

Эффективность применения плазмообмена у пациентов с синдромом ишемии-реперфузии нижних конечностей

Мария Сергеевна Жигалова^{1,2}, Игорь Николаевич Пасечник¹,
Дмитрий Евгеньевич Кутепов^{1,3*}

¹Центральная государственная медицинская академия Управления делами
Президента РФ, г. Москва, Россия;

²Научно-исследовательский институт скорой помощи
им. Н.В. Склифосовского, г. Москва, Россия;

³Клиническая больница №1 Управления делами Президента РФ,
г. Москва, Россия

Реферат

Цель. Оптимизация лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей при развитии синдрома ишемии-реперфузии путём комплексного сочетания инфузионной терапии и плазмообмена.

Методы. В исследование были включены 58 больных (48 мужчин, 10 женщин) в возрасте от 52 до 87 лет (средний возраст 67,1±6,2 года), оперированных по поводу критической ишемии нижних конечностей. В послеоперационном периоде все больные получали стандартное консервативное лечение. В зависимости от его эффективности пациентов разделили на две группы: первую (n=30) с позитивным ответом на проводимую терапию и вторую (n=28), кому потребовалось проведение плазмообмена. Показаниями для плазмообмена были снижение темпа диуреза <0,5 мл/кг в час после операции в течение 4–6 ч, превышение в 5 раз нормальных значений креатинфосфокиназы и в 3 раза уровня миоглобина.

Результаты. У 48% больных (вторая группа) регистрировали усугубление состояния, которое проявлялось ухудшением самочувствия, нарастанием одышки, снижением темпа диуреза. В лабораторных анализах больных второй группы обращало на себя внимание увеличение уровня миоглобина до 287,8±30,1 нг/мл, активности креатинфосфокиназы до 1769,3±191,8 ед./л, лактата до 2,2±0,3 ммоль/л. Данные параметры превышали не только нормальные значения, но и показатели первой группы. Эти изменения свидетельствовали о манифестации синдрома ишемии-реперфузии и угрозе развития острого повреждения почек. Проведение плазмообмена сопровождалось клиническим улучшением (уменьшение одышки, нарастание темпа диуреза) и выраженной положительной динамикой со стороны лабораторных показателей. Включение в комплексную терапию синдрома ишемии-реперфузии плазмообмена сопровождалось увеличением темпа диуреза в 1,7 раза (p <0,05), снижением уровня миоглобина в 3,1 раза (p <0,05) и активности креатинфосфокиназы в 2,8 раза (p <0,05).

Вывод. Применение плазмообмена в первые часы развития клинико-лабораторных проявлений синдрома ишемии-реперфузии позволяет предотвратить развитие фатальных осложнений, связанных с прогрессированием данного синдрома.

Ключевые слова: синдром ишемии-реперфузии, критическая ишемия нижних конечностей, плазмообмен.

Для цитирования: Жигалова М.С., Пасечник И.Н., Кутепов Д.Е. Эффективность применения плазмообмена у пациентов с синдромом ишемии-реперфузии нижних конечностей. *Казанский мед. ж.* 2019; 100 (1): 130–134. DOI: 10.17816/KMJ2019-130.

Efficacy of plasma exchange in patients with ischemia-reperfusion syndrome of the lower extremities

M.S. Zhigalova^{1,2}, I.N. Pasechnik¹, D.E. Kutepov^{1,3}

¹Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Scientific Research Institute of Emergency Care. n.a. N.V. Sklifosovskiy, Moscow, Russia;

³Clinical Hospital №1 of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Optimization of treatment of patients with critical lower limb ischemia in ischemia-reperfusion syndrome by a combination of infusion therapy and plasma exchange.

Methods. The study included 58 patients (48 men, 10 women) aged 52 to 87 years (mean age 67.1 ± 6.2 years) operated for critical lower limb ischemia. In the postoperative period all patients received standard conservative treatment. Depending on its effectiveness, the patients were divided into two groups: group 1 ($n=30$) with a positive response to the treatment and group 2 ($n=28$) where plasma exchange was required. The indications for plasma exchange were a decrease in the rate of diuresis <0.5 ml/kg/h after the surgery for 4–6 hours, exceeding 5 times the normal values of creatine phosphokinase and 3 times the level of myoglobin.

Results. In 48% of patients (group 2), deterioration of the condition was registered, which manifested by deterioration of the state, increase in shortness of breath, decrease in the rate of diuresis. In the laboratory analysis of patients of group 2, attention was drawn to an increase in the level of myoglobin to 287.8 ± 30.1 ng/ml, creatine phosphokinase activity to 1769.3 ± 191.8 u/l, and that of lactate to 2.2 ± 0.3 mmol/l. These parameters exceeded not only the normal values, but also the indicators of group 1. These changes indicated the manifestation of ischemia-reperfusion syndrome and the threat of acute kidney injury. Plasma exchange was accompanied by clinical improvement (decrease in shortness of breath, increase in the rate of diuresis) and pronounced positive dynamics of laboratory parameters. The inclusion of plasma exchange into the complex therapy of ischemia-reperfusion syndrome was accompanied by an increase in the rate of diuresis by 1.7 times ($p < 0.05$), a decrease in the level of myoglobin by 3.1 times ($p < 0.05$) and the activity of creatine phosphokinase by 2.8 times ($p < 0.05$).

Conclusion. The use of plasma exchange during the first hours of clinical and laboratory manifestations of ischemia-reperfusion syndrome can prevent the development of fatal complications associated with the progression of this syndrome.

Keywords: syndrome of ischemia-reperfusion, critical limb ischemia, plasma exchange.

For citation: Zhigalova M.S., Pasechnik I.N., Kutepov D.E. Efficacy of plasma exchange in patients with ischemia-reperfusion syndrome of the lower extremities. *Kazan medical journal*. 2019; 100 (1): 130–134. DOI: 10.17816/KMJ2019-130.

Синдром ишемии-реперфузии (СИР) — собирательное клиническое состояние, возникающее при восстановлении артериального кровотока в участке ранее ишемизированного органа или сегмента конечности. Хирургии и анестезиологи-реаниматологи часто встречаются с СИР после восстановления кровоснабжения у больных с критической ишемией нижних конечностей (КИНК). СИР развивается после ампутации конечности или выполнения эндоваскулярных вмешательств по поводу КИНК.

Согласно данным литературы, частота поражения артерий нижних конечностей в США достигает 5,8%, в России — 7%, во Франции и Италии — 12,2 и 22,9% соответственно [1]. Количество ампутаций нижних конечностей по поводу КИНК в экономически развитых странах составляет 13,7–32,3 случая на 100 тыс. населения [2, 3]. К основным этиологическим факторам нарушения артериального кровотока и последующего развития КИНК после хирургических вмешательств относят атеросклеротическое поражение артерий нижней конечности, васкулиты, заболевания соединительной ткани, эмболии или тромбозы [4].

В основе СИР лежит комплекс патофизиологических изменений, возникающий в результате восстановления кровотока в ранее ишемизированной нижней конечности.

Восстановление кровообращения приводит к массивному поступлению в системный кровоток продуктов анаэробного метаболизма, свободного миоглобина, биологически активных веществ и медиаторов воспаления. Основные источники реперфузионных повреждений — активированные формы кислорода, в частности супероксидный радикал O_2^- , оксид азота, продукты перекисного окисления липидов.

В условиях первичной ишемии, а затем реперфузии тканей избыточное образование активированных форм кислорода приводит к повреждению биологических структур (липидов, белков, дезоксирибонуклеиновой кислоты), что вызывает нарушение нормального функционирования клетки или её гибель за счёт некроза или апоптоза и, как следствие, развитию органной дисфункции [5–8].

Повреждение скелетной мускулатуры, которое происходит на фоне описываемого патологического состояния, приводит к попаданию в кровоток избыточного количества миоглобина, повышению активности креатинфосфокиназы (КФК). Миоглобин образуется в результате механического или ишемического повреждения миоцитов. Он способен проникать через гломерулярную базальную мембрану и связываться с белком Тамма–Хорсфалла.

В условиях кислой реакции мочи в просвете дистальных канальцев образуется малорастворимый осадок в виде цилиндров, вызывающий канальцевую обструкцию, что приводит к острому повреждению почек (ОПП). Кроме этого, миоглобин способен усиливать почечную вазоконстрикцию на фоне существующей гиповолемии [9, 10].

При восстановлении кровотока из ранее ишемизированных участков происходит вымывание большого количества метаболитов и биологически активных веществ, которые оказывают негативное системное действие. В результате массивного поступления в кровотоки миоглобина, лактата, свободных радикалов, а также гиперкалиемии и метаболического ацидоза создаются предпосылки для развития полиорганной недостаточности. Органами-мишенями при СИР становятся лёгкие, головной мозг, миокард и почки [11].

Приблизительно в половине случаев возникает кардиотоксичный эффект в виде нарушения сердечного ритма. Причинами аритмогенного эффекта бывают тяжёлые электролитные нарушения: гиперкалиемия и гипокальциемия [12]. Кроме аритмий, у пациентов с КИНК возможны нарушения гемодинамики, которые усугубляют неадекватную микроциркуляцию.

ОПП встречается у трети больных и становится наиболее серьёзным осложнением после восстановления кровотока. Как было отмечено выше, факторы, вызывающие развитие ОПП, — гиповолемия, ацидоз или ацидурия, миоглобинемия, а также обструкция почечных канальцев. Клиническим проявлением ОПП может быть появление красно-бурой окраски мочи с последующим развитием олигоанурии [13].

Лечение пациентов с СИР включает комплекс мероприятий, направленных на коррекцию гиповолемии, проведение инфузионно-дезинтоксикационной терапии, ощелачивания мочи, стимуляцию диуреза, купирование синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания.

В настоящее время экстракорпоральные методы детоксикации занимают ведущее место в лечении больных, находящихся в критических состояниях. Не составляют исключение пациенты с СИР. Исходя из патогенеза СИР, плазмообмен (ПО) обладает высокой эффективностью в первые часы развития этого синдрома, так как способен удалять из циркулирующей крови широкий спектр токсических веществ, включая миоглобин. Быстрая элиминация миоглобина из циркулирующего русла позволяет уменьшить риск развития ОПП [14].

Цель данной работы — оптимизация результатов лечения СИР путём комплексного сочетания инфузионной терапии и ПО.

В исследование были включены 58 больных (48 мужчин, 10 женщин) в возрасте от 52 до 87 лет (средний возраст $67,1 \pm 6,2$ года), оперированных по поводу КИНК в условиях спинальной анестезии. Основной причиной КИНК было атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей. Больным выполняли ампутации нижних конечностей в зависимости от уровня поражения. В послеоперационном периоде динамическое наблюдение и интенсивную терапию проводили в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Всем больным назначали стандартное консервативное лечение, включающее: инфузионную терапию (кристаллоидные и коллоидные растворы), направленную на достижение нормоволемии, коррекцию водно-электролитных нарушений и кислотно-основного состояния, антикоагулянты, антибиотики, стимуляцию диуреза. Инфузионную терапию проводили под контролем центрального венозного давления, частоты сердечных сокращений, артериального давления, количества выделенной мочи.

В зависимости от эффективности консервативного лечения больных разделили на две группы: в первую (контрольную) группу вошли 30 больных (средний возраст $66,7 \pm 1,9$ года) с позитивным ответом на проводимую терапию, во вторую группу — 28 больных (средний возраст $67,9 \pm 2,0$ года), которым потребовалось проведение ПО. Неэффективной консервативную терапию считали при снижении темпа диуреза в течение 4–6 ч после операции $< 0,5$ мл/кг в час, превышении в 5 раз нормальных значений КФК и в 3 раза уровня миоглобина.

ПО осуществляли на аппарате Multifiltrat (Фрезениус, Германия) с использованием плазмодифильтра MPS 0,5 P2 dry (Фрезениус, Германия). Всего выполнено 52 сеанса ПО. Объём удаляемой плазмы составил $2100,4 \pm 200,7$ мл. Замещение удаляемого объёма плазмы проводили свежезамороженной плазмой и раствором коллоида в соотношении 2:1. Средняя продолжительность сеанса ПО составила $2,6 \pm 0,4$ ч. В качестве сосудистого доступа использовали двухпросветный диализный катетер, установленный во внутреннюю яремную или подключичную вену. Антикоагуляцию осуществляли постоянной инфузией гепарина в экстракорпоральный контур в дозе 5 ЕД/кг в час.

Для контроля состояния параметров гомеостаза использовали комплекс клинико-лабораторных

Таблица 1. Динамика показателей гомеостаза у пациентов с синдромом ишемии-реперфузии

Показатели	Норма	Группы	По окончании операции	Через 4–6 ч после операции
КФК, ед./л	205,6±21,4	Первая	396,8±25,7*	509,6±62,9*
		Вторая	411,9±26,5*	1769,3±191,8***
Миоглобин, нг/мл	55±5,6	Первая	124,1±13,7*	98,3±10,5*
		Вторая	137,4±14,7*	287,8±30,1***
Лактат, ммоль/л	0,9±0,1	Первая	1,1±0,1	1,1±0,2
		Вторая	1,2±0,2	2,2±0,3***
Диурез, мл/кг в час	>0,7	Первая	0,5±0,05	0,5±0,07
		Вторая	0,5±0,06	0,3±0,04**

Примечание: КФК — креатинфосфокиназа; *p < 0,05 в сравнении с нормой; **p < 0,05 между группами.

Таблица 2. Динамика показателей гомеостаза у пациентов второй группы с синдромом ишемии-реперфузии

Показатели	Норма	До ПО	После ПО	2-е сутки после ПО
КФК, ед./л	205,6±21,4	1769,3±191,8***	620,9±64,7***	310,3±32,4***
Миоглобин, нг/мл	55±5,6	287,8±30,1***	91,2±9,4***	59,9±5,5**
Диурез, мл/кг в час	>0,7	0,3±0,04**	0,5±0,04**	0,6±0,05**

Примечание: ПО — плазмообмен; КФК — креатинфосфокиназа; *p < 0,05 в сравнении с нормой; **p < 0,05 в сравнении с показателями до начала ПО.

показателей, принятых при обследовании больных с СИР: динамика КФК, креатинина, мочевины, миоглобина сыворотки крови, лактата, суточный темп диуреза. Обследование проводили при поступлении больного в отделение реанимации, через 4–6 ч (до начала ПО), после сеанса ПО, на 2-е сутки от момента проведения ПО.

Обработку данных осуществляли с помощью стандартных статистических программ Microsoft Excel. Величины средних значений признаков указаны в границах $M \pm \delta$. Степень изменения признака считали достоверной при величине возможной ошибки (p) меньше 0,05.

У пациентов с КИНК оперативное вмешательство в объёме ампутации выполняют при невозможности реваскуляризации и, как правило, на фоне интоксикации, связанной с повреждением скелетной мускулатуры и других тканей в условиях ишемии. Выраженность в послеоперационном периоде СИР зависит от многих факторов и не всегда предсказуема. Развитие полиорганной недостаточности с превалированием ОПП прогностически неблагоприятно. В таких случаях дожидаться манифестации полиорганной дисфункции неправильно. Мы начинали проведение ПО у больных второй группы при снижении темпа диуреза и повышении содержания маркёров повреждения скелетной мускулатуры.

В табл. 1 представлены данные, полученные в процессе исследования. После окончания

операции и перевода больных в отделение реанимации и интенсивной терапии отмечены повышение активности КФК и уровня миоглобина, снижение темпа диуреза у всех пациентов. Эти изменения закономерны и связаны с перенесённой ишемией и повреждением скелетной мускулатуры.

В дальнейшем в зависимости от эффективности консервативной терапии мы выделили две группы. У 48% больных (вторая группа) регистрировали усугубление состояния, которое проявлялось ухудшением самочувствия, нарастанием одышки, снижением темпа диуреза. В лабораторных анализах обращало на себя внимание увеличение уровня миоглобина до 287,8±30,1 нг/мл, активности КФК до 1769,3±191,8 ед./л, уровня лактата до 2,2±0,3 ммоль/л. Причём важно заметить, что эти параметры превышали не только нормальные значения, но и показатели контрольной группы. Данные изменения свидетельствовали о манифестации СИР и угрозе развития ОПП.

Таким образом, у этой группы больных консервативная терапия была неэффективной. Методом выбора у таких больных служит использование экстракорпоральных методов лечения. Наличие в крови молекул с большой молекулярной массой, включая миоглобин и продукты тканевого распада, считают показанием к использованию ПО с последующим восполнением объёма плазмы крови.

В нашем исследовании проведение ПО сопровождалось как клиническим улучшением состояния здоровья пациентов (уменьшением одышки, нарастанием темпа диуреза), так и выраженной положительной динамикой со стороны лабораторных показателей (табл. 2). Позитивный эффект ПО сохранялся в течение 2 сут динамического наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. При проведении стандартной терапии у 48% пациентов с критической ишемией нижних конечностей после ампутации формируется клинически значимый синдром ишемии-реперфузии, проявляющийся нарастанием интоксикации и формированием острого повреждения почек.

2. Прогрессирование синдрома ишемии-реперфузии и неэффективность стандартной терапии приводят к необходимости расширения объема интенсивной терапии.

3. Плазмообмен позволяет элиминировать продукты распада тканей и биологически активные вещества, образующиеся при синдроме ишемии-реперфузии, эффективно купировать явления органной дисфункции.

4. Плазмообмен служит эффективным методом экстракорпоральной детоксикации, нашедшим применение у рассматриваемой категории больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зудин А.М., Засорина М.А., Орлова М.А. Эпидемиологические аспекты хронической критической ишемии нижних конечностей. *Хирургия*. 2014; (10): 91–95. [Zudin A.M., Zasorina M.A., Orlova M.A. Epidemiology of chronic critical limb ischemia. *Khirurgiya*. 2014; (10): 91–95. (In Russ.)]
2. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2007; 33 (Suppl.): 1–75. DOI: 10.1016/j.jvvs.2006.09.024.
3. Ouriel K. Comparison of surgical and thrombolytic treatment of peripheral arterial disease. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2002; 3 (Suppl. 2): 7–16. PMID: 12556739.
4. Бокерия Л.А. *Клинические рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ).*

Часть 1. Периферические артерии. Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2010; 176 с. [Bokeriya L.A. *Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu patsientov s sosedistoy arterial'noy patologiyey (Rossiyskiy soglasitel'nyy dokument)*. Chast' 1. Perifericheskie arterii. (Clinical recommendations on patient management of vascular arterial pathology (Russian consensus paper). Part 1. Peripheral arteries.) Moscow: Pub. NTSSSKh A.N. Bakuleva RAMS. 2010; 176 p. (In Russ.)]

5. Рябов Г.А., Ладыгин С.С., Азизов Ю.М., Пасечник И.Н. Оценка гипоксии по метаболизму пуриновых соединений. *Вестн. АМН СССР*. 1991; (7): 3–7. [Ryabov G.A., Ladygin S.S., Azizov Yu.M., Pasechnik I.N. Assessment of hypoxia by metabolism of purine compounds. *Vestnik AMN SSSR*. 1991; (7): 3–7. (In Russ.)]

6. Пасечник И.Н., Скобелев Е.И., Крылов В.В. и др. Абдоминальный сепсис и окислительный стресс. *Хирургия*. 2015; (12): 18–23. [Pasechnik I.N., Skobelev E.I., Krylov V.V. et al. Abdominal sepsis and oxidative stress. *Khirurgiya*. 2015; (12): 18–23. (In Russ.)] DOI: 10.17116/hirurgia20151218-23.

7. Gladwin M.T., Kato G.J., Weiner D. et al. Nitric oxide for inhalation in the acute treatment of sickle cell pain crisis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305 (9): 893–902. DOI: 0.1001/jama.2011.235.

8. Koksai G.M. Oxidative stress and its complications in human health. *Adv. Biosci. Biotechnol.* 2012; 3 (8): 1113–1115. DOI: 10.4236/abb.2012.38136.

9. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. М.: МИА. 2015; 488 с. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Romyantsev A.Sh., Kayukov I.G. *Ostroie povrezhdenie pochek*. (Acute kidney injury.) Moscow: MIA. 2015; 488 p. (In Russ.)]

10. Baines C.P. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2011; 16 (3–4): 239–243. DOI: 10.1177/1074248411407769.

11. Кутепов Д.Е., Жигалова М.С., Пасечник И.Н. Патогенез синдрома ишемии-реперфузии. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (4): 640–644. [Kutepov D.E., Zhigalova M.S., Pasechnik I.N. Pathogenesis of ischemia/reperfusion syndrome. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 99 (4): 640–644. (In Russ.)] DOI: 10.17816/KMJ2018-640.

12. Sauret J.M., Marinides G., Wang G.K. Rhabdomyolysis. *Am. Family Physician*. 2002; 65 (5): 907–912. PMID: 11898964.

13. Dick F., Li J., Giraud M.N. et al. Basic control of reperfusion effectively protects against reperfusion injury in a realistic rodent model of acute limb ischemia. *Circulation*. 2008; 118 (19): 1920–1928. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.787754.

14. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 85–108. [Khoroshilov S.Ye., Nikulin A.V. Detoxication in critical conditions: an insight into the scientific problem in the XXI century (review). *Obshchaya reanimatologiya*. 2017; 13 (5): 85–108. (In Russ.)] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108.