© ВЫХРИСТЕНКО К.С., СМИРНОВА О.В., 2015

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ГЕМОКАРБОПЕРФУЗИИ ПРИ ИСКУССТВЕННОМ КРОВООБРАЩЕНИИ

ВЫХРИСТЕНКО К.С., СМИРНОВА О.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.
Целью работы явилась оценка клинико-лабораторной эффективности и безопасности интраоперационной гемокарбоперфузии при искусственном кровообращении у кардиохирургических пациентов.
Материал и методы. Обследовано 32 пациента с заболеваниями сердца, которым проводилось кардиохирургическое вмешательство с использованием искусственного кровообращения, поровну разделенных на две группы. В одной из групп дополнительно к контуру аппарата искусственного кровообращения подключалась сорбционная колонка и проводился сеанс гемокарбоперфузии. Для оценки системного воспалительного ответа на операционную травму использовали шкалу MODS (Multiple Organ Dysfunction Score), отражающую выраженность полиорганной дисфункции и тяжесть состояния пациента, учитывали объем послеоперационной кровопотери, факты накопления выпота в плевральных полостях, нарушения ритма и проводимости сердца, возникновение послеоперационных инфекционных осложнений.
Результаты. Выявлены достоверные различия по шкале MODS между группами, которые позволяют прогнозировать меньшую летальность у когорты пациентов, оперированных с использованием интраоперационной гемокарбоперфузии. Выявлена меньшая частота развития посткардиотомного синдрома в группе с использованием гемокарбоперфузии. Побочных реакций на проведение гемокрбоперфузии у обследованных пациентов не наблюдалось.
Заключение. Применение гемокарбоперфузии в интраоперационном периоде при искусственном кровообращении уменьшает выраженность синдрома системного воспалительного ответа и число осложнений у кардиохирургических пациентов.
Ключевые слова: эффективность, безопасность, гемокарбоперфузия, искусственное кровообращение.

Abstract.
Objectives. To evaluate clinical and laboratory efficacy as well as safety of intraoperative hemocarboperfusion during extracorporeal circulation (cardiopulmonary bypass) in cardiosurgical patients.
Material and methods. The study involved 32 patients with heart diseases who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, equally divided into two groups, one group was treated with the application of hemocarboperfusion. To assess the systemic inflammatory response to surgical trauma we used MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) scale, reflecting the severity of multiple organ dysfunction and the severity of the patient's condition, the amount of postoperative blood loss, the presence of the postcardiotomy syndrome, the occurrence of postoperative infectious complications were also taken into account.
Results. We found reliable differences according to MODS scale between the groups, which allow to predict a lower mortality rate in patients, operated with the use of hemocarboperfusion. A lower incidence of the postcardiotomy syndrome development was revealed in the group with hemocarboperfusion application. Adverse reactions to hemocarboperfusion in the examined patients were not observed.
Conclusions. The application of hemocarboperfusion in the intraoperative period during extracorporeal circulation reduces the severity of systemic inflammatory response syndrome and the number of complications in patients undergoing cardiac surgery.
Key words: efficacy, safety, hemocarboperfusion, extracorporeal circulation.

Многие хирургические вмешательства на сердце проводятся в условиях искусственного кровообращения (ИК). Одним из негативных аспектов использования ИК является инициация общей воспалительной реакции – синдрома системного воспалительного отве-

та (ССВО) [1, 2, 3]. Степень ССВО варьирует, но вне зависимости от этого ССВО является потенциально опасным для пациента [4]. В результате контакта крови с воздухом и чужеродными поверхностями контура аппарата искусственного кровообращения, механической травмы крови активируются гуморальные факторы и клетки системы иммунитета [5, 6]. Возникающее при искусственном кровообращении реперфузионное повреждение индуцирует развитие системного воспаления путем активации системы комплемента, цитокинов, молекул адгезии и тромбоцитов [7-11]. Как следствие, развивающийся генерализованный воспалительный ответ может стать причиной выраженной полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде [5, 12].

Для предотвращения или уменьшения выраженности ССВО при ИК используются различные методики (введение глюкокортикостероидов, антиферментных лекарственных средств, модернизация аппаратов ИК и др.), однако данная проблема остается полностью не решенной, требуются новые подходы к лечению. Методы экстракорпоральной терапии, к которым относятся гемо-, плазмо- и энтеросорбция, обладают большим потенциалом в коррекции нарушений, вызванных ИК. Метод гемокарбоперфузии (ГКП) основан на возможности активированных углей извлекать из крови конечные водорастворимые метаболиты (мочевина, креатинин, прямой билирубин, ксенобиотики и др.), способствовать элиминации продуктов промежуточного метаболизма и деградации белков, липо- и гликопротеинов, сорбции продуктов перекисного окисления липидов, связыванию циркулирующих в крови микробных и вирусных тел, а также их токсинов, удалению избытка биогенных аминов, ряда энзимов, циркулирующих иммунных комплексов. Применение гемокарбоперфузии способствует делигандизации поверхности белков и цитоплазматических мембран клеток от жирорастворимых (гидрофобных) и амфифильных ксенобиотиков, продуктов промежуточного обмена, нормализует транспортную функцию белков крови и повышает чувствительность к лекарственным средствам, улучшает функциональное состояние мембран эритроцитов и микроциркуляцию, приводит к деблокированию рецепторов лейкоцитов и нормализации секреции ряда цитокинов и иммуноглобулинов [13].

Использование ГКП для коррекции воспалительного ответа, индуцированного применением искусственного кровообращения, до настоящего времени недостаточно исследовано. Изучение влияния интраоперационной гемокарбоперфузии необходимо для оценки ее как способа предотвращения и коррекции осложнений, связанных с развитием ССВО в результате ИК.

Целью нашей работы была оценка клинико-лабораторной эффективности и безопасности интраоперационной ГКП при ИК у кардиохирургических пациентов.

Материал и методы

Дизайн исследования. Исследование проведено на базе кардиохирургического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница» с 2012 г. по 2015 г. по протоколу рандомизированного контролируемого проспективного исследования в параллельных группах пациентов. Исследование одобрено комитетом по этике УЗ «Витебская областная клиническая больница». Все пациенты были включены в исследование после получения информированного согласия.

Критерии включения: пациенты с заболеваниями сердца, требующими хирургического вмешательства с использованием искусственного кровообращение (ИК).

Критерии исключения: наличие инфекционного процесса, неустранимого источника интоксикации, послеоперационных хирургических осложнений; случаи, требующие повторного оперативного вмешательства, гемотрансфузий; наличие тяжелой сопутствующей патологии.

Согласно критериям включения и исключения отобрано и обследовано 32 кардиохирургических пациента, поступивших на плановое хирургическое лечение. Средний возраст пациентов составил 55,6 (52,0; 61,5) лет (Me, 25 и 75 процентили), из них: мужчин - 22, женщин - 10. Пациенты были рандомизированы методом лототрона на 2 группы: 1-ю группу составили 16 человек (11 мужчин, 5 женщин), которым в процессе ИК проводили ГКП, 2-ю группу - 16 пациентов (11 мужчин, 5 женщин), которым проводили ИК без ГКП.

Возраст пациентов первой группы составил 56,75 (52;61,5) лет, второй- 52,5 (52,5; 62,5) года. При исходном обследовании пациентов разных возрастных групп и пола, статистически значимых отличий по изучаемым показателям выявлено не было, что позволило объединить пациентов разного пола и возраста в контрольных и опытных группах для дальнейшего исследования.

Продолжительность ИК составила 138,5 (127; 144,5) минут в первой группе и 142,5 (106,5; 159,5) минут во второй без различий между группами (p>0,05). ИК проводили на аппарате Terumo Advanced Perfusion Sustem 1. Для аппарата ИК использовали контур Sorin Group с покрытием Ph.i.s.i.o (Phosphoryl choline inert surphase). Для первичного заполнения контура аппарата ИК применяли 10% альбумин 400 мл, 15% маннитол 300 мл, 4% раствор $NaHCO_3$ 100 мл, 6% гидроксиэтилкрахмал 400 мл, 500 мл раствора Рингера. Интраоперационно использовали метилпреднизолон в дозе 1000 мг.

Гемокарбоперфузию проводили через 30-50 минут после начала работы аппарата ИК посредством подключения в контур аппарата массообменного устройства для гемоперфузии «ГЕМОСБЕЛ» однократного применения (в дальнейшем - сорбент), через который в течение часа пропускали до 2-х объемов циркулирующей крови.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводили антибиотикотерапию, лечение сердечной патологии и посиндромную терапию согласно протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Лекарственные средства, действующие на иммунную систему, и другие экстракорпоральные методы лечения не использовались.

Для оценки системного воспалительного ответа на ИК использовали шкалу MODS (Multiple Organ Dysfunction Score), отражающую выраженность полиорганной дисфункции и предназначенную для объективной оценки тяжести состояния пациента [14, 15]. Минимальное значение показателя по шкале MODS – 0, максимальное – 24. Чем выше уровень общего показателя MODS, тем более выражена полиорганная дисфункция и стационарная летальность. Шкала MODS интегративно отражает функционирование систем, страдающих при критических состояниях:

– нервная система - оценивается по шкале Глазго,

– дыхательная система – для оценки применяется респираторный индекс, рассчитываемый как отношение парциального давления кислорода артериальной крови к содержанию кислорода во вдыхаемом воздухе (PaO_2/FiO_2),

– сердечно-сосудистая система – для оценки используется сердечный индекс рассчитанный по формуле - сердечный индекс = (частота сердечных сокращений в минуту)*(центральное венозное давление в мм.рт.ст)/(((систолическое АД в мм.рт.ст)+2*(диастолическое АД в мм.рт.ст))/3),

– некоторые показатели системы метаболизма (билирубин, креатинин, тромбоциты).

Количество креатина, билирубина и тромбоцитов определяли с использованием комерческих наборов АнализМедПром (РБ) и гематологического анализатора Micros 60 (Франция).

Учитывали объем послеоперационной кровопотери за первые сутки послеоперационного периода, наличие жидкости в плевральных полостях, возникновение послеоперационных инфекционных осложнений.

Учитывая что одним из вариантов проявления ССВО могут быть нарушения ритма и проводимости сердца, нами оценивалась частота их возникновения в течение семи дней послеоперационного периода.

Статистическая обработка данных произведена с помощью программы Statistica 6.0. Проверка гипотез о виде распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, а также к качественным признакам применяли непараметрические методы и использовались критерии Манна-Уитни, Вилкоксона. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей (Me (Q1; Q3)). Для анализа достоверности различий относительных величин использовали точный двусторонний критерий Фишера. Различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Общий показатель, характеризующий тяжесть состояния пациента и выраженность ССВО, рассчитанный по системе MODS, со-

Таблица 1 – Показатели гемодинамики пациентов после операций на сердце

Группы (метод лечения)	Показатели			
	сАД, мм.рт.ст	дАД, мм.рт.ст	ЦВД, мм.рт.ст	ЧСС, уд/мин
1-я группа (ИК+ГКП)	117,5 (105; 135)	70 (60; 80)	8,5 (8; 9,5)	73,5 (66,5; 82,5)
2-я группа (ИК)	100 (95; 115)	60 (60; 75)	11 (10; 12) *	90,5 (88,5; 96,5) *

Примечание: * – p<0,05 – достоверность различий между группами.

Таблица 2 – Респираторный и сердечный индекс у пациентов после операций на сердце

Группы (метод лечения)	Показатели	
	Респираторный индекс	Сердечный индекс
1-я группа (ИК+ГКП)	476,2 (436,7; 507,1)	7,5 (6,4; 8,2)
2-я группа (ИК)	362 (314,3; 400)*	12,75 (11,4; 14,4)*

Примечание: * – p<0,05 – достоверность различий между группами.

Таблица 3 – Динамика уровней креатинина, билирубина в сыворотке крови пациентов до и после оперативного лечения

Показатели, сроки исследования		1-я группа (ИК+ГКП)	2-я группа (ИК)
Креатинин, ммоль/л	Исходно (до операции)	0,082 (0,071; 0,101)	0,09 (0,086; 0,1)
	После операции	0,097 (0,074; 0,104)	0,123 (0,102; 0,13)*, **
Билирубин ммоль/л	Исходно (до операции)	14,2 (11,9; 16,1)	16,65 (15,1; 20,75)
	После операции	17,9 (14,5; 22,2)	28,95 (19,9; 42,4)*, **

Примечания: * – p<0,05 – достоверность различий до и после операции; ** – p<0,05 – достоверность различий между группами.

ставил в 1-й группе (ИП+ГКП) 1,5 (0,5; 2) балла, и был статистически значимо ниже, чем во 2-й группе (ИК) - 3,5 (3,0; 4,0) балла (p<0,05). В связи с выявленными нами различиями между группами можно прогнозировать меньшую летальность у пациентов 1-й группы.

Состояние пациентов обеих групп по шкале Глазго оценивалось в 15 баллов. Пациенты не нуждались в инотропной и вазопрессорной поддержке, были экстубированы и дышали атмосферным воздухом.

Как видно из таблицы 1, у пациентов первой группы частота сердечных сокращений и ЦВД были статистически значимо ниже по сравнению с пациентами второй группы (p<0,05).

У пациентов 1-й группы значение респираторного индекса (табл. 2) было статистически значимо выше по сравнению с пациентами второй группы (p<0,05), а значение сердечного индекса статистически значимо ниже (p<0,05).

Поскольку выявленные изменения сердечной деятельности, респираторного индекса можно расценить как позитивные, можно заключить, что ГКП оказала положительное влияние на функцию газообмена легких и состояние сердечно-сосудистой системы пациентов первой группы.

Динамика уровней креатинина и билирубина в сыворотке крови пациентов представлена в таблице 3.

В послеоперационном периоде по сравнению с предоперационном состоянием (табл. 3) во 2-й группе пациентов уровень креатинина был повышен - 0,123 (0,102; 0,13) Ммоль/л, при исходном - 0,09 (0,086; 0,1) Ммоль/л (p<0,05). В 1-й группе статистически значимого повышения уровня креатинина по сравнению с предоперационном периодом не наблюдали (0,082 (0,071; 0,101) Ммоль/л и 0,097 (0,074; 0,104) Ммоль/л соответственно), различия между 1-й и 2-й группами достоверны (p<0,05), что может свидетельствовать о положительном влиянии на метаболизм как мышечной ткани так и на функцию почек.

Содержание билирубина у пациентов первой группы (до операции 14,2 (11,9; 16,1) Ммоль/л и после операции 17,9 (14,5; 22,2)

Ммоль/л) статистически значимо не отличалось. У пациентов второй группы содержание билирубина было статистически значимо выше в послеоперационном периоде (до операции 16,65 (15,1; 20,75) Ммоль/л, после операции 28,95 (19,9; 42,4) Ммоль/л) ($p<0,05$) и выше по сравнению с пациентами первой группы после операции ($p<0,05$).

Таким образом, уменьшение уровня билирубина и креатинина свидетельствует о положительном влиянии ГКП на метаболизм у пациентов.

После использования ИК как с ГКП, так и без нее, отмечалось достоверное уменьшение количества тромбоцитов: с 200,5 (143,5; 265)*10^9/л исходно до 121 (88,5; 155)*10^9/л в 1-й группе (ИК+ГКП) и с 193,5 (150; 239,5)*10^9/л исходно до 132 (93; 163,5)*10^9/л во 2-й группе (ИК) ($p<0,05$). Несмотря на возможное дополнительное осаждение тромбоцитов на сорбенте, его использование в контуре ИК не привело к значимому уменьшению тромбоцитов крови по сравнению со второй группой ($p>0,05$), что свидетельствует об отсутствии негативного влияния ГКП на уровень тромбоцитов крови.

Мониторирование нарушений ритма и проводимости сердца в течение недели после операции выявило их наличие у 6,25% (1/16) пациентов 1-й группы и у 12,5% (2/16) 2-й группы, без статистически значимых различий между группами.

Наличие транссудата в плевральных полостях является частым осложнением после операций на сердце. Накопление жидкости в одной или двух плевральных полостях, потребовавшее в ряде случаев выполнения пункции плевральной полости, отмечалось у 31,25% (5/16) пациентов 2-й группы, тогда как в 1-й группе таких осложнений не было ($p=0,014$, двухсторонний точный критерий Фишера). На основании этого можно предположить положительное воздействие ГКП на механизмы развития посткардиотомного синдрома, приводящие к уменьшению частоты его развития.

Побочных реакций при проведении ГКП не наблюдали. Объем послеоперационной кровопотери за первые сутки послеоперационного периода составил: в 1-й группе (ИК+ГКП) - 800 (425; 1000) мл, во 2-й (ИК) - 900 (600; 1175) мл, без различий между группами ($p>0,05$). Инфекционных осложнений в обеих группах не наблюдалось.

Заключение

1. Основываясь на оценке состояния пациентов согласно шкале MODS, проведение сеанса гемокарбоперфузии во время искусственного кровообращения у данной группы кардиохирургических пациентов оказало положительный клинико-лабораторный эффект.

2. Проведение сеанса гемокарбоперфузии у обследованных кардиохирургических пациентов во время искусственного кровообращения не сопровождалось какими-либо возможными осложнениями.

Литература

1. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass / R. Ascione [et al.] // Ann. Thorac. Surg. - 2000 Apr. - Vol. 69, N 4. - P. 1198-1204.
2. Butler, J. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass // J. Butler, G. M. Rocker, S. Westaby // Ann. Thorac. Surg. - 1993 Feb. - Vol. 55, N 2. - P. 552-559.
3. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1–mechanisms of pathogenesis // O. J. Warren [et al.] // Cardiothoracic and vascular anesthesia. - 2009 Apr. - Vol. 23, N 2. - P. 223-231.
4. Effects of methylprednisolone and a biocompatible copolymer circuit on blood activation during cardiopulmonary bypass / F. D. Rubens [et al.] // Ann. Thorac. Surg. - 2005 Feb. - Vol. 79, N 2. - P. 655-665.
5. Cameron, D. Initiation of white cell activation during cardiopulmonary bypass: cytokines and receptors / D. Cameron // Cardiovascular Pharmacology. - 1996. - Vol. 27 (Suppl. 1). - P. S1-5.
6. Asimakopoulos, G. Mechanisms of the systemic inflammatory response / G. Asimakopoulos // Perfusion. - 1999 Jul. - Vol. 14, N 4. - P. 269-277.
7. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations / J. Cremer [et. al.] // Ann. Thorac. Surg. - 1996 Jun. - Vol. 61, N 6. - P. 1714-1720.
8. Laffey, J. G. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist / J. G. Laffey, J. F. Boylan, D. C. Cheng // Anesthesiology. - 2002 Jul. - Vol. 97, N 1. - P. 215-252.
9. Landis, C. Pharmacologic strategies for combating the inflammatory response / C. Landis // The Journal of extra-corporeal technology. - 2007 Dec. - Vol. 39, N 4. - P. 291-295.
10. Hall, R. Identification of inflammatory mediators and their modulation by strategies for

the management of the systemicinflammatory response during cardiac surgery / R. Hall // Cardiothorac Vasc Anesth. - 2013 Oct. - Vol. 27, N 5. - P. 983-1033.
11. Роль системы иммунитета в воспалении после искусственного кровообращения / К. С. Выхристенко [и др.] // Медицинские новости. - 2012. - № 6. - С. 25-28.
12. The influence of cardiopulmonary by-pass on respiratory function in patients who underwent coronary disease surgery / A. Krdzalic [et. al.] // Gaco. Med. Arch. - 2013. -Vol. 67, N 2. - P. 97-100.
13. Экстра- и интракорпоральные методы коррекции гомеостаза в клинической практике : методические рекомендации / В. В. Кирковский [и др.]. - Минск, 1999. - 31 с.
14. Объективная оценка тяжести состояния больных и прогноз в хирургии / Ю. М. Гаин [и др.]. - Минск : БелМАПО, 2005. - 299 с.
15. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome / J. C. Marshall [et al.] // Crit. Care. Med. - 1995 Oct. - Vol. 23, N 10. - P. 1638-1652.

Поступила 29.06.2015 г.
Принята в печать 07.08.2015 г.

Сведения об авторах:
Выхристенко К.С. – ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Смирнова О.В. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра госпитальной хирургии с курсами урологии и детской хирургии. E-mail: vykiserg@gmail.com – Выхристенко Кирилл Сергеевич.