it influence cancer recurrence? [Text] / H. Davis [et al.] // B.J.U. Int. – 2009. – Vol. 191. – P. 474–476.
385. Theoretical limits of permissive anemia. Zeuyralbe [Text] / A. Hoeft J [et al.] // Crit. – 1995. – Vol. 120. – P. 604–613.
386. Theusinger, O. M. Resuscitation and transfusion management in trauma patients: emerging concepts [Text] / O. M. Theusinger, C. Madjdpour, D. R. Spahn // Curr. Opin. Crit. Care. – 2012. – Vol. 18. – P. 661–670.
387. Transfusion requirements and practices in Austrian hospitals: a prospective benchmark study: A-301 [Text] // European Journal of Anaesthesiology. – 2005. – Vol. 22, Issue. – P. 81.
388. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials group. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? [Text] / P. S. Hebert [et al.] // Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 29, N 2. – P. 227–234.
389. Uchino, S. The epidemiology of acute renal failure in the World [Text] / S. Uchino // Curr. Opin. Crit. Care. – 2006. – Vol. 12, N 6. – P. 358–543.
390. Ulatowski, John A. Limits survival in anemia transfusion indication. Alternative Transfusion [Text] / J. A. Ulatowski // Alternative Transfusion Practices in Emergency Situations: Editorial. – Second Edition. – Boston, 2004. – P. 16–18.

391. Using stahdardisezed serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate [Text] / A. S. Levey [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2006. – Vol. 145. – P. 247–245.
392. Utility of N-acetyleystatine to prevent acute kidney injuty after cardiac surgery: a randomized contr. trial [Text] / A. S. Adabad [et al.] // Am. Heart V. – 2008. – Vol. 155. – P. 1143–1149.
393. Utilization of preoperative autologous blood donation in elective surgery [Text] / H. F. Savoia [et al.] // Aust. N. Z. J. Surg. – 2002. – Vol. 72. – P. 557–560.
394. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury [Text] / P. M. Palevsky [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359, N 1. – P. 7–20.
395. Van Beest, P. Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal – a yet unfinished puzzle [Text] / P. van Beest [et al.] // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15, N 5. – P. 232.
396. Van Vienden, W. Defening acute renal failure: RIFLE and beyond [Text] / W. Van Vienden, R. Valkolder, N. Lamerie // Clin. J. Am. Soc. Nehprol. – 2006. – N 1. – P. 1314–1319.
397. Vandromme, M. J. Blood transfusion in the critically ill: does storage age matter? [Text] / M. J. Vandromme, G. McGwin Jr., J. A. Weinberg // Scand. J. Trauma Resusc Emerg. – 2009. – Vol. 17. – P. 35.
398. Venkataraman, R. Can we prevent acute kidney injury? [Text] / R. Venkataraman // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36, N 4. – P. 166–171.
399. Venkataraman, R. Principles of fluid therapy [Text] / R. Venkataraman, J. A. Kellum //Critical Care Nephrology / eds. : C. Ronco, R. Bellomo, J. Kellum. – 2nd Edn. –Philadelphia, P A : Sanders Elsevier, 2009. – P. 568–571.
400. Vernon, S. Blood manegment strategies for critical care patients [Text] / S. Vernon, G. M. Pfieifer // Crit. Care Nurse. – 2003. – Vol. 23, N 6. – P. 34–41.

401. Villanueva, C. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding [Text] / C. Villanueva, A. Colomo, A. Bosch // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368. – P. 11–21.
402. Villarrel, Italo Zamudso. Risks Associated with the use of allogenic blood [Text] / Italo Zamudso Villarrel // Alternative Transfusion Practices in Emergency Situations: Editorial. – Second Edition. – Boston, 2004. – P. 9–15.
403. Vincent, J. I. Fluid resuscitation: colloids vs crystalloids [Text] / J. I. Vincent // Acta Clin. Belg. – 2007. – Suppl. – P. 408–411.
404. Vincent, J. I. Relevance of albumin in modern critical care medicine [Text] / J. I. Vincent // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2009. – Vol. 23. – P. 183–191.
405. Voelkel, N. F. Hitten in flammatory potential of the red blood cell [Text] / N. F. Voelkel // Care Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 2149–2150.
406. Waele, J. De. Saline volume in transvesical intra-abdominal pressure measurement: enough is enough [Text] / J. De Waele, P. Pletineks, S. Blot // Intensive Care Med. – 2006. – Vol. 32. – P. 455–459.
407. Wajanaponsan, N. Monitoring and management of systemic hemodyamics [Text] / N. Wajanaponsan, M. R. Pinsky // Management of Acute Kidney Problems / eds. : A. Jorres, C. Ronco, J. A. Kellum. – 1st Edn. – New York: Springer, 2010. – P. 147–154.
408. Walley, K. R. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy [Text] / K. R. Walley // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011 – Vol. 184, N 5. – P. 514–520.
409. Waters, J. Normal saline versus lactated Ringer's solutions undergoing abdominal aortic aneurysm repair: An outcome study [Text] / J. Waters, A. Gottlieb // Anesth. Analg. – 2001. – Vol. 93. – P. 817–822.

410. Weiskopf, R. B. Emergency transfusion for acute severe anemia: a calculated risk [Text] / R. B. Weiskopf // Anesth Analg. – 2010. – Vol. 111, N 5. – P. 1088–1092.
411. West, M. A. Hypoxic alteration in cellular signal Transductionand sepsis [Text] / M. A. West, C. Wilson // New Horizont: Sciand Pract. Aceete Med. –1996. – Vol. 4. – P. 168–178
412. What is really dangerous: anaemia or transfusion? [Text] / A. Shander [et al.] // Brit. J. Anaesth. – 2011. – Vol. 107, Suppl. 1. – P. 41–59.
413. Woehesk, A. J. Acute smking increses ST depression in humanum during general anesthesia. [Text] / A. J. Woehesk, L. A. Connolly, M. P. Cinguegrani // Anesth. Analg. – 1994. – Vol. 89. – P. 856–860.
414. Zacharias, M. Interventions for protecting renal function in the perioperative period [Text] / M. Zacharias, N. Conlon, G. Herbison // Cochrune Database of Sistematic Reviews. – 2008. – N 8. – P. 4.
415. Wong, H. R. Potential protective role of the heat shock response in sepsis [Text] / H. R. Wong // Horizont: Seiand Pract. Aceete Med. –1998 –Vol. 6. – P. 94–20.
416. Yan, B. A clinical study on the effects of delayed repid fluid resuscitation on the blood circulation during postburn shock stage. [Text] / B. Yan, Z. Yang, G. Huang // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. – 2001. – Vol. 17, № 5. – P. 266–268.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЗПТ - заместительная почечная терапия

ОП - острый панкреатит

ОПН - острая почечная недостаточность

ОПП - острое почечное повреждение

САД - среднее артериальное давление

ПОН - полиорганская недостаточность

ЭКД - экстракорпоральная детоксикация

ПФ – плазмаферез

ИТ- интенсивная терапия

ССН – сердечно-сосудистая недостаточность

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

ИК – искусственное кровообращение

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ОППП – острое послеоперационное почечное повреждение

ОЦП – объем циркулирующей плазмы

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ATLS – Advans Trauma Life Support

ASA – шкала Американской Ассоциации Анестезиологов

AKIN – Acute Kidney Injury Network

CD95 – апоптоз лимфоцитов

Fw – фактор Виллебранда

NGAL - нейтрофил-желатиноза-ассоциированный липокайн

NO – оксид азота

RIFLE – шкала Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal failure (риск, повреждение, недостаточность, утрата, конечная стадия почечной недостаточности)

SAPS – шкала оценки физиологических расстройств

SICAM – молекулы клеточной адгезии

SVCAM – молекулы межклеточной адгезии

Ved – пиковая диастолическая скорость кровотока

Vps – пиковая систолическая скорость кровотока