

# ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ КОРРЕКЦИЯ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ОСТРОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

<sup>1</sup>О. А. Зарудный, <sup>1</sup>Ю. В. Иванова, <sup>2</sup>Б. В. Гилёв

<sup>1</sup>ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМНУ»

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

DOI: [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_ws/31072019/6589](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31072019/6589)

## ARTICLE INFO

**Received:** 25 May 2019

**Accepted:** 19 July 2019

**Published:** 31 July 2019

## KEYWORDS

reperfusion injury,  
acute ischemia,  
CRRT.

## ABSTRACT

The clinical results of the use of Continuous Venovenous High Flux Dialysis (CVVHFD) in the early postoperative period in 37 patients with severe lower limb ischemia and an elevated preoperative level of blood creatinine were studied. The dynamics of total creatine phosphokinase, myoglobin, potassium in the early postoperative period was studied. The use of CVVHFD before the manifestation of the classic clinical presentation of renal dysfunction reduces the risk of adverse cardiopulmonary events from 26.1% to 14.3% and decreases the incidence of clinical renal dysfunction from 30.4% to 14.3%.

**Citation:** О. А. Зарудный, Ю. В. Иванова, Б. В. Гилёв. (2019) Extracorporeal Correction in the Early Postoperative Period in Patients with Severe Acute Lower Limb Ischemia. *World Science*. 7(47), Vol.1. doi: 10.31435/rsglobal\_ws/31072019/6589

**Copyright:** © 2019 О. А. Зарудный, Ю. В. Иванова, Б. В. Гилёв. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

**Введение.** Острая ишемия нижних конечностей является распространенным состоянием, возникающим в результате артериальной эмболизации, тромбоза in situ нативной артерии или шунта. Несмотря на совершенствование хирургической техники и протоколов ведения таких больных, заболеваемость и смертность после реваскуляризации при острой ишемии конечностей остаются высокими [1].

Смертность в раннем послеоперационном периоде во многом связана с метаболическими нарушениями, связанными с синдромом реперфузии после хирургической реваскуляризации. Реперфузия конечности после длительной ишемии вызывает высвобождение цитокинов, активацию лейкоцитов, образование токсичных метаболитов кислорода и перекисного окисления липидов, а также продуктов лизиса мышечной ткани [2]. Ишемически-реперфузионное повреждение мышц приводит к острой почечной недостаточности, сердечно-легочной недостаточности и генерализованной воспалительной реакции. Возникновение острой почечной недостаточности в течении реперфузионный синдром 15-20% смертность [3]. Оперативное лечение в соответствии с текущими рекомендациями, включая четырехфулярную фасциотомию, интенсивная и ранняя нефропротективная и заместительная почечная терапия дают шанс снизить заболеваемость и смертность у этих пациентов.

Нами изучены клинические результаты применения CVVHFD в раннем послеоперационном периоде у пациентов с тяжелой ишемией нижних конечностей и повышенным дооперационным уровнем креатинина крови.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 37 пациентов, которые были прооперированы открытым способом в отделении острых заболеваний сосудов ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В.Т. Зайцева НАМНУ» с 2015 по 2018 годы по поводу острых тромбозов или эмболий подвздошных или бедренных артерий нижних конечностей со

IV стадией острой ишемии по Резерфорду. В исследование включались только пациенты с успешным восстановлением артериального кровотока и повышением исходного уровня креатинина сыворотки крови более 130 мкмоль/л.

В исследовании принимали участие 17 (45,9 %) мужчин и 20 (54,1 %) женщин в возрасте от 61 до 86 лет (средний возраст 72,3 года).

У 34 (91,9%) ишемия нижних конечностей развилась вследствие эмболии. Причинами эмболии у 29 человек было нарушение ритма, у 2 – аневризмы аорты, у 1 пациента - состояние после протезирования митрального клапана и недостаточной антикоагулянтной терапии, у 2 больных была диагностирована идиопатическая тромбоемболия артерий. У 2 (5,4%) был диагностирован тромбоз артерий на фоне облитерирующего атеросклероза, у 1 (2,7%) - острая ишемия была вследствие тромбоза шунтов периферических артерий. В 33 случаях (89,2%) пациентам были выполнены тромбэктомии, в 4 случаях (10,8%) - шунтирующие операции.

Все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты, которым в послеоперационном периоде проводили «стандартное» лечение, включающее антикоагулянты, дезагреганты, ангиопротекторы, «раннюю» стимуляцию диуреза (фуросемид болюсом 1 мг/кг с последующей инфузией до 1,0 г/сутки, в/в инфузия маннита в дозе 10-15 мл/час у пациентов с диурезом выше 20 мл/ч), а также коррекцию водно-электролитного баланса и кислородтранспортной функции крови.

Во вторую группу вошли пациенты, которым в раннем послеоперационном периоде выполняли процедуру непрерывного вено-венозного малопоточного хай-флакс гемодиализа (CVVHFD) на аппарате Diapact CRRT (B. Braun). В качестве венозного доступа использовались катетеризация периферической вены на предплечье катетером BD Venflon G17-18 и центрального катетера (64,3%), или двупросветного центрального венозного катетера (35,7%). Процедуру CVVHFD начинали сразу после перевода пациента в ОРИТ. В качестве диализатора использовался HI PS 18 (B. Braun), в качестве диализата – гемодиализационный раствор на основе бикарбонатного буфера Duosol (B. Braun). С учетом введенного во время операции гепарина (в/в болюс 100 мг/кг) и гепарина в экстракорпоральном контуре, в начале гемодиализа вводили клексан/фленокс 0,5 мг/кг в «артериальную» магистраль. С третьего часа гемодиализа начинали инфузию гепарина в экстракорпоральный контур под контролем АСТ (целевое значение 180-200 секунд). Во второй группе фуросемид применялся в/в болюсом 0,5 мг/кг (интраоперационно до восстановления кровотока), затем в ПИТ продолжали в/в инфузию в дозе 1 мг/кг/сутки. Остальная терапия не отличалась от применяемой в первой группе. В обеих группах проводили тщательный волеметрический контроль, стремясь не допустить гиповолемии, с учетом «скрытых» потерь в ткани реперфузируемой конечности. Интраоперационно уделяли большое внимание тщательному гемостазу. Пациенты были разделены на группы по мере поступления и технической возможности начать CRRT сразу после окончания операции.

Минимальная продолжительность диализа определялась в 12 часов. Показанием для продолжения CVVHFD являлись олигоанурия, рост уровня креатина на фоне процедуры более чем на 20% в сутки, увеличение содержания калия в венозной крови более 5,5 ммоль/л, метаболический ацидоз. Скорость потока крови определялась возможностями венозных доступов (50-120 мл/мин), скорость потока диализата устанавливали 3:1 по отношению к скорости потока крови [4].

У всех пациентов проводилось определение pH, K<sup>+</sup>, уровней креатинина, миоглобина и общей креатинфосфокиназы в плазме крови, взятой из периферической вены до и после операции, на первые и пятые сутки послеоперационного периода. Уровень калия в сыворотке крови определялся ионометрически с применением ионоселективных электродов. Общая креатинфосфокиназа определялась кинетическим методом. Путем иммуноферментного анализа определяли уровни миоглобина в сыворотке крови пациентов.

Для удобства оценки клинической значимости все эпизоды почечных дисфункций были разделены на легкие (I стадия по классификации AKIN) и более тяжелые клинически значимые (II-III стадии). I стадию почечной недостаточности определяли, как максимальное повышение уровня креатинина в послеоперационном периоде в 1,5-1,9 раз по отношению к дооперационному, которая клинически фактически проявлялась только как лабораторные отклонения [5].

Неблагоприятным сердечно-легочным событием считали подтвержденный инфаркт миокарда, гемодинамически значимую аритмию, состояние, требующее инфузии адреномиметиков более 1 суток после операции, состояние, требующее ИВЛ или кислород-терапии более 1 суток после операции.

Накопление, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2007. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.23.

При сравнении средних величин количественных данных рассчитывался двухвыборочный t-критерий Стьюдента, который оценивался путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Общая средняя продолжительность процедуры CVVHFD составила  $1184 \pm 332$  минут, средняя скорость потока крови была  $93 \pm 27$  мл/мин, скорость потока диализата -  $298 \pm 92$  мл/мин. Во время CVVHFD общий объем ультрафильтрации составил  $3197 \pm 835$  мл.

Раннее применение CVVHFD позволяет динамически и точно осуществлять волеический контроль, удалять избыточный калий (Таб. 1) и проводить коррекцию метаболического ацидоза в первые часы реперфузии конечности, а именно в период развития реперфузионного ущерба «отдаленным» органам. В этот период CVVHFD используется больше для вышеуказанных целей, а собственно протезирование выделительной функции почек отступает на второй план.

Таблица 1. Динамика калия венозной крови, ммоль/л.

Группы больных	До операции	В конце операции	1-е сутки	3-и сутки
I группа (n=23) (M±m)	4,4±0,5	4,5±0,6	4,9±0,6	5,6±0,7*
II группа (n=14) (M±m)	4,3±0,7	4,6±0,8	4,2±0,4	3,9±0,4*

Примечание: \* - достоверность различия между группами I и II -  $p=0,042$ .

Применение CVVHFD также позволило снизить уровень миоглобина в сыворотке крови в исследуемый период (Таб. 2). С учетом того, что большой размер молекулы не позволяет получить значимый клиренс миоглобина на рутинных хай-флакс мембранах [6], мы объясняем снижение миоглобина эффектом адсорбции на мембране диализатора.

Таблица 2. Показатели миоглобина в сыворотке крови, ЕД/литр.

Группы больных	До операции	1-е сутки п/о	5-е сутки п/о
I группа (n=23) (M±m)	2190±540	7312±1253*	795±263**
II группа (n=14) (M±m)	2468 ± 706	4191 ± 879*	527 ± 216

Примечание: \* - достоверность различия между группами I и II -  $p=0,049$ , \*\* -  $n=22$ .

Несмотря на очевидную нефротоксичность миоглобина нет сильной корреляции между его уровнем и тяжестью почечной недостаточности, так как в патофизиологии последней играют роль кислотность, степень гидратации и другие факторы [7,8].

Коррекция метаболического ацидоза особенно важна в первые послеоперационные сутки, когда концентрация миоглобина наибольшая (Таб. 3), и недопущение ацидоза является одной из задач профилактики почечной дисфункции. Использование для этих целей инфузии бикарбоната натрия сопряжено с риском и неблагоприятными эффектами гипернатриемии, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью. Кроме того, имеются данные о опасности применения бикарбоната натрия и неэффективности концепции «подщелачивания» мочи для профилактики миоглобинового тубулярного некроза [9].

Таблица 3. Динамика кислотности венозной крови, pH.

Группы больных	До операции	Конец операции	24 часа после операции (±3 часа)
I группа (n=23) (M±m)	7,32±0,4	7,28±0,5	7,35±0,5
II группа (n=14) (M±m)	7,31±0,3	7,29±0,6	7,41±0,3

Общая креатинкиназа при острой ишемии конечности является не только маркером рабдомиолиза, но и показателем тяжести ишемии и/или объема ишемизированных тканей. Общая КФК не очень подходит для прогнозирования развития острой почечной недостаточности. В тоже время, по нашему мнению, общая КФК достаточно чувствительный маркер постишемического реперфузионного синдрома и отражает риск общей заболеваемости в послеоперационном периоде. Раннее применение CVVHFD позволяет достоверно снизить пиковое повышение общей КФК в первые 5 суток после операции (Таб. 4).

Таблица 4. Уровень общей креатинфосфокиназы венозной крови, ЕД/литр.

Группы больных	До операции	1-е сутки п/о	5-е сутки п/о
I группа (n=23) (M±m)	1414±490	7362±2108	1840±368* **
II группа (n=14) (M±m)	1678±625	5983±1742	906±213*

Примечание: \* - достоверность различия между группами I и II -  $p=0,035$ , \*\* -  $n=22$ .

Кровотечения легкой степени тяжести из п/о раны во II группе наблюдались у 2 пациентов (14,3%), у 1 из этих пациентов была выполнена ревизия п/о раны и дополнительный гемостаз. 1 (4,3%) из пациентов I группы также понадобилась ревизия п/о раны и гемостаз. Все наблюдаемые кровотечения не имели признаков угрозы жизни.

В послеоперационном периоде у 6 больных I группы (26,1%) и у 2 больных II группы (14,3%) были зарегистрированы сердечно-легочной события. В обеих группах было сопоставимым количество ампутаций 3 (13%) и 2 (14,3%) соответственно.

Госпитальная летальность в I группе составила 8,7%, во II группе – 7,1. Причинами летальности в I группе больных в 1 случае был инфаркт миокарда и у 1 пациента причиной смерти была полиорганная недостаточность. У пациента II группы причиной летальности был ишемический инсульт.

Реперфузионная почечная недостаточность разной степени тяжести встречается практически у всех пациентов с острой ишемией конечностей нижние продолжительностью более 3 часов [10]. Повышение уровня креатинина происходит практически у всех пациентов, из них только 30% требуют интенсивного лечения или заместительной почечной терапии. Более 50% пациентов соответствуют биохимическим критериям диагностики острого повреждения почек [11]. Острая почечная недостаточность при рабдомиолизе у пациентов с острой ишемией нижних конечностей как правило обратимое состояние.

В нашем исследовании в I группе пациентов почечная дисфункция разной степени тяжести развилась у 18 пациентов (78,3%), во II – у 10 пациентов (71,4%). У пациентов I группы только лабораторные признаки легкой почечной дисфункции наблюдались у 11 человек (47,8%), клинические проявления почечной недостаточности - у 5 (21,7%), 2 (8,7%) пациентам в дальнейшем понадобились интермитирующие процедуры гемодиализа. Во II группе только лабораторные признаки легкой почечной дисфункции наблюдались у 8 (57,1%) пациентов, клинические проявления почечной недостаточности - у 2 (14,3%). Пациентам II группы в дальнейшем заместительная почечная терапия не понадобилась. Использование CVVHFD в раннем послеоперационном периоде позволило снизить степень почечной дисфункции.

Отсутствие диуреза, несмотря на консервативную терапию, в реперфузионном периоде острой ишемии конечности являются показанием для раннего применения временной заместительной почечной терапии. Кроме того, показаниями для CRRT могут быть также объемная перегрузка, ацидоз и значительная гиперкалиемия [12].

В то же время, острая ишемия нижних конечностей с последующим реперфузионным синдромом и рабдомиолизом в основном затрагивает пожилых людей часто с сердечной недостаточностью различной природы (чаще всего с мерцанием предсердий). При ведение таких больных необходимо учитывать, что гиперкалиемия, высокий уровень медиаторов воспаления, гипер- или дегитратация могут быстро привести к декомпенсации сердечной недостаточности [6, 12, 14].

Поэтому CRRT должна быть начата как можно скорее до декомпенсации системы кровообращения, без ожидания классических биохимических показаний для диализной терапии.

Прерывистый диализ у критически больных пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями может вызвать гипотензию, приводящую к серьезным рискам полиорганной недостаточности.

Раннее применение CVVHFD позволяет с меньшим риском осуществлять динамический контроль внутрисосудистого объема крови, что является крайне важным у этой категории пациентов в первые часы послеоперационного периода.

Использование данной технологии позволяет при необходимости добиться отрицательного водного баланса, что имеет большое терапевтическое значение у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и таким образом расширить возможности оказания помощи этой категории пациентов.

Требуется дальнейшее уточнение показаний к применению данной технологии и параметров CRRT. Перспективно использование суперхайфлакс диализных мембран в раннем реперфузионном периоде.

**Выводы.** Применение CVVHFD в раннем послеоперационном периоде у пациентов с тяжелой ишемией нижних конечностей позволяет уменьшить тяжесть острого повреждения почек, снизить вероятность сердечно-легочной недостаточности, расширить возможность реваскуляризации конечности у пациентов с сердечной и хронической почечной недостаточностью.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Biancari F. Meta-analysis of the prevalence, incidence and natural history of critical limb ischemia. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2013;54:663–669.
2. Кутепов ДЕ, Жигалова МС, Пасечник ИИ. Патогенез синдрома ишемии-реперфузии. *Казанский мед. ж.* 2018;99 (4):640–644.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG et al, Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45:5–67.
4. Zeng X1, Zhang L, Wu T, Fu P Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 15;(6):CD008566. doi: 10.1002/14651858.CD008566.pub2.
5. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J.* 2013 Feb;6(1):8-14. Epub 2012 Jan 1. DOI: 10.1093/ckj/sfs160.
6. Zimmerman JL and Shen MC. Rhabdomyolysis. *Chest* 2013;144:1050–1065.
7. Subramanian A, Sukheeja D, Trikha V, Pandey AK, Albert V, Pandey RM. Evaluation of serum creatine kinase and urinary myoglobin as markers in detecting development of acute renal failure in severely injured trauma patients. *ISRN Emerg Med.* 2013;2013:1–7.
8. Premru V, Kovač J, Ponikvar R Use of myoglobin as a marker and predictor in myoglobinuric acute kidney injury. *Ther Apher Dial.* 2013 Aug;17(4):391-395. doi: 10.1111/1744-9987.12084.
9. Schiff H. Prevention of acute kidney injury by intravenous sodium bicarbonate: the end of a saga. *Crit Care.* 2014 Nov 27;18(6):672. doi: 10.1186/s13054-014-0672-0.
10. Yassin MM, Harkin DW, Barros D'Sa AA, Halliday MI, Rowlands BJ. Lower limb ischemia-reperfusion injury triggers a systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction. *World J Surg.* 2002 Jan;26(1):115-121.
11. Eliason JL, Wakefield TW. Metabolic consequences of acute limb ischemia and their clinical implications. *Semin Vasc Surg.* 2009 Mar;22(1):29-33. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2009.01.001.
12. Kazimierczak A, Szumiłowicz P, Samad R, Gutowski P, Wiśniewska M, Gnaś J, et al. [Kidney protection therapy in acute limb ischemia] *Ann Acad Med Stetin.* 2013;59(2):7-11.