

На правах рукописи

ДЕМЧУК ОЛЕГ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ПРОФИЛАКТИКА ОСТРОГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Донецк 2021

Работа выполнена в Государственном учреждении «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К.Гусака» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики.

Научный консультант Доктор медицинских наук, профессор
Шано Валентина Петровна

Официальные оппоненты: **Лубнин Андрей Юрьевич**, д.м.н. профессор, руководитель отдела анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко»;

Слепушкин Виталий Дмитриевич, д.м.н. профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ;

Потапов Александр Леонидович, д.м.н. профессор, заведующий отделом анестезиологии и реанимации Медицинского радиологического научного центра им.А.Ф.Цыба-филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ России.

Защита диссертации состоится 21 мая 2021 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.012.04 при ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» по адресу: 283045, г. Донецк, Ленинский пр-т, 47. Тел. Факс: +38(062) 387-50-27

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16; ([http:// dnmu.ru](http://dnmu.ru)).

Автореферат разослан «___» «_____» 2021 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 01.012.04

О.С.Антонюк

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 L.A., 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 al, 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 дискретного плазмафереза.

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

2. Впервые на основании многофакторного анализа определены девять внутриоперационных факторов риска развития ОППП общих для всех больных ангиохирургической, кардиохирургической и абдоминальной групп.

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

4. 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)%.

5. 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)%.

6. Установлена корреляционная зависимость $Ka > 0,5$:

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), K (0,82)

у абдоминальных пациентов - между показателями гемолиза > 0.1 г/л и креатинином, sICAM, vICAM, CD-95, fW (1,0); ИЛ6, 18, NGLA, прокальцитонин (1,0); СКФ, лактатом, эндотелином (0,67); диурезом (0,91), NO (0,71).

7. 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)%.

8. 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.

9. Впервые показано преимущество профилактической интенсивной терапии острого послеоперационного почечного повреждения, включающей ранний дискретный плазмаферез перед общепринятой интенсивной терапией по устранению «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 ауотрансфузии и рестриктивной инфузионной терапией, включая профилактику реперфузионного синдрома. Дополнены научные данные о возможном устранении 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 AKJN. 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 аутоэритроцитов, 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 дискретного 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: ауто- или аллотрансфузия, выбор метода гемодилюции – рестриктивная или либеральная. Показания и противопоказания к «раннему» послеоперационному дискретному 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», «системно-воспалительный», «реперфузионный» 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, прокальцитонин, лейкоцитоз.
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 характеризуется и 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 аутоотрансфузии и Sell Saver, профилактики реперфузионного синдрома.
- 6.3. После операции – применение в раннем послеоперационном периоде активного метода устранения эндогенной интоксикации дискретного плазмафереза, обеспечивающего снижение «критической» концентрации нефротоксинов – продуктов «оксидативного», «нейроэндокринного», «оксидативного» стресса и внутрисосудистого гемолиза. Обеспечение иммуномодуляции 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 «оксидативного», «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 полной всех материалов, на изучении и обработке которых написана диссертация. Изложенные в диссертации данные получены в результате исследования и обработки 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 270 страницах машинописного текста, состоит из введения, 10 глав, включающих обзор литературы, характеристику материала, методов и результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя литературы. Работа иллюстрирована 35 рисунками, содержит 22 таблицы. Указатель литературы включает 157 отечественных и 243 иностранных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы. Исследование проводилось на базе отдела анестезиологии и интенсивной терапии ИНВХ им. В.К. Гусака МЗ ДНР. Принципы разделения на группы – модульный, соответственно операции в зависимости от хирургической патологии:

I группа - пациенты после ангиохирургических операций.

II группа - больные после кардиохирургических операций.

III группа – пациенты после абдоминальных операций.

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

а) **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;

б) **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.

Дизайн исследования.

Исследовали течение ОППП у 365 больных. При этом 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 (**Рисунок 1**).

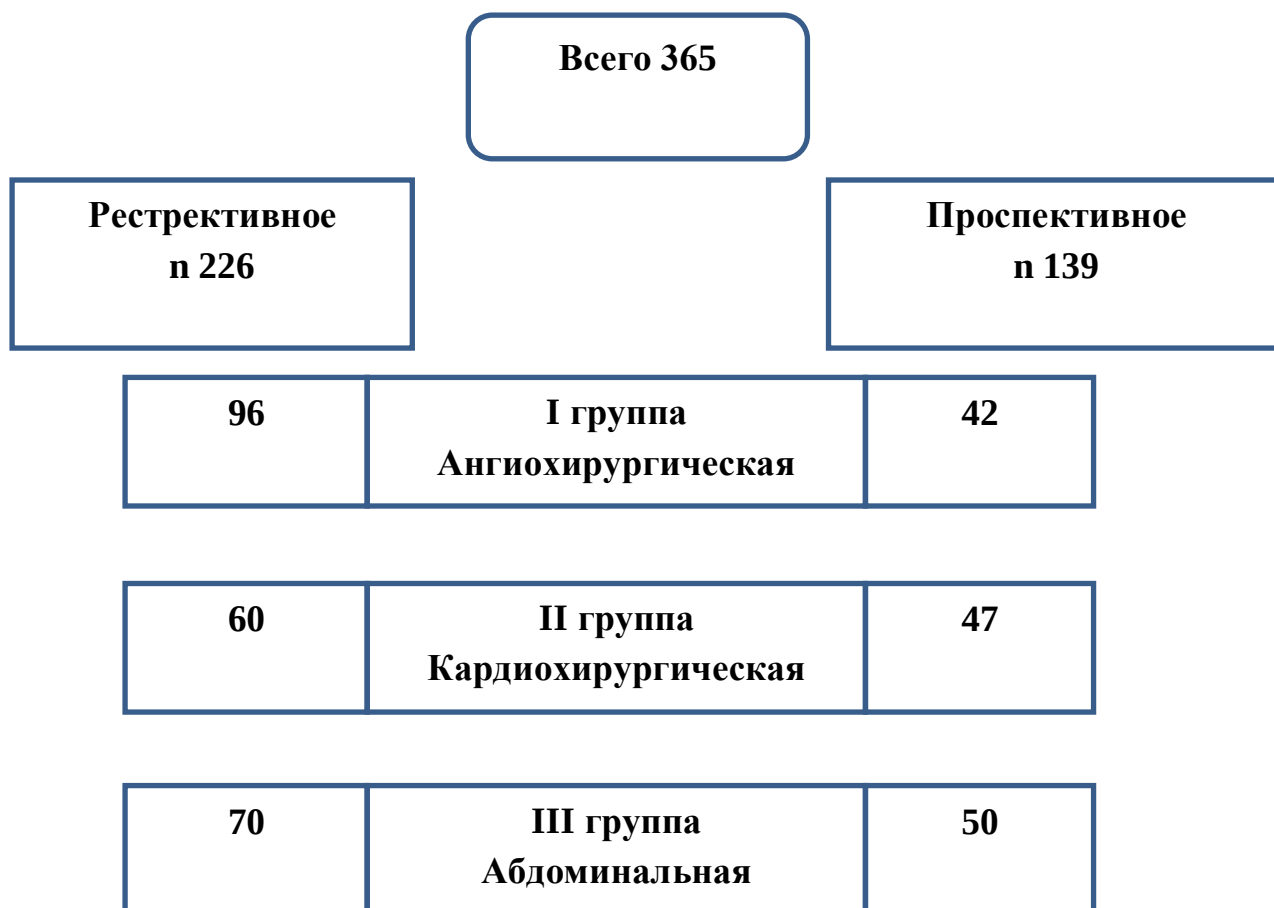


Рисунок 1. Распределение больных в зависимости от исследования.

При демографическом анализе больных, включенных в исследование установлено, что пациентами ангиохирургического профиля были только мужчины в возрасте от 48 до 77 лет и составляли 138 (100%), кардиохирургического профиля 15 (14%) женщин в возрасте от 38 до 67 лет и 92 (86%) мужчин – 46 – 72 лет. Пациенты общехирургического профиля: 59 женщины – 49,2% в возрасте от 54 до 68 лет и 61 (50,8%) 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.

Виды операций в каждой из групп представлены в Таблицах 1 - 3.

Таблица 1. Виды хирургического лечения пациентов I группы ангиохирургического профиля.

№	Виды оперативного лечения	Количество пациентов n 138	
		Подгруппа Р n 96	Подгруппа II n 42
1	Аорто-бедренное шунтирование	44	20
2	Бифуркационное аорто-бедренное протезирование	16	7

3	Резекция аневризмы брюшной аорты, протезирование аорты	11	4
4	Аорто-подключичное, аорто-сонное протезирование	8	4
5	Тромбэктомия из аорты, бифуркационное аорто-бедренное шунтирование	6	3
6	Аорто-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование	11	4

Таблица 2. Виды хирургического лечения пациентов II группы кардиохирургического профиля.

№	Виды оперативного лечения	Количество пациентов n 107	
		Подгруппа Р n 60	Подгруппа П n 47
1	Аортокоронарное шунтирование	10	9
2	Маммарно-аортокоронарное шунтирование	19	13
3	Протезирование митрального клапана	11	9
4	Протезирование аортального клапана	13	8
5	Аортокоронарное шунтирование, протезирование митрального клапана	6	5
6	Протезирование митрального и аортального клапанов	1	3

Таблица 3. Виды хирургического лечения пациентов III группы общехирургического профиля.

№	Виды оперативного лечения	Количество пациентов n 120	
		Подгруппа Р n 70	Подгруппа П n 50
1	Дренирование брюшной полости	31	22
2	Вскрытие и дренирование сальниковой сумки	22	19
3	Вскрытие и дренирование поддиафрагмального пространства	17	9

Таким образом, количество пациентов, в рестриктивной и проспективной подгруппах всех групп достоверно не отличались по характеру основного заболевания и соответствующей тактики 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. На основании полученных данных исследования показателей почечной функции было определено количество пациентов и степень тяжести ОППП во всех исследуемых группах ретро и проспективных подгруппах (Таблица 4).

Таблица 4 Частота, степень тяжести ОППП (RIFLE) у исследуемых пациентов в подгруппах всех групп.

Группа / подгруппа		R		I	
		Число больных	%	Число больных	%
I Группа Ангиохирургия n 138	Р 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 Кардиохирургия n 107	Р 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	Р 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

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)%.

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 всех групп Р и П подгрупп с применением углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса) ($T=0,22$, $k=280$) не было выявлено статистически значимого межгруппового отличия ($p=0,826$).

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, APACHE III.

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

На основании полученных данных эмпирическим путем во всех группах были определены основные условия операционной агрессии (Таблица 5).

Таблица 5. 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	Аутоотрансфузия: 2дозы аутоэремассы, 2 аутодозы плазмы.	30	Пол мужской
5	Аутоотрансфузия: 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	ИБЛ >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 – (отрицательная)	49	NO < 5.6 мкмоль/л
24	Маннитоловая проба – (отрицательная)	50	Fw > 11 мкг/мл
25	BE -4,5	51	Эндотелин > 0,5 мкмоль/л
26	Гемолиз > 0,1 г/л	52	Количество умерших / Летальность

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 исследованиях 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. Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p = 95 \%$.

Для определения тесноты связи двух качественных признаков применяли коэффициент ассоциации.

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

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

Гистологические исследования секционного материала у умерших проводились на кафедре патологической анатомии ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, и.о. зав. кафедрой Кондратюк Р. Б.

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.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех больных ангиохирургической, кардиохирургической и абдоминальной групп проспективных подгрупп изучено влияние сопутствующих заболеваний на риск развития ОППП. На основании многофакторного анализа показателей почечной функции, путем определения коэффициента ассоциации (K_a) установлено, что наличие гипертонической болезни повышает риск развития ОППП не менее чем на 83,3% (ДИ: 76,6 - 89,1)%, сахарный диабет более чем на 60,9% (ДИ: 52,5 - 68,9)%, ССН не менее чем на 71,0% (ДИ: 63,1 - 78,3)%, ХПН увеличивает риск развития ОППП более чем на 39,9% (ДИ: 31,8 - 48,2)%.

Наряду с этим, у всех пациентов проспективных подгрупп были изучены показатели почечной функции и шкалы RIFLE, а также влияние на значение этих показателей факторов риска развития ОППП на всех этапах хирургического лечения. Путем многофакторного анализа, с целью определения тесноты связи двух качественных признаков применялся коэффициент ранговой корреляции Кендалла, учитывающий динамику изменений качественных данных. В расчете для каждого фактора определялись данные за периоды: до операции, после операции, через 6 часов после операции, через 24 часа после операции.

На основании проведенного анализа определены девять внутриоперационных факторов риска развития ОППП, способствующие достоверному ($Ka > 0,5$) ухудшению показателей почечной функции у всех больных ангиохирургической, кардиохирургической и абдоминальной групп вне зависимости от основного заболевания, сопутствующей патологии и характера оперативного лечения, включая: длительность операции более 3,5 часов – 97,9% (ДИ: 91,6 - 98,4)%; ATLS III – IV – 58,9% (ДИ 39,6 – 74,3)%; гемотрансфузия > 4 доноров – 98,9% (ДИ 94,7 – 100)%; снижение СКФ: < 70 мл/мин – степень R (RIFLE) – 39,4% (ДИ 24,3 – 60,4)% и < 45 мл/мин – степень I (RIFLE) – 59,9% (ДИ 39,6 – 74,3)%; внутрисосудистый гемолиз > 0,1 г/л – 96,85 (ДИ 83,7 – 100)%; гемодилюция «Либеральная» 60 мл/кг – 97,8% (ДИ 88,7 – 100)%; темп диуреза: < 210 мл/6 ч – степень R (RIFLE) – 37,5% (ДИ 21,7 – 56,2)% и < 420 мл/12 ч – степень I (RIFLE) – 62,8% (ДИ 43,8 – 78,3)%; ИТ без плазмафереза – 100% (ДИ 98,6 – 100)%; BE – 4,5 – 97,8 (ДИ 94,7 – 99,6)%.

Наряду с этим при изучении показателей почечной функции определены характерные внутриоперационные повреждающие почечные факторы, зависящие от основной патологии и характера 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 кардиохирургическом лечении, учитывая особенности тактики оперативного лечения характерными факторами риска развития 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, с учетом специфики такого рода хирургического лечения, валидными факторами риска развития ОППП являлись: 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)%.

Показатели шкалы RIFLE у пациентов ангиохирургической группы.

При изучении показателей шкалы RIFLE у пациентов ангиохирургической группы было установлено, что у 8,9% пациентов ретроспективной подгруппы (Р) уровень креатинина превышал 0,150 ммоль/л, что соответствовало острому повреждению почек (ОПП) в степени R. После операции этот показатель вырос до 45,2% и, не смотря на проводимую интенсивную терапию через 24 часа от начала лечение его значение составляло 45,9% (Рисунок 2).

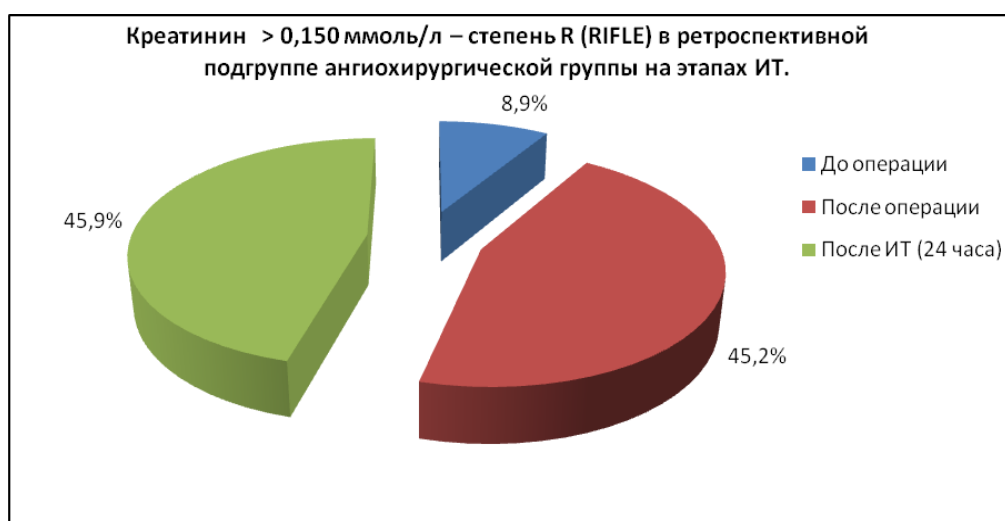


Рисунок 2. Динамика креатинина в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

Наряду с этим у 7,7% (ДИ:4,1 – 15,2)% пациентов проспективной подгруппы ангиохирургической группы значение креатинина также превышало 0,150 ммоль/л, а после операции количество пациентов увеличилось до 49,6% (ДИ:47,1 - 66,4)%, что достоверно ($p^3=0,997$) не отличалось от ретроспективной подгруппы (Рисунок 3).

У всех пациентов проспективной подгруппы в раннем послеоперационном периоде был применен активный метод устранения эндогенной интоксикации - дискретный плазмаферез, основное направление которого - обеспечения снижения «критической» концентрации нефротоксинов – продуктов «оксидативного», «нейроэндокринного», «оксидативного» стресса и внутрисосудистого гемолиза. При этом количество пациентов в этой подгруппе через 6 часов уменьшилось до 33,3%(ДИ:29,0 – 47,9)%, а через 24 часа составляло не более 9,4% (ДИ:5,5 – 17,6)%, что достоверно ($p^5<0,001$) отличалось от результатов ретроспективной подгруппы.

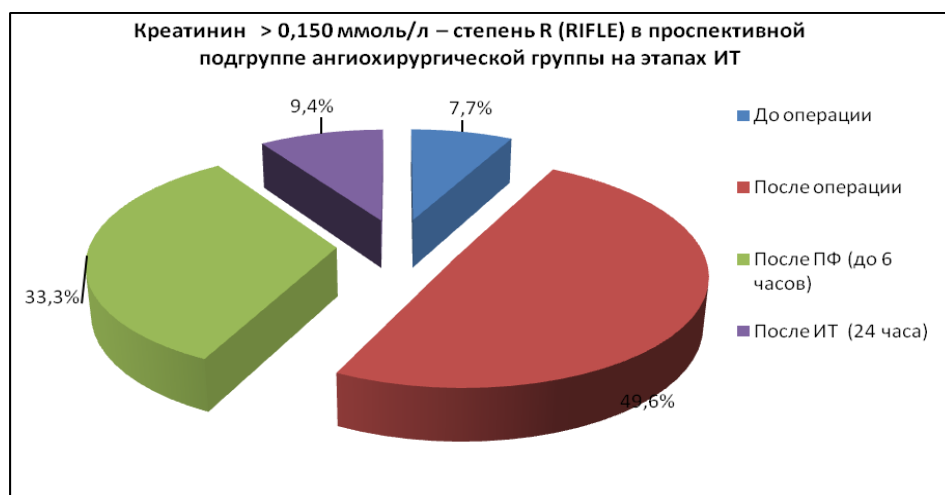


Рисунок 3. Динамика креатинина в проспективной подгруппе ангиохирургической группы на этапах хирургического лечения

Такая же динамика была установлена и в отношении показателя СКФ. Так при поступлении в ретроспективной подгруппе (Рисунок 4) значение СКФ соответствовала нормальному значению у всех пациентов этой подгруппы.



Рисунок 4. Динамика СКФ в ретроспективной подгруппе ангиохирургической группы на этапах хирургического лечения

После операции снижение СКФ ниже 70 мл/мин, что соответствовало острому повреждению почек (ОПП) в степени R согласно шкале RIFLE, было установлено у 50,8% (ДИ:56,8 - 75,8)% пациентов, а через 24 часа, не смотря на проводимую ИТ, количество пациентов составляло 49,2% (ДИ:54,7 - 73,9)%.

В проспективной подгруппе при поступлении снижения показателя СКФ ниже 70 мл/мин не установлено. После операции их число составило 64,4% (ДИ:45,1 – 64,5)% (Рисунок 5).

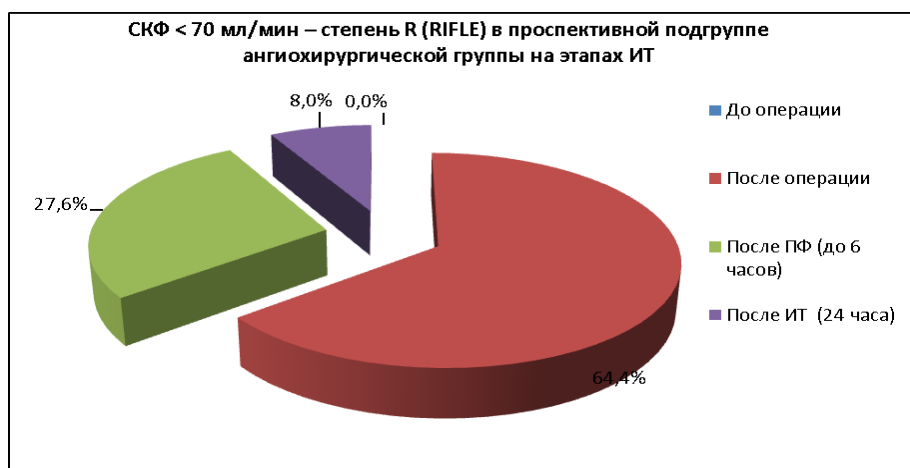


Рисунок 5. Динамика СКФ проспективной подгруппе ангиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

Однако, через 6 часов, после проведенного ПФ количество пациентов уменьшилось до 27,6% (ДИ:15,8 – 32,3)%, а через 24 часа снижение СКФ ниже 70 мл/мин наблюдалось всего лишь у 8,0% (ДИ:2,8–12,6)% пациентов, что достоверно ($P^5 < 0,001$) отличалось от результатов лечения пациентов ретроспективной подгруппы.

При анализе показателей темпа диуреза, при поступлении, как в ретроспективной, так и проспективной подгруппах пациентов, этот показатель был менее 210 мл/6 ч (степень R согласно шкале RIFLE) не было установлено. После операции в ретроспективной подгруппе (Рисунок 6) количество пациентов с темпом диуреза менее 210 мл/6 ч составило 52,7% (ДИ:61,3 - 79,6)%, а в проспективной подгруппе 56,9% (ДИ:47,1 – 66,4)% и достоверно ($P^2 = 0,001$) по подгруппам не отличались.

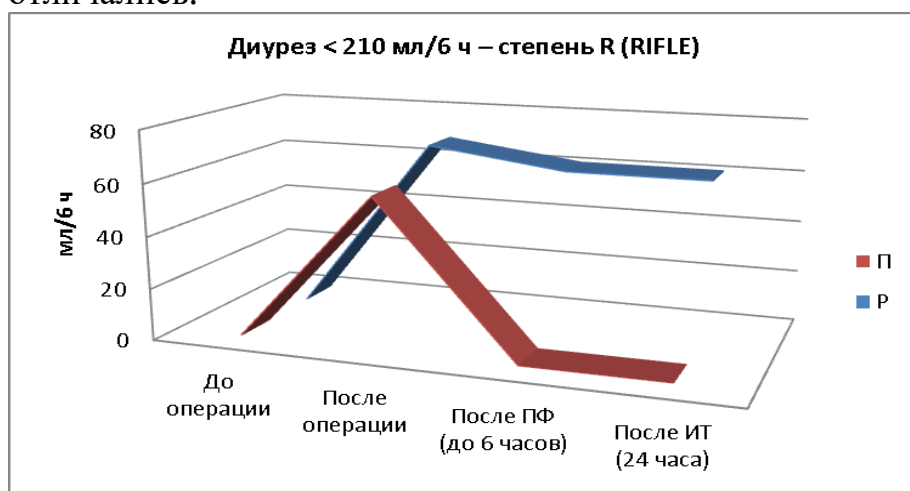


Рисунок 6. Динамика темпа диуреза в ретроспективной и проспективной подгруппах ангиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

В проспективной подгруппе (Рисунок 6) 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 тенденция 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 7). После операции в ретроспективной подгруппе количество пациентов, у которых $BE < -4,5$ составляло 97,80% (ДИ: 94,7-99,6)%, а в проспективной подгруппе - 77,80% (ДИ: 70,6-84,2)%. 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. Более того, 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.

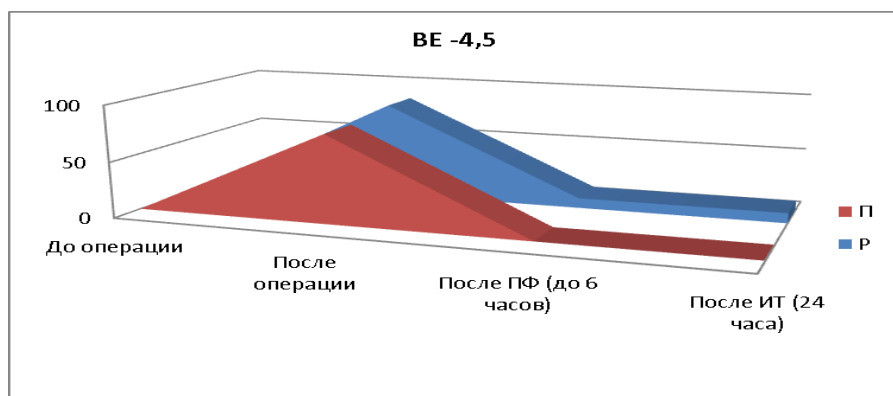


Рисунок 7. Динамика BE в ретроспективной и проспективной подгруппах ангиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

Внутрисосудистый гемолиз у пациентов ангиохирургической группы.

При анализе показателей внутрисосудистого гемолиза (Рисунок 8), 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. В ретроспективной подгруппе количество пациентов со значением 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. В проспективной подгруппе после операции количество таких пациентов составляло 73,5% (ДИ:64,5 – 81,7)%, а через 6 и 24 часа после проведенного ПФ у всех пациентов этой подгруппы 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 56,3% (ДИ:46,1 - 66,1)%.

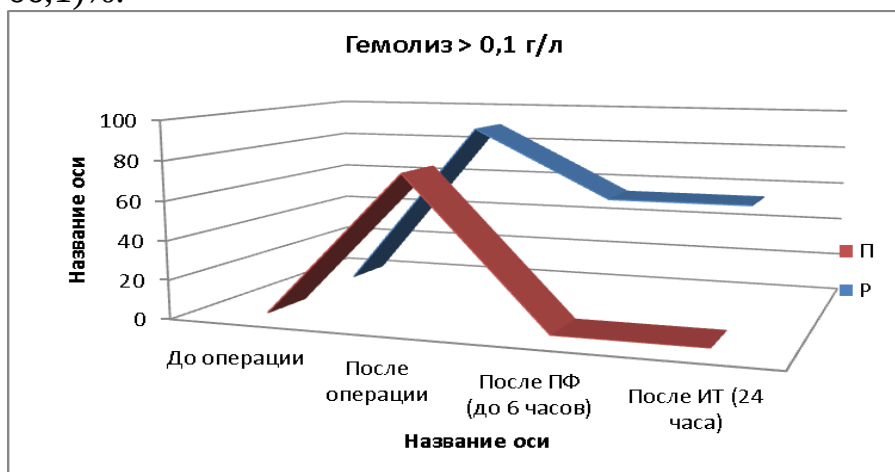


Рисунок 8. Динамика внутрисосудистого гемолиза в ретроспективной и проспективной подгруппах ангиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

Анализ летальности.

При расчете снижения абсолютного риска возникновения летальных случаев при ОППП без учета степени тяжести заболевания было выявлено статистически значимое снижение (Рисунок 9) риска летальности в проспективной подгруппе по сравнению с ретроспективной ($p < 0,003$). Снижение абсолютного риска составило 19,3% (ДИ:6,6 - 28,5)%.

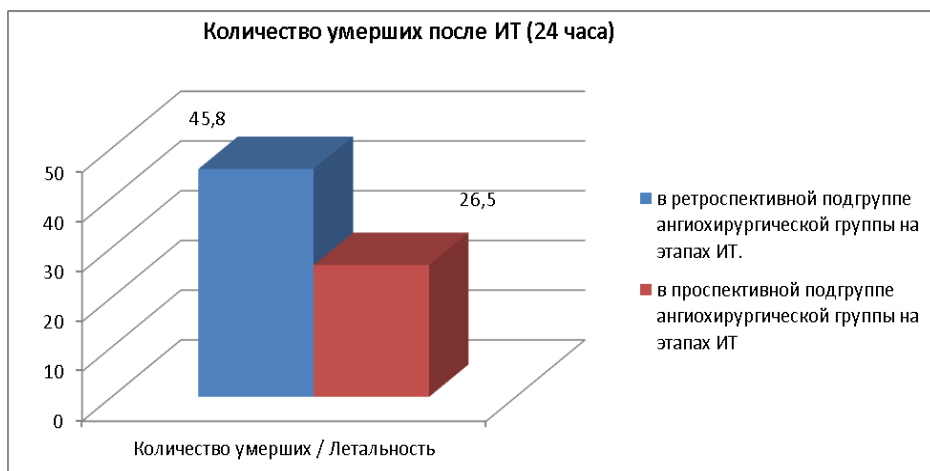


Рисунок 9. Летальность в ангиохирургической группе ретро и проспективной подгрупп.

Типовой морфологический эквивалент ОППП.

Подтверждением патогномичного значения внутриоперационных факторов развития острого послеоперационного почечного повреждения явились и данные гистоморфологических исследований почек умерших. Характерными изменениями считали обтурацию эритроцитами просвета канальцев, очаговый гемосидероз на фоне выраженного венозного полнокровия, атрофии эпителия канальцев.

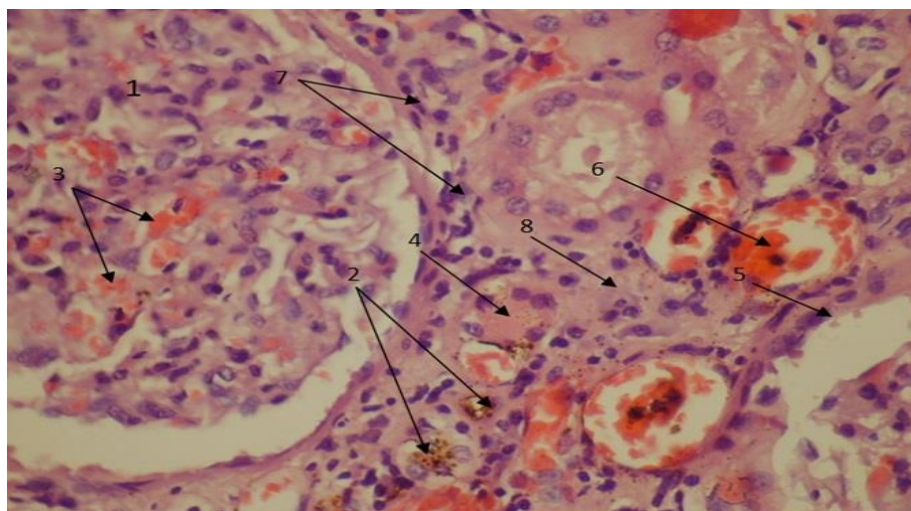


Рисунок 10. Почка при ОППП. Окрашивание гематоксилином и эозином, х 400.

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

Показатели шкалы RIFLE у пациентов кардиохирургической группы.

При изучении показателей функции почек у пациентов кардиохирургической группы было установлено, что уровень креатинина $> 0,150$ ммоль/л (степень R согласно шкале RIFLE) установлен при поступлении у 14,3% (ДИ: 3,7 – 19,0)% пациентов ретроспективной подгруппы (Рисунок 11) и 9,5% (ДИ: 4,4 – 16,2)% проспективной (Рисунок 12) подгруппы ($p=0,865$).

После операции, количество пациентов с уровнем креатинина более 150 ммоль/л в подгруппе Р возросло до 53,9% (ДИ: 57,6 – 81,0)%, в подгруппе П количество пациентов составляло 50,5% (ДИ: 40,4 – 60,6)%.

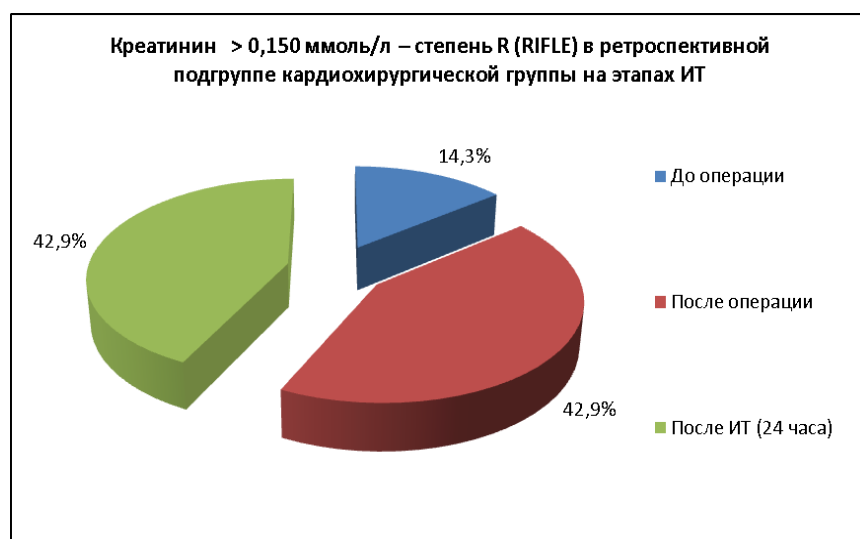


Рисунок 11. Динамика креатинина в ретроспективной подгруппе кардиохирургической группы на этапах хирургического лечения

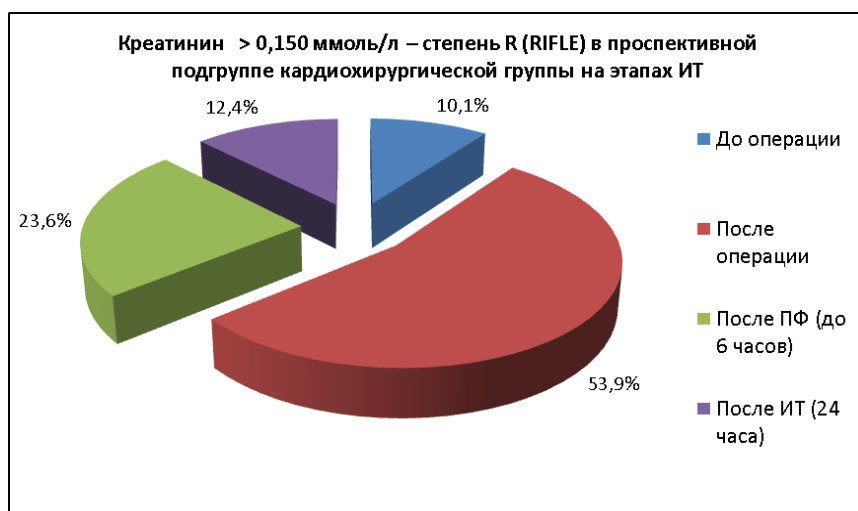


Рисунок 12. Динамика креатинина в проспективной подгруппе кардиохирургической группы на этапах хирургического лечения

После проведенного ПФ через 6 часов в подгруппе П этот показатель снизился до 23,6% (ДИ: 14,3 – 31,1)%, а через 24 часа количество пациентов с уровнем креатинина выше 150 ммоль/л составлял 12,4% (ДИ: 5,9 – 18,8)% в сравнении с подгруппой Р, в которой, не смотря на проводимую общепринятую интенсивную терапию этот показатель соответствовал 42,9% (ДИ: 19,0 – 42,4)% ($p < 0,001$).

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 (Рисунок 13), так и подгруппы П (Рисунок 14).

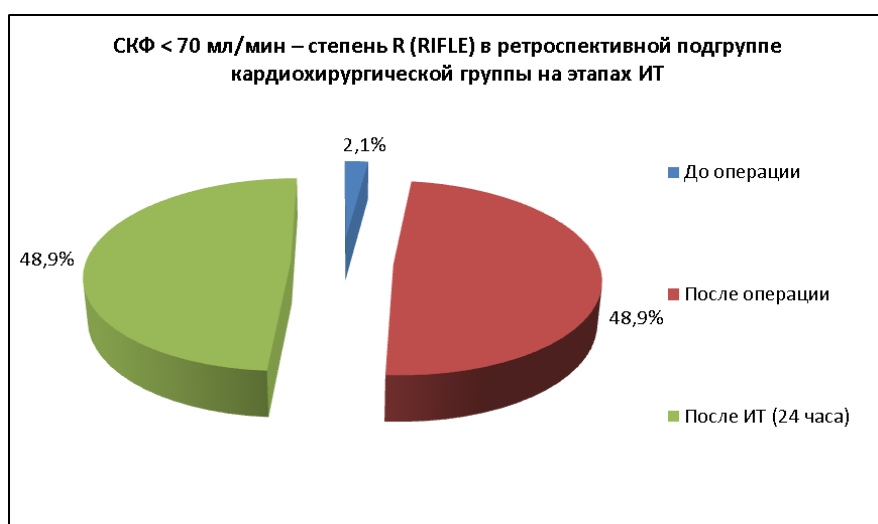


Рисунок 13. Динамика СКФ в ретроспективной подгруппе кардиохирургической группы на этапах хирургического лечения

После операции снижение СКФ ниже 70 мл/мин (степень R согласно шкале RIFLE) было установлено у 48,9% (ДИ: 26,3 – 51,1)% пациентов ретроспективной подгруппы и 56,0 % (ДИ: 25,4 – 64,7)% проспективной подгруппы.

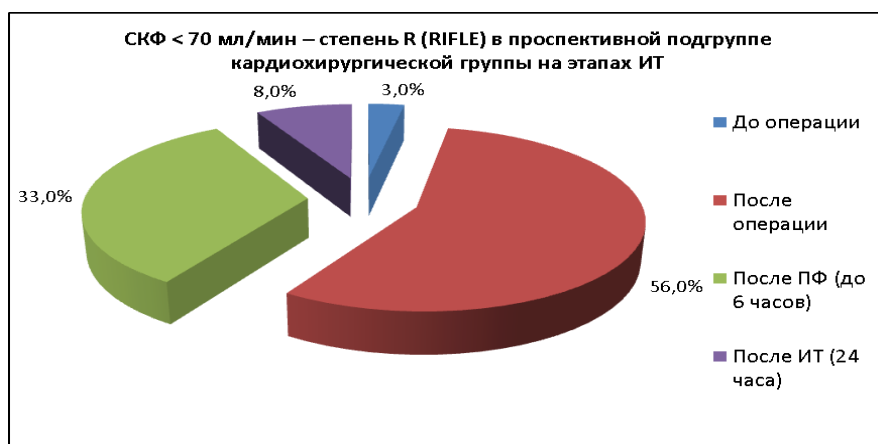


Рисунок 14. Динамика СКФ в проспективной подгруппе кардиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

В подгруппе П после проведенного ПФ через 6 часов количество пациентов со значением СКФ ниже 70 мл/мин уменьшилось до 33,0% (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, не смотря на проводимую общепринятую ИТ, количество пациентов составляло 48,9% (ДИ: 26,3 – 51,1)%.

При анализе показателей темпа диуреза, 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 (Рисунок 15) 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)% и достоверно ($P^2=0,001$) по подгруппам не отличались.

В проспективной подгруппе 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 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.

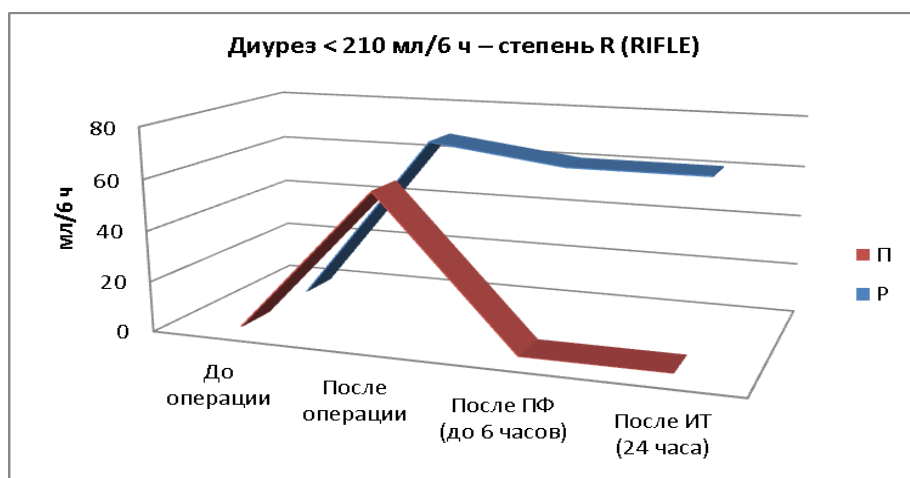


Рисунок 15. Динамика темпа диуреза в ретроспективной и проспективной подгруппах кардиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

Такая же тенденция наблюдалась и при анализе показателя буферной емкости (BE). Как в ретроспективной, так и проспективной подгруппах (Рисунок 16) при поступлении у всех пациентов значение этого показателя соответствовало норме.

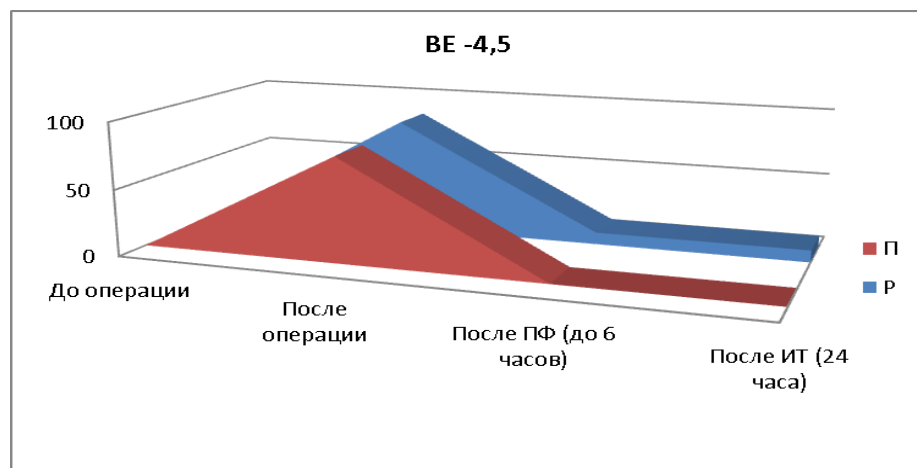


Рисунок 16. Динамика BE в ретроспективной и проспективной подгруппах кардиохирургической группы на этапах хирургического лечения.

После операции в ретроспективной подгруппе количество пациентов, у которых $BE < -4,5$ 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 у всех пациентов этот показатель соответствовал нормальному значению. В ретроспективной подгруппе через 24 часа значение показателя $BE < -4,5$ определялось у 63,3% (ДИ: 50,6 – 75,2)% пациентов.

Внутрисосудистый гемолиз у пациентов кардиохирургической группы.

При изучении динамики внутрисосудистого гемолиза (Рисунок 17) 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)%, а через 6 и 24 часа после проведенного ПФ у всех пациентов этой подгруппы 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)%

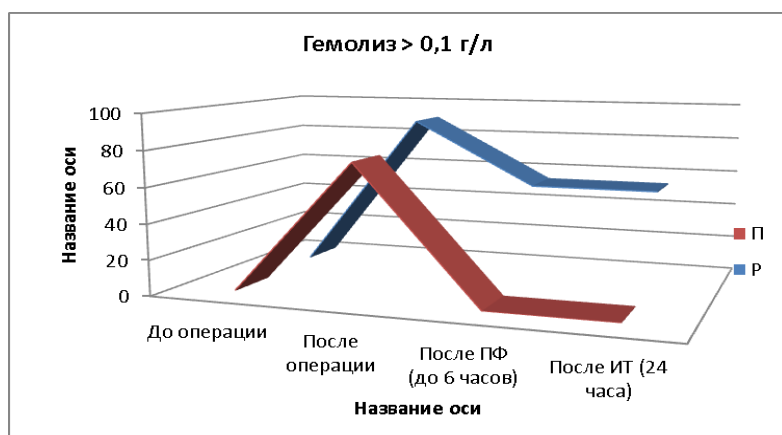


Рисунок 17. Динамика внутрисосудистого гемолиза в ретроспективной и проспективной подгруппах кардиохирургической группы на этапах хирургического лечения

Анализ летальности.

При расчете снижения абсолютного риска возникновения летальных случаев (Рисунок 18) 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)%.

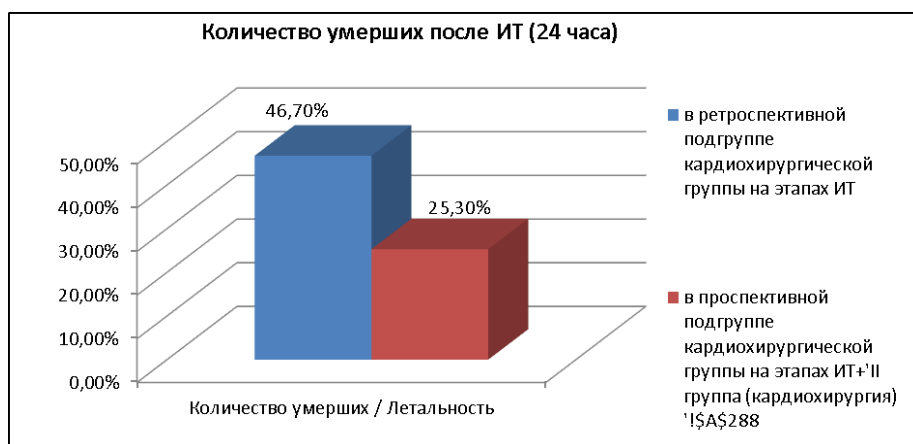


Рисунок 18. Летальность в кардиохирургической группе ретро и проспективной подгрупп.

Типовой морфологический эквивалент ОППП

При изучении морфологического субстрата почки умершего пациента кардиохирургической группы (Рисунок 19) характерными изменениями считали выраженное венозное полнокровие, гиалиновые цилиндры в части канальцев, атрофия эпителия канальцев, очаговый гемосидероз, эритроциты в просвете канальцев, слабовыраженная лимфоцитарная инфильтрация.

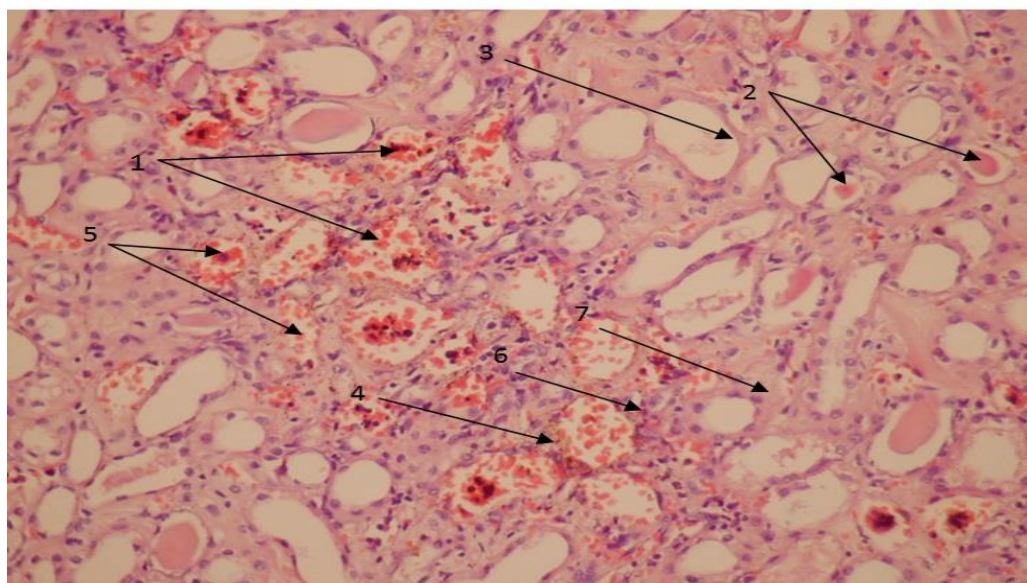


Рисунок 19. Почка при ОПП. Кардиохирургическая группа. Окрашивание гематоксилином и эозином, X200. Выраженное полнокровие (1), гиалиновые цилиндры в части канальцев (2), атрофия эпителия канальцев (3), очаговый гемосидероз (4), эритроциты в просвете канальцев (5), слабо выраженная лимфодитарная инфильтрация (7), фиброз (8).

Показатели шкалы RIFLE у пациентов абдоминальной группы.

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 18,4% (ДИ: 6,0 – 21,8)% пациентов (Рисунок 20), в проспективной подгруппе – у 17,3% (ДИ: 7,7 – 21,1)% пациентов (Рисунок 21) при этом $r^1=0,135$, т.е. количество пациентов достоверно не отличалось по подгруппам.

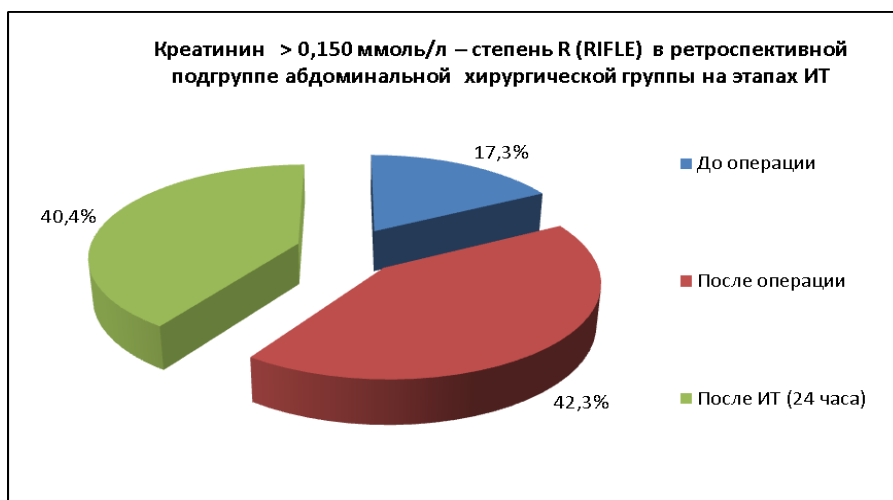


Рисунок 20. Динамика креатинина в ретроспективной подгруппе абдоминальной группы на этапах хирургического лечения.

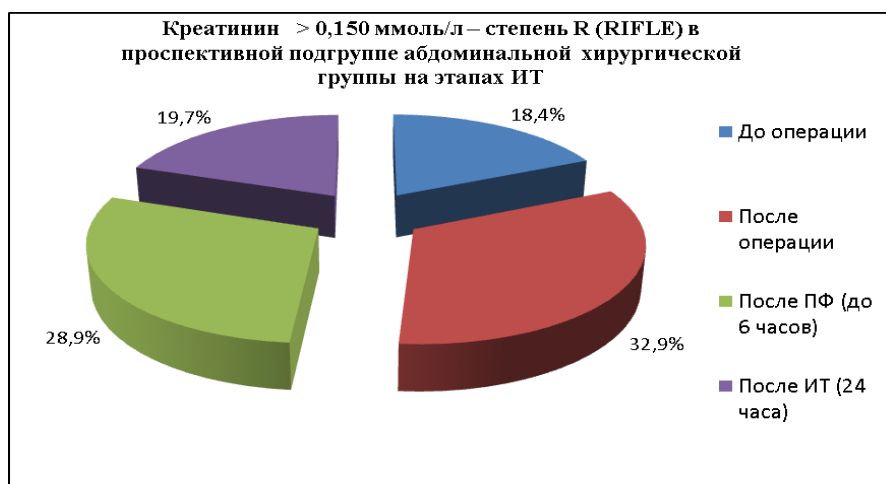


Рисунок 21. Динамика креатинина в проспективной подгруппе абдоминальной группы на этапах хирургического лечения.

После операции, количество пациентов с уровнем креатинина более 150 ммоль/л в подгруппе Р возросло до 42,3% (ДИ:21,0 – 42,9)%, в подгруппе П количество пациентов составляло 32,9% (ДИ: 28,4 – 40,6)%.

После проведенного ПФ через 6 часов в подгруппе П этот показатель снизился до 28,9% (ДИ:14,1 – 30,1)%, а через 24 часа количество пациентов с уровнем креатинина выше 150 ммоль/л составлял 19,7% (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)% ($p < 0,001$).

Похожая динамика была установлена и в отношении показателя СКФ (Рисунок 22): при поступлении значение СКФ ниже 70 мл/мин (степень R согласно шкале RIFLE) было установлено у 9,3% (ДИ:4,0 – 18,2)% пациентов подгруппы Р и у 10,7% (ДИ: 3,4 – 13,9)% пациентов подгруппы П (Рисунок 22). После операции снижение СКФ ниже 70 мл/мин было установлено у 45,3% (ДИ :36,8 – 60,4)% % пациентов ретроспективной подгруппы и 50,7% (ДИ :46,3 – 64,2)% проспективной подгруппы .

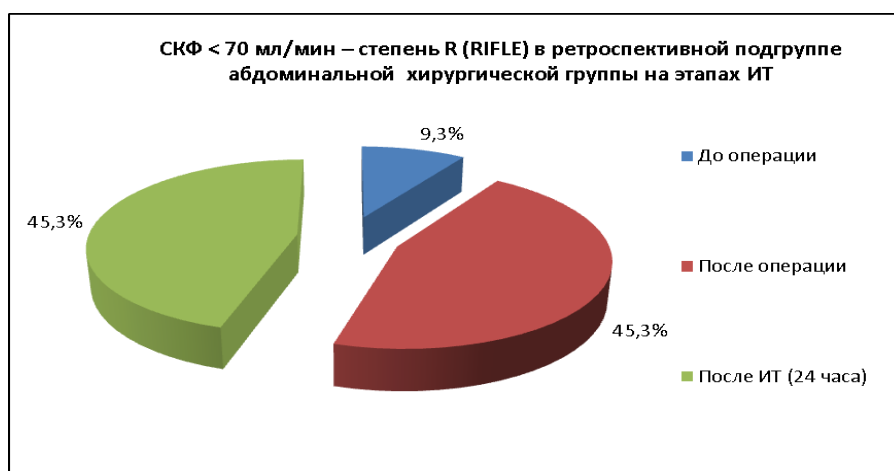


Рисунок 21. Динамика СКФ в ретроспективной подгруппе абдоминальной группы на этапах хирургического лечения.

В подгруппе П после проведенного ПФ через 6 часов количество пациентов со значением СКФ ниже 70 мл/мин уменьшилось до 28,0% (ДИ:23,7 – 36,7)%, а через 24 часа после операции их число соответствовало исходному значению, в сравнении с ретроспективной подгруппой, в которой, не смотря на проводимую общепринятую ИТ, количество пациентов составляло 45,3% (ДИ: 29,5 – 53,4)%.

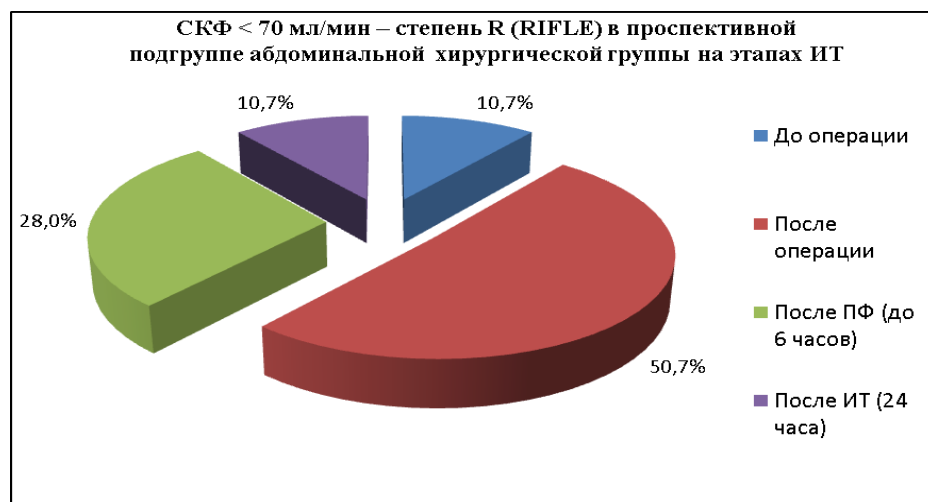


Рисунок 23. Динамика СКФ в проспективной подгруппе абдоминальной группы на этапах хирургического лечения.

При анализе показателей темпа диуреза (Рисунок 24), при поступлении, как в ретроспективной, так и проспективной подгруппах снижения темпа диуреза менее 210 мл/6 ч не было установлено. После операции в подгруппе Р 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. В подгруппе П после ПФ количество пациентов с темпом диуреза менее 210 мл/6 часов составляло 4,9% (ДИ:1,6 – 10,0)%, а через 24 часа не было установлено. В подгруппе Р 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 (BE) (Рисунок 25) как в ретроспективной, так и проспективной подгруппах при поступлении у всех пациентов значение этого показателя соответствовало норме.

После операции в подгруппе Р количество пациентов, у которых $BE < -4,5$ составляло 91,4% (ДИ:83,6 – 96,9)%, а в проспективной подгруппе - 71,6% (ДИ:62,3 – 80,0)% ($P^2=1,0$) а после ПФ и через 24 часа у всех пациентов этот показатель соответствовал норме. В ретроспективной подгруппе через 24 часа значение показателя $BE < -4,5$ определялось у 77,1% (ДИ:66,5 – 86,3)% пациентов, что достоверно ($P^2<0,001$) отличалось от данных проспективной группы.

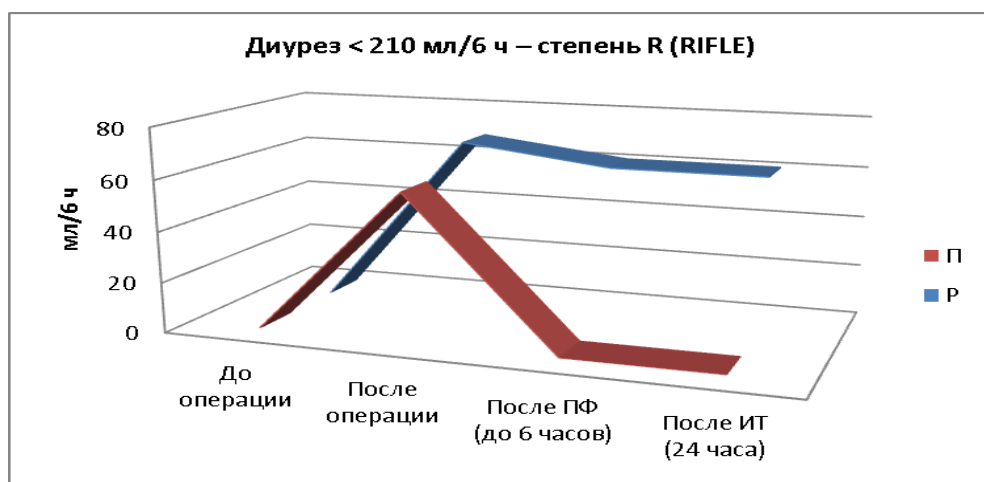


Рисунок 24. Динамика темпа диуреза в ретроспективной и проспективной подгруппах абдоминальной группы на этапах хирургического лечения.

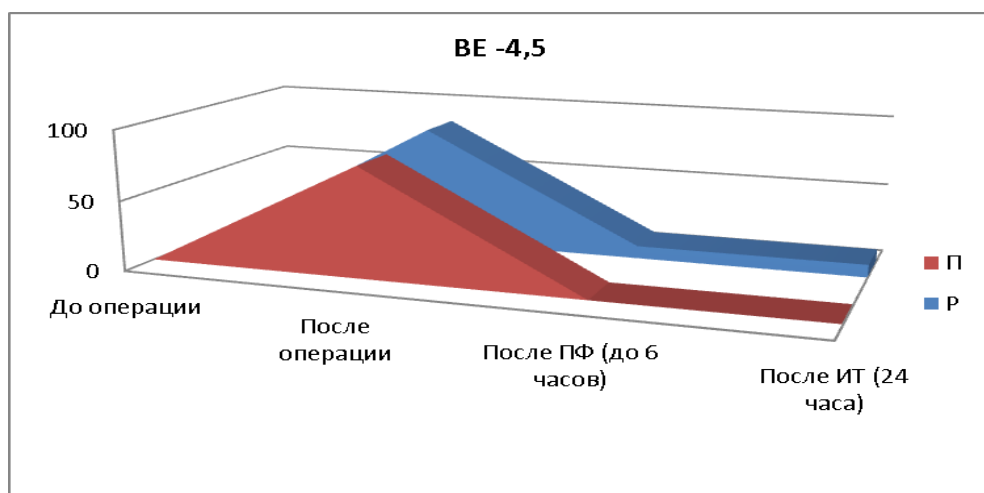


Рисунок 25. Динамика BE в ретроспективной и проспективной подгруппах абдоминальной группы на этапах хирургического лечения.

Внутрисосудистый гемолиз у пациентов абдоминальной группы.

При изучении после операции динамики показателя внутрисосудистого гемолиза (Рисунок 26) 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)% ($P=0,002$). В проспективной подгруппе через 6 и 24 часа после проведенного ПФ у всех пациентов этой подгруппы 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 45,7% (ДИ:34,1 – 57,6)%.

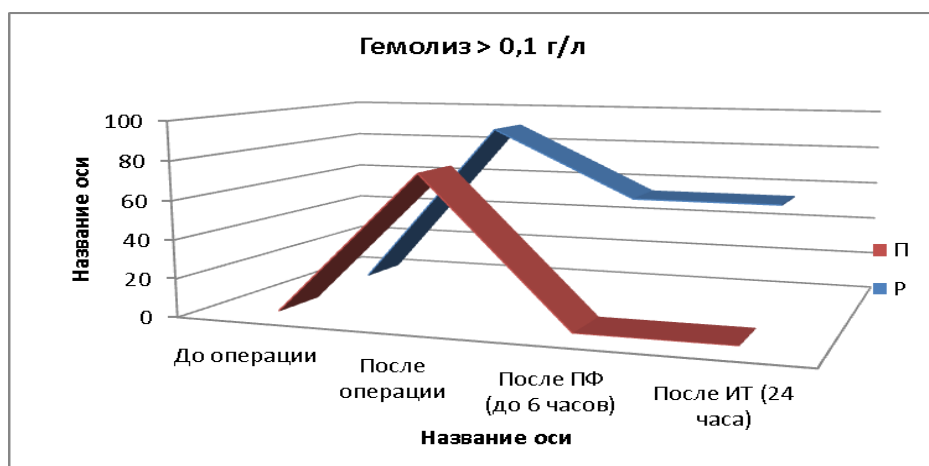


Рисунок 26. Динамика внутрисосудистого гемолиза в ретроспективной и проспективной подгруппах абдоминальной группы на этапах хирургического лечения.

Анализ летальности

При расчете снижения абсолютного риска возникновения летальных случаев при ОППП без учета степени тяжести заболевания (Рисунок 27) 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)%

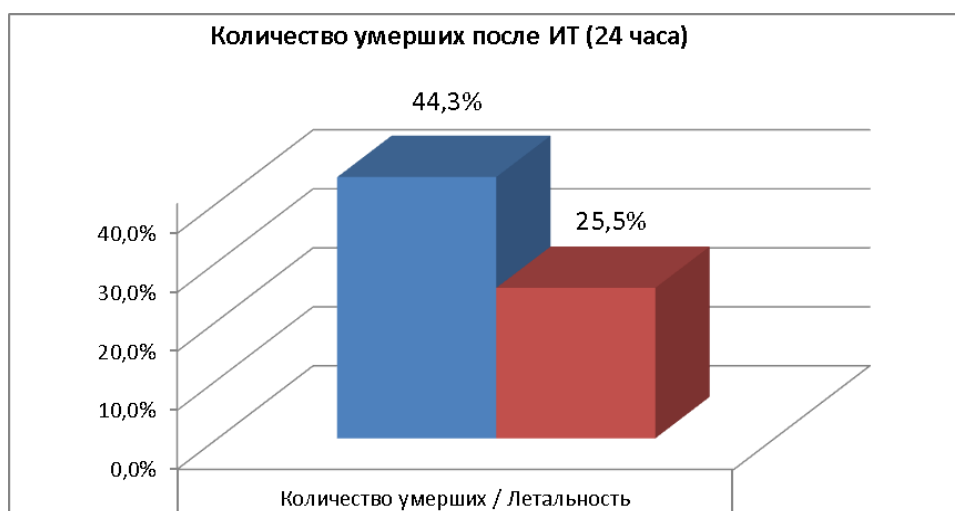


Рисунок 27. Летальность в абдоминальной группе ретро и проспективной подгрупп

Типовой морфологический эквивалент ОППП

При изучении морфологического субстрата почки умершего пациента абдоминальной группы (Рисунок 28) характерными изменениями считали фиброэластоз артерии, гиалиноз артериолы, тотальный некроз эпителия канальцев, выраженная очаговая лейкоцитарная инфильтрация стромы, обтурацию эритроцитами просвета канальцев, очаговый гемосидероз на фоне выраженного венозного полнокровия, атрофии эпителия канальцев.

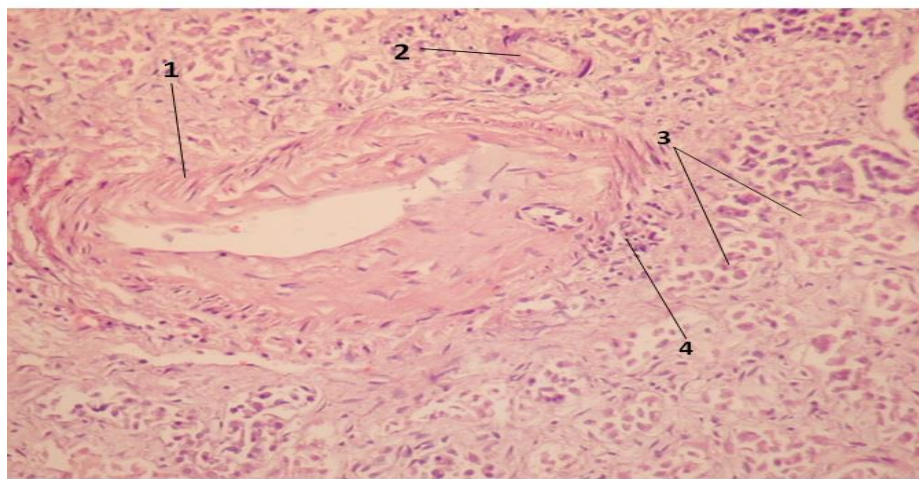


Рисунок 28. Почка при ОППП Окрашивание гематоксилином и эозином, х 200.
Фиброэластоз артерии (1), начальный гиалиноз артериолы (2), тотальный некроз эпителия канальцев (3), очаговая лейкоцитарная инфильтрация стромы (4).

Роль эндотелиальной функции в развитии ОППП.

При изучении эндотелиальной функции у пациентов ангиохирургической, кардиохирургической и абдоминальной групп было установлено, что показатель эндотелина – главный эндотелиоконстриктор – при ОППП был достоверно ($p < 0,05$) повышен в сравнении с больными без ОППП.

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 повреждающими микроциркуляцию компонентами. Это лишает возможности генерировать оксид азота – основной вазодилатор микроциркуляции, определяющий тонус сосудов микроциркуляции, тромборезистентность, предупреждающий прилипание тромбоцитов к эндотелию. Его содержание при ОППП не менее, чем в три раза, превышало этот показатель в сравнении с контролем и больными без ОППП.

Содержание фактора Виллебранда, как представителя эндотелиодилаторов, при ОППП было значительно снижено ($p < 0,05$) в сравнении с контролем и у пациентов без ОППП.

Следовательно, ОППП характеризуется значительным снижением эндодилаторов (оксида азота и фактора Виллебранда) и повышением эндотелиоконстриктора – эндотелина.

Наряду с этим содержание 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.

Содержание ИЛ-18 – раннего признака почечного повреждения - у больных с ОППП уже сразу после операции было повышенным $978,2 \pm 20$ против $251,1 \pm 34$ в контроле и в сравнении с больными без признаков ОППП. ИЛ-18 – провоспалительный цитокин, вырабатываемый в проксимальных канальцах при их

ишемическом и токсическом повреждении, он отражает высокую специфичность для почек и его повышение наблюдается на 24-48 часов раньше, чем повышение креатина. Этот показатель носит и прогностическое значение, как предиктор летальности, а также целесообразно его использовать для своевременного назначения профилактики ОППП и выполнения раннего - в течение 6-8 часов после операции – дискретного плазмафереза.

Активация эндотелия сопровождалась и участием молекул адгезии. Так, повышенное содержание ICAM-1 (CD 106) и sVCAM-1 отражает неблагоприятный исход из-за повышения проницаемости сосудов, экстравазации лейкоцитов в почечную паренхиму, инфильтрации интерстиции нейтрофилами, лимфоцитами, микрофагами, что способствует развитию тубулярного и сосудисто-ишемического повреждения.

Оценка показателя CD-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. Этот показатель достоверно отличался от контроля до операции ($p < 0,05$) и после операции у больных без ОППП, а при ОППП увеличился не менее, чем в 3,5 раза.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция при ОППП характеризуется микроциркуляторным и адгезивным компонентами, ответственными за повреждение системы эндотелия сосудов микроциркуляции и эндотелия проксимальных канальцев почек. Эндотелиальная дисфункция с микроциркуляторным и адгезивным компонентами при ОППП отражает «ответ на хирургическую агрессию» при длительных операциях в кардио- и ангиохирургии, требующих ИК, пережатия аорты, сопровождающихся кровопотерей III-IV классов и восполнением донорской кровью, массивной гемодилюцией, формированием реперфузионного синдрома, а также у больных перитонитом, панкреонекрозом, кишечной непроходимостью с признаками сепсиса.

Комплексная программа профилактики ОППП на этапах хирургического лечения с применением ПФ.

Идеология профилактики ОППП основана на аргументированном представлении о сущности и характере нарушения функции почек в послеоперационном периоде, убеждении в обратимости и преодолении ОППП при условии соблюдения тактики, включающей проведение соответствующих мероприятий на всех этапах хирургического лечения:

- **до операции:** определение риска развития почечного повреждения на основании весового значения предоперационных факторов риска, обусловленных сопутствующими заболеваниями, а также уточнения характера и предполагаемой длительности операции; объема возможной кровопотери с планированием способов ее возмещения, включая целесообразность Cell-saver, предоперационного резервирования аутоэритроцитной массы 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; 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 дискретному плазмаферезу I.

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., гемодилюция 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:
 - а. для ангиохирургических операций – аллотрансфузия > 4 доноров, реинфузия > 300 мл, обезболивание без регионарной анестезии, длительность ИВЛ > 6 часов, длительность пережатия аорты > 50 минут;
 - б. для кардиохирургических операций – ИК > 1,5 часов, длительность пережатия аорты > 50 минут, гипотермия < 35,0 С, К плазмы > 5,5 ммоль/л;
 - с. 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)% ($p < 0,017$).

Практические рекомендации

Клинический тактический алгоритм профилактики ОППП разработан на основании предоперационного прогнозирования развития ОППП, определения условий ее развития и способа экстренной профилактики после операции: При этом в дооперационном периоде технология профилактики развития ОППП включает следующие этапы:

І этап (до операции)

- Контроль показателей функции почек
- Их анализ по шкалам RIFLE, AKIN
- Выбор метода обезболивания
- Выбор способа восполнения кровопотери

ІІ этап (во время операции)

- Оценка факторов риска развития ОППП
- Определение степени тяжести кровопотери и выбор способа и варианта инфузионной терапии (ATLS)
- Профилактика кардиальных осложнений
- Профилактика нарушений коагуляции
- Профилактика реперфузионного синдрома и эндотелиопротекция
- Подавление продукции провоспалительных цитокинов. Иммунотерапия
- Профилактика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома

ІІІ этап (послеоперационный)

Проведение активных методов детоксикации, включая:

- Форсированный диурез.
- Гастроинтестинальный лаваж с сорбцией
- Проведению экстренного, в течение 6 часов после операции, дискретного плазмафереза

Клинические показания к проведению экстренного, в течение 6 часов после операции, дискретного 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, мочевины плазмы >9 ммоль/л, креатинин >30 ммоль/л, BE «-5,5», pH 7,2-7,3, ЛИИ >10, прокальцитонин >2 нг/мл, Шкала Ranson >2,5, индекс Baltozar 8, тест лазикс <40 мл/ч (отр.), тест маннитол <40 мл/ч (отр.).

Непосредственным показанием к экстренному плазмаферезу в первый период послеоперационного периода, т.е. в течение 6-8 часов после операции является клиническое моделирование функции почек. Оно включает проведение манитоловой пробы, если она «отрицательная», т.е. диурез не увеличивается в течении часа на 30-40 мл/мин, а также «отрицательная» фуросемидовая проба, показано проведение экстренного лечебного плазмафереза.

Плазмаферез предусматривает общий объем удаленной плазмы за 3 сеанса 1500-1800 мл (по одному через день).

Предварительно рассчитывают объем циркулирующей крови и плазмы.
 $ОЦК = Мт \times Ккр$, где Мт – масса тела в кг, Ккр – коэффициент крови на 1 кг массы составляет 50-70 мл/кг.

$ОЦП = ОЦК \times Нт$, где ОЦК – объем циркулирующей крови, Нт (%) – гематокрит.

Работы, опубликованные в рецензируемых изданиях:

1. Профилактика абдоминального компартмент-синдрома в неотложной хирургии [Текст] / В. П. Шано, С. В. Гладкая, И. В. Струкова, И. В. Гуменюк, **О. В. Демчук** // Український журнал хірургії. – 2009. – № 2. – С. 146–149. *(Лично соискателем выполнен подбор информации, анализ результатов, литературное оформление статьи, подготовка статьи в печать)*

2. Роль различных видов реинфузии при восполнении кровопотери в абдоминальной хирургии [Текст] / В. П. Шано, И. В. Гуменюк, **О. В. Демчук**, С. В. Гладкая, И. В. Струкова // Український журнал хірургії. – 2009. – № 3. – С. 140–143. *(Лично соискателем выполнен подбор материала, анализ и сравнение результатов, формулировка выводов)*.

3. Шано, В. П. Новое в устранении кровопотери при атеросклерозе аорты и магистральных сосудов [Текст] / В. П. Шано, **О. В. Демчук**, И. В. Гуменюк // Український журнал хірургії. – 2009. – № 4. – С. 134–136. *(Лично соискателем выполнен подбор информации, анализ результатов, литературное оформление статьи, подготовка статьи в печать)*

4. Актуальность профилактики внутрибрюшной гипертензии у больных острым деструктивным панкреатитом [Текст] / В. П. Шано, С. В. Гладкая, И. В. Гуменюк, **О. В. Демчук**, Е. А. Кучер // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2010. – № 2. – С. 172–173. *(Лично соискателем выполнен подбор информации, анализ результатов, литературное оформление статьи, подготовка статьи в печать)*.

5. Актуальные вопросы кровозамещения в кардиохирургии: роль аутоотрансфузии [Текст] / В. П. Шано, **О. В. Демчук**, И. В. Гуменюк, С. В. Гладкая, Е. А. Кучер, Е. З. Губиева // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2010. – № 2. – С. 172–173. *(Лично соискателем выполнен подбор информации, анализ результатов, литературное оформление статьи, подготовка статьи в печать)*

6. Актуальность профилактики послеоперационных осложнений у больных атеросклеротическим поражением аорты и магистральных сосудов [Текст] / В. П. Шано, **О. В. Демчук**, И. В. Струкова, И. В. Гуменюк, С. В. Гладкая, Е. З. Губиева // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2010. – № 2. – С. 173–174. *(Лично соискателем выполнен подбор информации, анализ результатов, литературное оформление статьи, подготовка статьи в печать)*.

7. Сравнительная оценка различных методов реинфузии при операциях на магистральных сосудах [Текст] / В. П. Шано, И. В. Гуменюк, **О. В. Демчук**, Л. Л. Гайдаш, С. В. Гладкая // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2010. – № 2. – С. 174–175. *(Лично соискателем выполнен подбор информации, анализ результатов, литературное оформление статьи, подготовка статьи в печать)*.

8. Факторы риска острого послеоперационного почечного повреждения у больных с внутриоперационной кровопотерей [Текст] / В. П. Шано, И. В. Гуменюк, **О. В. Демчук**, Л. Л. Гайдаш, С. В. Гладкая, С. С. Челюбеев // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2016. – Т. 1, № 3. – С. 348–354. *(Лично соискателем выполнен подбор информации, анализ результатов, литературное оформление статьи, подготовка статьи в печать)*.

9. Гемолиз – маркер острого послеоперационного повреждения почек у хирургических больных [Текст] / В. П. Шано, **О. В. Демчук**, И. В. Гуменюк, Л. Л. Гайдаш // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2016. – Т. 1, № 3. – С. 348–354. *(Лично соискателем выполнен подбор информации, анализ результатов, литературное оформление статьи, подготовка статьи в печать)*.

10. Инновационная технология диагностики острого послеоперационного повреждения почек [Текст] / В. П. Шано, Л. Л. Гайдаш, И. В. Гуменюк, **О. В. Демчук** // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2017. – Т. 2, № 2-3. – С. 326–329. *(Лично соискателем выполнен подбор информации, анализ результатов, литературное оформление статьи, подготовка статьи в печать)*.

11. Аутоотрансфузия в оперативной гинекологии [Текст] / В.П.Шано, А.В.Чурилов, И.В.Гуменюк, А.Д.Попандопуло, С.В.Гладкая, **О.В.Демчук**, И.Е.Московец, Г.В.Чумак //Таврический медико-биологический вестник.-2010.-Т.13,№4(52).-С.219-221. *(Лично соискателем выполнен подбор информации, анализ результатов, литературное оформление статьи, подготовка статьи в печать)*.

12. К вопросу о трансфузиологических составляющих протоколов выполнения кровопотери [Текст] / В.П.Шано, **О.В.Демчук**, И.В.Гуменюк, С.В.Гладкая,

И.В.Струкова //Украинский журнал экстремальной медицины имени Г.А.Можаева.- 2010.-Т.11, №2.-С.47-49. *(Лично соискателем выполнен подбор информации, анализ результатов, литературное оформление статьи, подготовка статьи в печать)*.

13. Эндотеальная функция при остром послеоперационном почечном повреждении [Текст] / В. П. Шано, **О. В. Демчук**, И. В. Гуменюк, Л.Л. Гайдаш // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 86-92. *(Лично соискателем выполнен подбор информации, анализ результатов, литературное оформление статьи, подготовка статьи в печать)*.

Работы, опубликованные в других изданиях:

1. Неотложная хирургия органов гепатодуоденальной зоны: значение вторичного абдоминального компартмент-синдрома [Текст] / В. П. Шано, С. В. Гладкая, И. В. Струкова, И. В. Гуменюк, О. В. Демчук // Харківська хірургічна школа. – 2009. – № 2.1 (33). – С. 176–178.

2. Опасности, осложнения, недостатки восполнения кровопотери аллотрансфузией [Текст] / В. П. Шано, И. В. Гуменюк, А. Г. Попандопуло, С. В. Гладкая, О. В. Демчук, И. В. Струкова, В. Ю. Заяц // Міжнародний вісник медицини. – 2009. – Т. 2, № 1-2. – С. 41–44.

3. К вопросу о трансфузиологических составляющих протоколов восполнения кровопотери [Текст] / В. П. Шано, О. В. Демчук, И. В. Гуменюк, С. В. Гладкая, И. В. Струкова // Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаєва. – 2010. – № 2. – С. 47–49.

4. Внезапная кардиальная смерть [Текст] / В. П. Шано, О. В. Демчук, И. В. Гордиенко, И. В. Гуменюк, С. В. Гладкая, Е. А. Кучер, Е. З. Губиева // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2010. – № 2. – С. 16–21.

5. Алгоритм этапной послеоперационной антикоагулянтной терапии в кардиохирургии при операциях с искусственным кровообращением [Текст] / В. К. Гринь, О. В. Демчук, Я. В. Куриленко, Р. В. Шуститский, С. А. Тарасенко, Г. В. Чумак // Хірургія України. – 2014. – № 1. – С. 94–97.

6. Шано, В. П. Организация аутодонорства участника локальных войн в послевоенный период [Текст] / В. П. Шано, О. В. Демчук, И. В. Гуменюк // Система медицинского обеспечения в локальных войнах в 2-х т.: материалы Всероссийской науч.-практич. конф. с международным участием, 14-15 апр. 2016 г. – Ростов-на-Дону : Изд-во РостГМУ, 2016. – Т. 2. – С. 266–268.

7. Шано, В. П. Методические особенности преподавания неотложных состояний врачам семейной медицины [Текст] / В. П. Шано, Е. Н. Налетова, О. В. Демчук // Проблемные вопросы педагогики и медицины : сборник научных трудов памяти профессора Е. М. Витебского. – Донецк : Норд-Пресс, 2016. – Вып. X. – С. 220–222.

8. Методические особенности преподавания неотложных состояний при острой сердечно-сосудистой недостаточности врачам семейной медицины [Текст] / Е. Н. Налетова, О. В. Демчук, Н. Н. Канана, Г. И. Баешко // Проблемные вопросы педагогики и медицины : сборник научных трудов памяти профессора Е. М. Витебского. – Донецк : Норд-Пресс, 2017. – Вып. XI. – С. 148–150.

9. Intravascular hemolysis as a biomarker of acute postoperative kidney injury. V. P. Shano, O. V. Demchuk, I. V. Gumenyuk, L. L. Gaydash [Text] // Biological Markers and Guided Therapy. – 2017. – Vol. 4. – P. 29-38. doi:10.12988/bmgt.2017.733

10. Шано, В. П. Наука побеждать полиорганные нарушения в послеоперационном периоде [Текст] / В. П. Шано, О. В. Демчук, И. В. Гуменюк // Университетская клиника. – 2017. – Приложение (Международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать... Болезнь», 15-16 ноября 2017 г.). – С. 159–160.

11. Наука побеждать массивную внутриоперационную кровопотерю [Текст] / В. П. Шано, И. В. Гуменюк, О. В. Демчук, Л. Л. Гайдаш, И. Г. Посталюк // Университетская клиника. – 2017. – Приложение (Международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать... Болезнь», 15-16 ноября 2017 г.). – С. 160–161.

12. Шано, В. П. Внутриоперационные факторы риска развития острого послеоперационного почечного повреждения (ОППП) [Текст] / В. П. Шано, О. В. Демчук, И. В. Гуменюк // Университетская клиника. – 2020. – Приложение (Международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать... Болезнь», 12-13 ноября 2020г.). – С. 585

13. Шано, В. П. Профилактика острого послеоперационного почечного повреждения с позиций ее современно парадигмы [Текст] / В. П. Шано, О. В. Демчук, И. В. Гуменюк // Университетская клиника. – 2020. – Приложение (Международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать... Болезнь», 12-13 ноября 2020г.). – С. 585.

Изобретения:

1. № 51519. Спосіб профілактики та лікування ендотеліальної дисфункції при операціях на органах черевної порожнини. 26.07.2010.

2. № 65334 Спосіб профілактики ранніх післяопераційних тромбоемболічних ускладнень операцій зі штучним кровообігом. 12.12.2011.

3. № 56636 Спосіб передопераційної підготовки хворих на фіброму матки (резервування ауто крові). 28.01.2011.

4. № 07452 Способ профилактики острого послеоперационного почечного повреждения. 03.08.2017 г.

Список используемых сокращений

ЗПТ - заместительная почечная терапия

ОП - острый панкреатит

ОПН - острая почечная недостаточность

ОПП - острое почечное повреждение

ПОН - полиорганная 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
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ATLS – Advans Trauma Life Support
ASA – шкала Американской Ассоциации Анестезиологов
AKIN – Acute Kidney Injury Network
CD95 – апоптоз лимфоцитов
ИЛ - интерлейкин
Fw – фактор Виллебранда
NGAL - нейтрофил-желатиноза-ассоциированный липокаин
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