

# ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ, ОСЛОЖНЕННЫМ ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

М.С. Жигалова<sup>1,2\*</sup>, Д.Е. Кутепов<sup>1,3</sup>, И.Н. Пасечник<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

<sup>2</sup>ГБЗУ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва,

<sup>3</sup>ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва

## A CHOICE OF OPTIMAL TREATMENT SCHEME IN PATIENTS WITH ISCHEMIA-REPERFUSION SYNDROME COMPLICATED WITH ACUTE KIDNEY DAMAGE

M.S. Zhigalova<sup>1,2\*</sup>, D.E. Kutepov<sup>1,3</sup>, I.N. Pasechnik<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

<sup>2</sup>N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine Moscow, Russia,

<sup>3</sup>Clinical hospital №1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: mari-zhi91@mail.ru

### Аннотация

**Цель исследования:** повысить эффективность лечения больных с синдромом ишемии-реперфузии, осложненным острым повреждением почек, путем выбора оптимальной комбинации экстракорпоральных методов лечения.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 78 больных (59 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 47 лет до 81 года (средний возраст 66.2±5.1 года) с синдромом ишемии-реперфузии, возникшим после ампутации нижней конечности по поводу критической ишемии нижней конечности. Все больные были разделены на две группы: в 1-й группе (n=40, ретроспективная) проводили медикаментозную терапию, во 2-й (n=38, проспективная) — медикаментозную терапию в сочетании с комбинацией гемодиализа on-line и плазмообмена. Показаниями для начала экстракорпоральных методов лечения явились: гиперазотемия с приростом уровня креатинина >30 мкмоль/л/сут, уровня мочевины >5 ммоль/л/сут, снижение темпа диуреза <0,5 мл/кг/ч, превышение в 5 раз нормальных значений КФК и в 3 раза уровня миоглобина.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что у больных 1-й группы на фоне медикаментозной терапии улучшение лабораторных показателей достигается к 7-м суткам пребывания в ОРИТ. У больных 2-й группы к 5-м суткам пребывания в ОРИТ зафиксировано достоверное снижение мочевины в 1.7 раза, креатинина в 3.2 раза, креатинфосфокиназы в 3.6 раза.

**Заключение.** Своевременное применение комбинации гемодиализа on-line и плазмообмена больным 2-й группы с синдромом ишемии-реперфузии позволило быстро купировать явления острого повреждения почек, уменьшить время пребывания в ОРИТ в 1.8 раза по сравнению с 1-й группой и избежать развития летальных осложнений.

**Ключевые слова:** критическая ишемия нижней конечности, синдром ишемии-реперфузии, гемодиализ on-line, плазмообмен.

### Abstract

**Purpose:** To increase the effectiveness of treatment of patients with ischemia-reperfusion syndrome complicated by acute kidney damage by choosing an optimal combination of extracorporeal curative techniques.

**Materials and methods.** 78 patients (59 men and 19 women), aged 47 - 81 (mean age 66.2±5.1), with ischemia-reperfusion syndrome which was developed after amputation of a lower limb for its critical ischemia, were taken into the study. All patients were divided into two groups: patients from Group 1 (n = 40, retrospective) had medicamentous therapy; patients from Group 2 (n = 38, prospective) had medicamentous therapy combined with hemodiafiltration on-line and plasma exchange. Indications for extracorporeal treatment were: hyperazotemia with an increase in creatinine level > 30 μmol/l/day, urea level > 5 mmol/l/day, decrease in diuresis rate <0.5 ml/kg/hour, 5 times excess of normal CPK values and 3 times excess of myoglobin level.

**Results and discussion.** Patients from Group 1 had better laboratory findings by Day 7 in ICU. Patients from Group 2, by Day 5 in ICU, had a significant decrease of urea by 1.7 times, creatinine by 3.2 times, creatine phosphokinase by 3.6 times.

**Conclusion.** The timely performed combination of hemodiafiltration on-line and plasma exchange in patients of Group 2 with ischemia-reperfusion syndrome quickly stopped the process of acute kidney damage and reduced the length of stay in ICU by 1.8 times, as compared to Group 1, as well as prevented lethal complications.

**Key words:** critical ischemia of lower limbs, ischemia-reperfusion syndrome, hemodiafiltration on-line, plasma exchange.

Ссылка для цитирования: Жигалова М.С., Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н. Выбор оптимальной схемы лечения больных с синдромом ишемии-реперфузии, осложненным острым повреждением почек. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2020; 1: 58-63.

Синдром ишемии-реперфузии (СИР) представляет собой многофакторный процесс, развивающийся на фоне восстановления магистрального кровотока в органе или сегменте конечности, длительное время подвергавшемся ишемии или после травматической ампутации.

В настоящее время СИР встречается достаточно часто, и это связано с увеличением числа реконструктивных операций на артериях нижних конечностей по поводу критической ишемии нижней конечности (КИНК). Термин «критическая ишемия нижних конечностей» (critical limb ischemia) был впервые предложен P.R. Bell для обозначения состояния больных с клиническими признаками крайней степени нарушения кровоснабжения конечности и высокой вероятностью ее ампутации [1].

Согласно данным литературы, частота КИНК колеблется от 500 до 1000 случаев на 1 млн населения [2,3]. Прогноз, представленный Всемирной организацией здравоохранения, рисует неутешительную картину, так как в ближайшие годы ожидается рост больных с КИНК на 5-7 % [4].

Главным фактором, приводящим к развитию КИНК, является атеросклеротическое поражение артерий нижней конечности. К другим факторам риска КИНК относятся сахарный диабет, васкулиты, заболевания соединительной ткани, эмболии или тромбозы [5,6].

В настоящее время реконструктивные эндоваскулярные операции на артериях нижних конечностей являются основным методом лечения КИНК. Однако необходимо учитывать, что после реконструктивных эндоваскулярных операций не всегда наблюдается позитивный исход. В результате рестенозов, анатомических особенностей пораженных артерий, тяжелой сопутствующей патологии частота ампутаций нижних конечностей может составлять 10-20 %. Летальность у больных после ампутации нижней конечности в течение первых 30 сут достигает 25-39 %. Основными причинами летальности являются СИР и полиорганная недостаточность [7,8].

В основе патогенеза СИР лежит повреждение ферментных систем биологического окисления в условиях длительной ишемии, в результате чего нарушается транспорт кислорода и субстратов, необходимых для образования энергии. Запускается компенсаторный путь производства энергии — анаэробный гликолиз. Истощение запасов АТФ и

увеличение концентрации молочной кислоты вызывают деполяризацию мембран, одновременно в результате дисфункции ионных насосов происходит нарушение транспорта веществ через мембрану. Выход калия из клетки обуславливает увеличение объема внеклеточной жидкости и развитие ишемического отека, а кальций и натрий, напротив, поступают в нее, приводя к увеличению внутриклеточного объема и повреждению внутриклеточных структур, в первую очередь митохондрий. За восстановлением кровотока происходит увеличение образования активных форм кислорода, основной путь которого связан с окислением гипоксантина - продукта распада АТФ [9].

В нормальных физиологических условиях метаболизм гипоксантина осуществляется под действием фермента ксантиндегидрогеназы, но последний в условиях ишемии трансформируется в ксантиноксидазу, следовательно, метаболизм в данном случае протекает по иному пути, где, помимо гипоксантина, субстратом является молекулярный кислород, а одним из продуктов реакции — супероксидный радикал, обладающий выраженным цитотоксическим действием. При последующем восстановлении кровотока происходит значительное увеличение продукции супероксидного радикала в условиях усиленной оксигенации. Активные формы кислорода, взаимодействуя с белками и углеводами, вызывают нарушение процессов метилирования, окислительного дезаминирования и приводят к образованию таких токсичных веществ, как перекиси, гидроперекиси, кетоны, альдегиды.

Вступая во взаимодействие с клеточными мембранами, свободнорадикальные формы кислорода вызывают перекисное окисление липидов, изменение структуры белков с увеличением проницаемости. Высвобождение значительного количества свободных радикалов приводит к повреждению эндотелия и нарушению микроциркуляции. Данные изменения связаны с недостаточным восстановлением функции микроциркуляторной системы, которая не способна справиться с резким увеличением притока артериальной крови [9].

Системное влияние активных метаболитов перекисного окисления липидов определяется способностью последних выходить из мембран в связи с их более выраженной гидрофильностью по сравнению с исходными липидами. Это делает продукты перекисного окисления липидов од-

ним из главных факторов развития генерализованных гемодинамических расстройств. В условиях реперфузии продукты перекисного окисления липидов дают вазоконстрикторный эффект, вызывая системную гипотензию в результате отрицательного инотропного и кардиодепрессивного влияния [10].

После развития СИР эндогенные лиганды активируют систему комплемента. В результате формирования терминальных компонентов комплементарной цепи C3a, C5a и мембран-атакующего комплекса C5b-9, каждая из которых играют важную роль в усилении воспалительного ответа, хемотаксиса, активация нейтрофилов индуцирует непосредственный лизис клеток и тубулоинтерстициальное повреждение [11].

Наряду с вышеописанными расстройствами в условиях длительной ишемии происходит массивное разрушение мышечной ткани, что ведет к повышению креатинфосфокиназы (КФК) и высвобождению миоглобина, который выпадает в осадок в виде кислого гематина, приводя к закупорке восходящей части петель нефронов. Кроме того, являясь эндогенным токсином, миоглобин наряду с микроциркуляторными нарушениями играет значительную роль в развитии острого канальцевого некроза, что приводит в свою очередь к развитию острого повреждения почек (ОПП) [12, 13].

При реперфузии возврат кислорода в ткани стимулирует клетки тканей к выработке сверхокисленных анионов, гидроксильных радикалов, перекиси водорода с дальнейшим повреждением тканей. Феномен эндотелиальной адгезии с клеточной миграцией через эндотелий и местным «оксидативным взрывом» активированных нейтрофилов приводит к массивному интерстициальному отеку. Ишемически-реперфузионное повреждение наиболее тяжело отражается на системе циркуляции почек и легких, приводя к развитию полиорганной недостаточности (ПОН), одним из компонентов которой является ОПП.

Основной задачей терапии больных СИР является восполнение объема циркулирующей крови, нормализация микроциркуляции, коррекция водно-электролитных и кислотно-основных нарушений, уменьшение уровня интоксикации за счет дилуции токсинов и стимуляции диуреза.

В настоящее время экстракорпоральные методы лечения (ЭМЛ) играют важную роль при купировании клинических проявлений СИР. В основе действия ЭМЛ на организм больного лежит снижение уровня интоксикации, коррекция уремических нарушений, контроль водно-электролитного и кислотно-основного обмена [2, 14].

Цель исследования — повысить эффективность лечения больных с синдромом ишемии-реперфузии, осложненным острым повреждением почек, путем выбора оптимальной комбинации экстракорпоральных методов лечения.

### Материалы и методы

В исследование было включено 78 больных (59 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 47 лет до 81 года (средний возраст  $66.2 \pm 5.1$  года) с СИР, возникшим после ампутации нижних конечностей по поводу КИМК. Тяжесть состояния больных на момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по шкале APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) составляла  $16.4 \pm 0.9$  балла.

После операции больные были переведены в ОРИТ, где начата медикаментозная терапия (МТ). МТ включала инфузионную терапию, направленную на достижение нормоволемии, коррекцию водно-электролитных нарушений и кислотно-основного состояния, антикоагулянты, антибиототики. По показаниям проводилась гемотрансфузия. МТ проводилась под контролем центрального венозного давления, частоты сердечных сокращений, артериального давления, количества выделенной мочи.

В результате динамического наблюдения в ОРИТ в течение 1-х суток на фоне проведения МТ у больных развились клинико-лабораторные признаки ОПП (3-я стадия по AKIN).

Все больные были разделены на две группы: в 1-й группе ( $n=40$ ), контрольной (средний возраст  $65.3 \pm 5.5$  года), проводили МТ, во 2-й группе ( $n=38$ ) (средний возраст  $66.9 \pm 5.1$  года) — МТ в сочетании с комбинацией гемодиализации on-line (ГДФ on-line) и плазмообмена (ПО).

Исследование носило ретроспективно-проспективный характер. Результаты лечения контрольной группы были взяты из ретроспективного анализа историй болезни. Основная группа — проспективное исследование.

Показаниями для начала ЭМЛ явились: гиперазотемия с приростом уровня креатинина  $>30$  мкмоль/л/сут, уровня мочевины  $>5$  ммоль/л/сут, снижение темпа диуреза  $<0.5$  мл/кг/ч, превышение в 5 раз нормальных значений КФК и в 3 раза уровня миоглобина.

В лечении больных использовались следующие методики ЭМЛ: ГДФ on-line и ПО.

ГДФ on-line проводилась на аппарате «Искусственная почка» Dialog+ (B. Braun, Германия), диализатор Elisio-17 (Nipro, Бельгия). Параметры ГДФ on-line: скорость кровотока 250–300 мл/мин, скорость субституата 2500–2800 мл/мин, скорость ди-

ализирующего раствора 300-320 мл/мин, ультра-фильтрация 500-2500 мл (в зависимости от степени гипергидратации). Длительность от 3 до 4 ч. Интервал между сеансами 36-48 ч. Гепаринизация 4-5 тыс. ед.

ПО проводился на аппарате Multifiltrat (Фрезениус, Германия) с использованием плазмафильтра MPS 0.5 P2 dry (Фрезениус, Германия). Объем удаляемой плазмы составил  $1800 \pm 205$  мл. Замещение удаляемого объема плазмы проводилось свежемороженой плазмой и раствором коллоида в соотношении 2:1. Средняя продолжительность сеанса ПО составила  $2.5 \pm 0.5$  ч. Антикоагуляцию осуществляли постоянной инфузией гепарина в экстракорпоральный контур в дозе 5 ед/кг/ч.

В качестве сосудистого доступа использовали 2-просветный диализный катетер, установленный во внутреннюю яремную или подключичную вену.

Для динамического наблюдения за параметрами гомеостаза был использован комплекс клинико-лабораторных показателей с определением уровней КФК, миоглобина, креатинина, мочевины сыворотки крови, лактата.

Определение всех биохимических показателей осуществляли на автоматическом анализаторе OLYMPUSAU 2700 (Япония). Проводилось измерение суточного темпа диуреза.

Обследование проводили при поступлении больного в ОРИТ (исходно), на 1, 5 и 7-е сутки наблюдения.

Обработку данных проводили с помощью стандартных статистических программ Microsoft Excel. Величины средних значений признаков указаны в границах  $M \pm d$ . Степень изменения признака считали достоверной при величине возможной ошибки ( $p$ ) меньше 0.05 в сравнении с исходными данными.

### Результаты и обсуждение

При поступлении в ОРИТ у больных 1-й группы в анализах крови зафиксированы следующие

данные: креатинин  $174.7 \pm 12.6$  мкмоль/л, мочевина  $10.6 \pm 1.81$  ммоль/л, лактат  $1.8 \pm 0.02$  ммоль/л. Диурез составил  $322.0 \pm 24.6$  мл/сут. В течение 1-х суток пребывания в ОРИТ, несмотря на МТ, отмечено дальнейшее повышение азотемии, лактата, снижение суточного диуреза (табл. 1). Тенденция к восстановлению диуреза и нормализации лабораторных показателей наблюдалась только к 7-м суткам динамического наблюдения: уровень мочевины составил  $10.1 \pm 1.4$  ммоль/л ( $p > 0.05$  по сравнению с исходным), креатинина —  $190.7 \pm 12.6$  мкмоль/л ( $p > 0.05$ ), лактата —  $1.4 \pm 0.08$  ммоль/л ( $p > 0.05$ ). Отмечено увеличение суточного диуреза до  $903.7 \pm 15.4$  мл ( $p < 0.05$ ). В табл. 1 представлены лабораторные показатели СИР, которые включают КФК и миоглобин. Исходно данные показатели существенно превышали нормальные значения, что указывало на тяжелое течение данного синдрома. На 7-е сутки динамического наблюдения отмечалось достоверное снижение КФК до  $1892.5 \pm 30.4$  ед/л и миоглобина до  $88.4 \pm 10.7$  нг/мл (см. табл. 1). Однако представленные показатели все еще превышали нормальные значения.

Сроки пребывания больных 1-й группы в ОРИТ составили  $13.4 \pm 3.65$  сут. Летальность больных, которым проводилась МТ, составила 12.5 %. Основной причиной летальности было прогрессирование ПОН.

Динамика лабораторных показателей у больных 2-й группы представлена в табл. 2. На 1-е сутки наблюдения отмечено дальнейшее повышение уровня мочевины до  $14.5 \pm 4.1$  ммоль/л, креатинина до  $324.6 \pm 22.9$  мкмоль/л, снижение диуреза до  $218.4 \pm 20.6$  мл/сут. Уровень лактата составил  $1.9 \pm 0.07$  ммоль/л. Проведение ГДФ on-line привело к достоверному снижению мочевины, креатинина и лактата. На 5-е и 7-е сутки динамического наблюдения данные показатели были достоверно ниже исходных значений. У больных 2-й группы при поступлении в ОРИТ

Таблица 1

Изменение лабораторных показателей у больных первой группы с синдромом ишемии-реперфузии

Показатели	Исходно	Этапы исследования, сутки		
		1-е	5-е	7-е
КФК, ед/л	$2966.1 \pm 122.4$	$4236.5 \pm 84.7^*$	$4002.7 \pm 22.8^*$	$1892.5 \pm 30.4^*$
Миоглобин, нг/мл	$154.3 \pm 9.71$	$162.2 \pm 12.8$	$146.8 \pm 11.3$	$88.4 \pm 10.7^*$
Лактат, ммоль/л	$1.8 \pm 0.02$	$2.1 \pm 0.04$	$2.1 \pm 0.12$	$1.4 \pm 0.08$
Мочевина, ммоль/л	$10.6 \pm 1.81$	$12.7 \pm 1.4$	$10.8 \pm 1.2$	$10.1 \pm 1.4$
Креатинин, мкмоль/л	$174.7 \pm 12.6$	$298.6 \pm 10.2^*$	$362.5 \pm 13.4^*$	$190.7 \pm 12.6$
Диурез, мл/сут	$322.0 \pm 24.6$	$348.2 \pm 16.7$	$554.5 \pm 22.8^*$	$903.7 \pm 15.4^*$

Примечание: КФК — креатинфосфокиназа,  
\* —  $p < 0,05$  в сравнении с исходными показателями

Изменение лабораторных показателей у больных 2-й группы с синдромом ишемии-реперфузии

Показатели	Исходно	Этапы исследования, сутки		
		1-е	5-е	7-е
КФК, ед/л	3221.3±162.2	1334.2±115.8*	888.7±32.7*	572.7±28.5*
Миоглобин, нг/мл	215.7±22.3	90.6±18.5*	30.4±8.7*	24.6±3.65*
Лактат, ммоль/л	2.1±0.02	1.8±0.04*	1.0±0.02*	0.8±0.05*
Мочевина, ммоль/л	12.6±2.1	14.5±4.1	8.4±1.5*	5.8±1.12*
Креатинин, мкмоль/л	231.6±28.7	324.6±22.9*	101.5±6.7*	78.4±5.3*
Диурез, мл/сут	308.4±32.2	218.4±20.6	2010.2±17.2*	2520.7±14.1*

Примечание: КФК — креатинфосфокиназа,

\* —  $p < 0.05$  по сравнению с исходными показателями.

регистрировались высокие значения КФК — до 3221.3±162.2 ед/л, миоглобина — до 215.7±22.3 нг/мл (см. табл. 2). Учитывая значимое повышение лабораторных показателей СИР, нами были выполнены сеансы ПО. Это способствовало достоверному снижению данных лабораторных показателей к 5-м суткам динамического наблюдения. На 7-е сутки регистрировалось снижение КФК до 572.7±28.5 ед/л ( $p < 0.05$ ), миоглобина до 24.6±3.65 нг/мл ( $p < 0.05$ ).

В дальнейшем все больные 2-й группы были переведены из ОРИТ. Продолжительность госпитализации в ОРИТ составила 7.4±1.2 сут.

Исходя из патогенеза синдрома СИР, тяжелые осложнения развиваются в результате массивного поступления в системный кровоток продуктов анаэробного метаболизма, свободного миоглобина, биологически активных веществ и медиаторов воспаления из участков ранее ишемизированной нижней конечности. Часть токсинов не элиминируется почками, что приводит к развитию ОПП, что ухудшает прогноз течения заболевания. В первую очередь это относится к миоглобину, который в кислой среде выпадает в осадок в виде гематина, что влечет за собой закупорку восходящей части петель нефронов [6].

Нами была изучена эффективность комбинации ГДФ on-line и ПО у больных с СИР. Причиной выбора данной комбинации ЭМЛ, на наш взгляд, явилось эффективное дополнение одного метода другим. Эффективность ГДФ on-line связана со способностью элиминировать мочевину, креатинин и устранять гипергидратацию. ПО позволяет удалять высокомолекулярные соединения и продукты распада тканей, такие как миоглобин [15, 16].

В результате терапии с применением комбинации ГДФ on-line и ПО у больных 2-й группы было достигнуто достоверное снижение уровней моче-

вины и креатинина, лактата, миоглобина, КФК в сыворотке крови и увеличение суточного диуреза на 5-е сутки наблюдения в ОРИТ, в то время как у больных 1-й группы тенденция к нормализации исследуемых параметров наблюдалась только к 7-м суткам наблюдения в ОРИТ.

Включение ГДФ on-line и ПО в медикаментозную терапию больных с СИР сократило время пребывания в ОРИТ в 1.8 раза у больных 2-й группы по сравнению с контрольной группой.

### Заключение

Одной из актуальных проблем современной медицины является выбор и оптимизация лечения больных с КИНК. Основным методом лечения КИНК является хирургический, направленный на восстановление кровотока в пораженной конечности. Однако у части больных после оперативного вмешательства в связи с длительностью КИНК и хирургической операции развивается СИР. У этих пациентов после восстановления кровотока в ишемизированной конечности на фоне прогрессирования синдрома СИР нередко отмечается развитие ОПП. Стандартная МТ в данной ситуации является неэффективной и требует назначения ЭМЛ.

В результате своевременного проведения комбинации ГДФ on-line и ПО у больных с СИР, осложненным развитием ОПП, отмечено быстрое снижение креатинина, мочевины, лактата, миоглобина, КФК и восстановление темпа суточного диуреза.

Таким образом, выбранное нами сочетание двух методов экстракорпоральной детоксикации (ГДФ on-line и ПО) является эффективным у больных с СИР, так как позволяет сократить сроки пребывания в ОРИТ и предотвратить развитие летальных осложнений, таких как ОПП и ПОН.

## Литература

1. Bell P.F., Charlesworth D., DePalma R.G. The definition of critical ischemia of a limb. *Brit. J. Surg.* 1982; 69: 2. doi: 10.1007/s00547-005-2030-1.
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 Surg.* 2007; 45(Suppl): 5-67. doi: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.
3. Гавриленко А.В., Котов А.Э., Ульянов Н.Д. Прогнозирование результатов хирургического лечения больных с критической ишемией нижних конечностей методами оценки регионарного кровотока. *Хирургия.* 2013; 5: 68-72 [Gavrilenko A.V., Kotov A.E., Ulyanov N.D. Prediction of the results of surgical treatment of patients with critical ischemia of the lower extremities by methods of assessing regional blood flow. *Surgery.* 2013; 5: 68-72. In Russian]. doi: 10.17816/KMJ2018-640.
4. Сударев, А.М. Лечение хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2013; 3: 26-32 [Sudarev A.M. Treatment of chronic obliterating diseases of lower limb arteries. *Angiology and Vascular Surgery.* 2013; 3: 26-32. In Russian].
5. Бокерия Л.А. Методы диагностики. Клинические рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией. Российский согласительный документ. Периферические артерии. М.: НИЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2010; 1: с. 176 [Bockeria L.A. Diagnostic methods. In: Clinical guidelines for the management of patients with vascular arterial pathology. Russian agreement paper. *Peripheral arteries.* Moscow: Bakulev National Medical Research Center For Cardiovascular Surgery RAMS. 2010; 1: p. 176. In Russian].
6. Кутепов Д.Е., Жигалова М.С., Пасечник И.Н. Патогенез синдрома ишемии-реперфузии. *Казанский медицинский журнал.* 2018; 99(4): 640-644 [Kutepov D.E., Zhigalova M.S., Pasechnik I.N. Pathogenesis of ischemia-reperfusion syndrome. *Kazan Medical Journal.* 2018; 99(4): 640-644. In Russian]. doi: 10.17816/KMJ2018-640.
7. Барбараш Л.С. Золоев Г.К., Чеченин Г.И., Васильченко Е.М., Коваль О.А., Литвиновский С.В. и др. Динамика показателей числа больших ампутаций и летальности при заболеваниях артерий конечностей в период 1993-2007 годы. Результаты популяционного исследования. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2010; 16(3): 20-25 [Barbarash L.S., Zoloev G.K., Chechenin G.I., Vasilchenko E.M., Koval O.A., Litvinovsky S.V. et al. Dynamics of indicators of the number of large amputations and mortality in diseases of the arteries of the extremities in the period from 1993-2007. The results of a population study. *Angiology and Vascular Surgery.* 2010; 16(3): 20-25. In Russian].
8. Вачев А.Н., Черновалов Д.А., Михайлов М.С. О сроках выполнения малых ампутаций при хронической критической ишемии нижних конечностей после успешной сосудистой реконструкции. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2012; 2: 131-136 [Vachev A.N., Chernovalov D.A., Mikhailov M.S. On the timing of small amputations in chronic critical lower limb ischemia after successful vascular reconstruction. *Angiology and Vascular Surgery.* 2012; 2: 131-136. In Russian].
9. Пасечник И. Н. Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных. *Вестник интенсивной терапии.* 2004; 3: 27-31 [Pasechnik I.N. Oxidative stress and critical conditions in surgical patients. *Herald intensive care.* 2004; 3: 27-31. In Russian].
10. Bonventre J.V., Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J. Clin. Invest.* 2011; 121(11): 4210-4221. doi: 10.1172/JCI45161.
11. Danobeitia J.S., Djamali A, Fernandez L.A. The role of complement in the pathogenesis of renal ischemia-reperfusion injury and fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2014; 7: 16. doi: 10.1186/1755-1536-7-16.
12. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Острое повреждение почек. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. с. 488. [Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.Sh., Kayukov I.G. Acute damage to the kidneys. Moscow: LLC Publishing house «Medical Information Agency», 2015. p. 488. In Russian].
13. 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: 10.3892/mmr.2016.5208.
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.E., Nikulin A.V. Critical Detoxification: An Understanding of a Scientific Problem in the 21st Century (Review). *General resuscitation.* 2017; 13(5): 85-108. In Russian]. doi: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108.
15. Maduell F., Moreso F., Pons M., Ramos R., Mora-Macià J., Carreras J., Soler J. et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24: 487-497. doi: 10.1681/ASN.2012080875.
16. Ronco C. Hemodiafiltration: Technical and Clinical issues. *Blood Purif.* 2015; 40(suppl. 1): 2-11. doi: 10.1159/000437403.