

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТВОРА ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА 130/0,4 ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Ю.А. Морозов, М.А. Чарная, В.Г. Гладышева, А.В. Лаптий

ГУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН», Москва

Представлены данные исследования влияния раствора гидроксиэтилкрахмала 130/0,4 (ГЭК 130/0,4) на гомеостаз при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения (ИК). Выявлено, что препарат не вызывает выраженных нарушений кислотно-основного состояния, газового и электролитного составов крови даже при длительной гипотермической перфузии. Отсутствие достоверного отличия в функциональном состоянии тромбоцитов при различных длительности и температурном режиме ИК может свидетельствовать о протективном действии ГЭК 130/0,4 на тромбоцитарное звено гемостаза. Применение данного раствора не приводило к увеличению частоты развития нарушений оксигенирующей функции легких или почечной дисфункции в раннем послеоперационном периоде, а также к повышению объема послеоперационной кровопотери.

Применение метода искусственного кровообращения оказывает огромное влияние на водный обмен организма. Первым потенциальным нарушением, индуцированным ИК, выступает гемодилюция жидкостью, применяемой для заполнения аппарата ИК (АИК). Одним из последствий заполнения аппарата ИК только кристаллоидными растворами является уменьшение коллоидно-осмотического давления (КОД) плазмы, вызываемое снижением концентрации ее белков. Это способствует переходу жидкости из сосудистого русла в ткани и интерстициальное пространство, что может приводить к нарушениям функций различных органов [5]. Для увеличения КОД используются растворы альбумина или синтетических коллоидов. Несмотря на более чем пятидесятилетний опыт применения метода ИК, в клинике по-прежнему ведутся споры о том, какие виды растворов для заполнения первичного объема АИК предпочтительнее. Цель работы – изучение влияния гидроксиэтилкрахмала 130/0,4 на гомеостаз у больных при кардиохирургических операциях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 20 пациентов, оперированных на сердце в условиях ИК (мужчин – 14, женщин – 6 человек; средний возраст – $46,7 \pm 2,5$ года). Во время операции и для заполнения первичного объема АИК в качестве коллоидной составляющей использовали раствор ГЭК 130/0,4 (Волювен, «Фрезениус Каби», Германия) в средней дозе $12,2 \pm 2,3$ мл/кг массы тела.

Искусственное кровообращение проводили аппаратами фирмы «Jostra» (Швеция-Германия), используя оксигенаторы «Д-703» («Dideco», Италия). Объемная скорость перфузии составляла $2,5 \pm 0,1$ л/(мин · м²). Коррекцию дефицита буферных оснований проводили 7% раствором бикарбоната натрия, потери ионов калия восполняли 4% раствором калия хлорида. Искусственная гемофилия достигалась введением гепарина из расчета 3,0 мг/кг массы тела. Гепаринизацию во время ИК считали адекватной при значении времени активированного свертывания крови (ВАС) не ниже 480 с. Нейтрализацию гепарина проводили 1% раствором протамина сульфата («Галеника», Югославия) из расчета 1 мг препарата на 1 мг первоначально введенного гепарина.

Кислотно-основное состояние (КОС), газовый и электролитный состав крови, концентрации глюкозы и лактата исследовали на анализаторе «ABL-825» («Radiometer», Дания). Также рассчитывали индекс оксигенации (ИО) как отношение p_aO_2 к фракции O_2 в дыхательной смеси. Нарушением оксигенирующей функции легких считали $ИО < 2,0$.

Коллоидно-осмотическое давление плазмы, мм рт. ст., измеряли на аппарате «Osmomat-050» («Gonotec», Германия), концентрацию белка плазмы, г% – на приборе ИРФ-22 (Россия).

Ручными методами определяли ВАС и время свертывания крови по Ли-Уайту (ВСК). Систему гемокоагуляции оценивали на коагулометре «Solar CGL» (Беларусь) с использованием наборов фирм «Технология-Стандарт» (Россия) и НПО «Ренам» (Россия): определяли активиро-

ванное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с); тромбиновое время (ТВ, с); протромбиновое время (ПТВ, с) с выражением результатов этого теста в виде Международного Нормализованного Отношения (МНО); концентрацию фибриногена (ФГ, г/л). Количество тромбоцитов и их агрегационную способность изучали на агрегометре «Solar 2110» (Беларусь), используя в качестве индуктора 0,2 мМ раствор АДФ. Состояние системы естественных антикоагулянтов оценивали по активности антитромбина III (АТ III, %) по методике U. Abildgaard и протеину С (ПрС, отн. ед.); системы фибринолиза – по времени XIIa-калликреин-зависимого фибринолиза (XIIaКЗФ, с) по А.Г. Архипову и Г.Ф. Еремину, индексу резерва плазминогена (ИРП, %) и концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК, мг%). Также определяли активность плазменных факторов свертывания V, VIII, IX, XIII и фактора Виллебранда [2].

Определение концентрации креатинина (мг%) в крови проводили на приборе фирмы «Beckman» (США). Почечной дисфункцией считали снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ, мл/мин), рассчитанной по формуле Кокрофта, более чем на 30% от исходных значений [4]. Выраженность гемолиза (мг%) оценивали по методу Бинга в модификации Т.В. Дарвиза и Н.К. Бялко [3].

Исследования проводили в начале операции, через 5 мин после введения гепарина, через

5 мин после начала ИК, в конце ИК, в конце операции. Также оценивали величину интра- и послеоперационной кровопотери (мл/кг массы тела), объем выделенной мочи (мл) за время операции.

Результаты исследования обработаны непараметрическими методами статистического анализа с применением критериев Данна, Крускала и χ^2 . Данные представлены как $M \pm \sigma$. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки эффективности использования ГЭК 130/0,4 при различных условиях ИК пациенты были разделены на две группы: группа 1 ($n=10$) – длительность ИК менее 90 мин ($59,0 \pm 6,0$ мин) со спонтанным охлаждением ($32,6 \pm 0,5$ °C) и группа 2 ($n=10$) – продолжительность ИК более 90 мин ($151,8 \pm 17,4$ мин) в режиме гипотермии (средняя температура перфузии – $29,8 \pm 0,4$ °C).

Показатели КОС и газового состава артериальной крови на всех этапах исследования находились в пределах нормы. Степень гемодилюции также была одинаковой в обеих группах (табл. 1). Как видно из табл. 1, в конце операции в обеих группах отмечалось достоверное снижение рН крови и нарастание дефицита оснований, более выраженное у больных группы 2, что может быть связано с большим накоплением недоокисленных продуктов обмена в про-

Таблица 1

Показатели кислотно-основного равновесия и газового состава крови

Показатель	Начало операции	После введения гепарина	Группа I			Группа II		
			начало ИК	конец ИК	конец операции	начало ИК	конец ИК	конец операции
рН	$7,44 \pm 0,01$	$7,42 \pm 0,02$	$7,40 \pm 0,02$	$7,46 \pm 0,03$	$7,41 \pm 0,01^*$	$7,40 \pm 0,03$	$7,41 \pm 0,02$	$7,38 \pm 0,01^*$
p_aO_2 , мм рт. ст.	$254,1 \pm 22,1$	$251,0 \pm 15,5$	$247,7 \pm 17,7$	$228,0 \pm 18,4$	$202,7 \pm 23,9$	$245,9 \pm 12,6$	$191,0 \pm 17,0^\#$	$229,5 \pm 29,4$
p_aCO_2 , мм рт. ст.	$34,2 \pm 0,8$	$35,8 \pm 0,9$	$39,6 \pm 1,4^{**}$	$34,4 \pm 2,3$	$36,3 \pm 0,6$	$39,1 \pm 0,7^{**}$	$36,8 \pm 1,9$	$37,8 \pm 0,9$
BE, ммоль/л	$-0,6 \pm 0,6$	$0,0 \pm 0,5$	$0,1 \pm 0,7$	$-0,3 \pm 0,7$	$-1,6 \pm 0,4^{***}$	$-0,3 \pm 0,5$	$-0,9 \pm 0,3$	$-2,3 \pm 0,7^{***}$
SBC, ммоль/л	$23,2 \pm 0,6$	$24,1 \pm 0,4$	$24,1 \pm 0,6$	$23,2 \pm 0,8$	$22,6 \pm 0,4$	$23,8 \pm 0,5$	$23,3 \pm 0,3$	$22,4 \pm 0,6$
Гематокрит, %	$40,0 \pm 1,0$	$37,2 \pm 0,8$	$27,4 \pm 1,2^{**}$	$26,4 \pm 1,0^{**}$	$31,1 \pm 1,2^\#$	$28,2 \pm 1,1^{**}$	$27,1 \pm 0,9^{**}$	$31,5 \pm 1,3^\#$

* $p < 0,05$ различия достоверны по сравнению с этапом «начало операции»; ** $p < 0,05$ различия достоверны по сравнению с этапами до начала ИК; *** $p < 0,05$ различия достоверны по сравнению с этапом «начало ИК»; # $p < 0,05$ различия достоверны по сравнению с предыдущими этапами

цессе длительного гипотермического ИК. Для коррекции метаболического ацидоза в период ИК введение раствора натрия бикарбоната потребовалось 50% больных группы 1 и 60% пациентов группы 2 ($88,0 \pm 22,6$ и $164,2 \pm 19,4$ мл, соответственно; $p < 0,05$).

Обращало на себя внимание достоверное снижение p_aO_2 в группе 2 в конце ИК. По нашему мнению, это связано со значительным уменьшением КОД плазмы на этом этапе, которое приводило к перемещению воды из сосудистого русла в интерстиций и нарушению оксигенирующей функции легких (табл. 2).

Изменения КОД в обеих группах характеризовались достоверным снижением величины этого показателя в начале ИК, что связано с эффектом гемодилюции. В конце ИК в группе 1 отмечалось достоверное более высокое значение КОД по сравнению с группой 2. Эта же тенденция сохранялась до конца операции. Изменения содержания белка плазмы у больных обеих групп имели такой же характер, тем не менее значимых различий этого параметра между группами выявлено не было.

Изменения электролитного состава крови представлены в табл. 3. Исходно у всех пациентов отмечалась гипокалиемия ($3,3 \pm 0,1$ ммоль/л), которая корректировалась введением 4% раствора калия хлорида на этапе вводного наркоза. Во время ИК дополнительное введение калия хлорида потребовалось одинаковому числу пациентов (60%) в каждой группе, однако количество использованного препарата было достоверно выше в группе 2 ($26,7 \pm 6,0$ и $56,7 \pm 10,6$ мл, соответственно; $p < 0,05$).

К концу операции в обеих группах концентрация ионов калия снижалась, причем в группе 2 достоверно. Данные изменения могут быть связаны со значимо более высоким объемом выделенной мочи за время операции ($883,3 \pm 156,3$ и $1510,0 \pm 208,4$ мл, соответственно $p < 0,05$), а также применением инсулина для коррекции гипергликемии, вызванной периоперационным стрессом.

К концу операции в исследуемых группах отмечалось достоверное снижение концентрации ионов кальция, более выраженное в группе 2. По нашему мнению, причиной гипокаль-

Таблица 2

Динамика КОД и содержания белка плазмы

Показатель	Начало операции	После введения гепарина	Группа I			Группа II		
			начало ИК	конец ИК	конец операции	начало ИК	конец ИК	конец операции
КОД, мм рт. ст.	$21,7 \pm 0,9$	$20,0 \pm 0,6$	$17,3 \pm 0,6^*$	$20,2 \pm 1,5$	$20,8 \pm 1,4$	$17,1 \pm 0,6^*$	$16,1 \pm 1,9^{**\#}$	$16,4 \pm 1,3^{**\#}$
Белок плазмы, г%	$6,46 \pm 0,12$	$6,60 \pm 0,20$	$5,16 \pm 0,23^*$	$5,25 \pm 0,25^{**}$	$5,20 \pm 0,20^{**}$	$5,00 \pm 0,10^*$	$4,80 \pm 0,30^{**}$	$5,10 \pm 0,10^{**}$

* $p < 0,05$ различия достоверны по сравнению с предыдущими этапами; ** $p < 0,05$ различия достоверны по сравнению с этапами до начала ИК; # $p < 0,05$ различия достоверны между группами на данном этапе

Таблица 3

Изменения электролитного состава крови

Показатель	Начало операции	После введения гепарина	Группа I			Группа II		
			начало ИК	конец ИК	конец операции	начало ИК	конец ИК	конец операции
K^+ , ммоль/л	$3,3 \pm 0,1^*$	$4,4 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,1$	$4,4 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,1$	$4,8 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,2^*$
Na^+ , ммоль/л	$135,9 \pm 0,9$	$135,6 \pm 0,6$	$139,0 \pm 0,7$	$137,8 \pm 0,6$	$139,3 \pm 0,8$	$136,4 \pm 0,7$	$132,5 \pm 1,6$	$134,7 \pm 1,0$
Ca^{++} , ммоль/л	$1,12 \pm 0,05$	$1,17 \pm 0,01$	$1,17 \pm 0,02$	$1,22 \pm 0,07$	$0,89 \pm 0,09^*$	$1,15 \pm 0,02$	$1,08 \pm 0,02$	$0,81 \pm 0,05^*$
Cl^- , ммоль/л	$103,8 \pm 1,5^*$	$108,9 \pm 0,5$	$114,3 \pm 0,8$	$113,2 \pm 0,9$	$108,8 \pm 0,9$	$112,7 \pm 0,8^{**}$	$107,3 \pm 1,7^{***}$	$108,0 \pm 0,9\#$

* $p < 0,05$ различия достоверны по сравнению с остальными этапами; ** $p < 0,05$ различия достоверны по сравнению с этапами до начала ИК; *** $p < 0,05$ различия достоверны по сравнению с предыдущими этапами; # $p < 0,05$ различия достоверны по сравнению с этапом «начало ИК»

циемии, наряду с гемодилюцией, является уменьшение в крови альбуминов, связывающих кальций, что приводит к повышению его экскреции с мочой, а также образование комплексов ионов кальция с лигандами.

Достоверное увеличение содержания ионов хлора в обеих группах по сравнению с началом операции может быть обусловлено использованием в ходе операции кристаллоидных хлорсодержащих растворов.

За время операции отмечался достоверный рост гликемии и лактата в обеих группах. Следует отметить, в конце операции концентрация лактата в группе 1 была значимо ниже, чем в группе 2 ($1,7 \pm 0,2$ и $3,1 \pm 0,5$ ммоль/л, соответственно; $p < 0,05$), что, по всей видимости, обусловлено более длительным гипотермическим ИК. Содержание лактата свыше 3,5 ммоль/л в группе 1 не выявлялось, а в группе 2 регистрировалось у 30% больных.

После окончания ИК у больных группы 1 ни в одном случае гемолиз не определялся, тогда как в группе 2 он наблюдался у 60% паци-

ентов и средняя концентрация свободного гемоглобина в плазме составляла $92,5 \pm 13,3$ мг%.

Влияние ГЭК 130/0,4 на показатели системы гемостаза представлено в табл. 4. Достоверное изменение МНО, концентрации ФГ, АЧТВ в конце операции в обеих группах может быть связано с разведением и потреблением факторов свертывания в процессе хирургического вмешательства и ИК. Также на этом этапе отмечалось выраженное уменьшение количества тромбоцитов, значимо большее в группе 2, что обусловлено длительным гипотермическим ИК. Следует отметить, что функциональное состояние тромбоцитов изменялось несущественно ($p > 0,05$). Тромбоцитопения и удлинение АЧТВ результировались в достоверно большем ВСК в группе 2. Состояние системы фибринолиза в конце операции характеризовалось значимым истощением ИРП в группе 2, что приводило к депрессии фибринолитической активности у пациентов этой группы. Регистрируемое в конце ИК уменьшение активности факторов свертывания VIII и XI, достоверное в группе 2, не

Таблица 4

Влияние раствора ГЭК 130/0,4 на показатели системы гемостаза

Показатель	До операции	Конец операции	
		группа I	группа II
ВАС, с	$80,2 \pm 1,6$	$78,3 \pm 2,5$	$79,5 \pm 3,5$
ВСК, с	$458,6 \pm 10,9$	$499,4 \pm 34,4$	$585,5 \pm 29,3^*$
ТВ, с	$10,1 \pm 0,3$	$10,4 \pm 0,5$	$10,7 \pm 0,9$
МНО	$1,26 \pm 0,12$	$1,59 \pm 0,07^*$	$1,59 \pm 0,09^*$
Фг, г/л	$3,29 \pm 0,18$	$2,54 \pm 0,16^*$	$2,28 \pm 0,25^*$
АЧТВ, с	$33,1 \pm 1,3$	$40,7 \pm 3,2^*$	$45,1 \pm 2,1^*$
Фактор V, %	$97,2 \pm 5,1$	$94,0 \pm 3,8$	$84,4 \pm 7,9$
Фактор VIII, %	$71,4 \pm 4,6$	$67,6 \pm 10,4$	$57,9 \pm 4,2^*$
Фактор IX, %	$83,3 \pm 5,5$	$69,6 \pm 8,6$	$66,3 \pm 5,9^*$
Фактор XIII, %	$84,2 \pm 8,5$	$76,6 \pm 13,7$	$61,0 \pm 6,8^*$
Тромбоциты, тыс/мкл	$286,4 \pm 13,8$	$206,6 \pm 11,7^*$	$165,8 \pm 13,8^* \text{ **}$
АДФ-агрегация, %	$38,2 \pm 4,6$	$28,7 \pm 5,7$	$29,3 \pm 5,8$
Фактор Виллебранда, %	$82,1 \pm 11,3$	$78,6 \pm 10,1$	$193,8 \pm 35,8^*$
АТ III, %	$75,7 \pm 2,8$	$68,6 \pm 2,6$	$68,0 \pm 3,5$
Протеин С, НО	$0,81 \pm 0,04$	$0,82 \pm 0,08$	$0,95 \pm 0,29$
XIIaK3Ф, с	$610,0 \pm 99,6$	$598,8 \pm 100,3$	$1112,0 \pm 79,7^* \text{ **}$
ИРП, %	$98,4 \pm 6,3$	$73,8 \pm 5,7^*$	$52,8 \pm 6,5^* \text{ **}$
РФМК, мг%	$5,3 \pm 1,2$	$11,8 \pm 2,6^*$	$23,4 \pm 4,9^* \text{ **}$

* $p < 0,05$ различия достоверны по сравнению с дооперационными значениями; ** $p < 0,05$ различия достоверны по сравнению с группой 1

достигало значений, значимо влияющих на гемостаз [1]. Снижение активности фибринстабилизирующего фактора XIII, достоверно большее в группе 2, приводило к значительному увеличению содержания РФМК в конце операции. Длительное гипотермическое ИК оказывало выраженное воздействие на сосудистую стенку, что проявлялось в существенном росте активности фактора Виллебранда к концу операции у пациентов группы 2.

Несмотря на достоверно меньшую величину интраоперационной кровопотери у пациентов группы 1 ($11,3 \pm 1,0$ и $16,2 \pm 1,4$ мл/кг массы тела, соответственно; $p < 0,05$) и более выраженные изменения показателей системы гемостаза к концу операции у больных группы 2, послеоперационная кровопотеря была практически одинаковой в обеих группах ($3,3 \pm 0,4$ и $3,8 \pm 0,6$ мл/кг массы тела, соответственно; $p > 0,05$).

Через 6 ч после операции искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась у 50% больных группы 1 и у 70% пациентов группы 2. На первые сутки после операции ИВЛ продолжалась у одного пациента группы 1 и у двоих больных группы 2. Ни у одного больного на этих этапах не было выявлено признаков нарушений оксигенирующей функции легких. На первые сутки после операции почечная дисфункция выявлялась у 30 и 40% больных групп 1 и 2, соответственно.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволило заключить, что использование раствора гидроксиэтилкрахмала 130/0,4 в качестве коллоидного

компонента во время операции на сердце в условиях искусственного кровообращения не вызывает выраженных нарушений кислотного-основного состояния, газового и электролитного составов крови даже при длительной гипотермической перфузии. Отсутствие достоверного отличия в функциональном состоянии тромбоцитов при различных длительности и температурном режиме ИК может свидетельствовать о протективном действии гидроксиэтилкрахмала 130/0,4 на тромбоцитарное звено гемостаза. Применение препарата не приводило к увеличению частоты развития нарушений оксигенирующей функции легких или почечной дисфункции в раннем послеоперационном периоде, а также к повышению объема послеоперационной кровопотери.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 1999. 224 с.
2. Клиническая лабораторная аналитика. Частные аналитические технологии в клинической лаборатории / Под ред. В.В. Миньшикова. М.: Лабпресс, 2000. Т. III. С. 316–345.
3. Справочник по функциональной диагностике / Под ред. И.А. Кассирского. М.: Медицина, 1970. С. 398–399.
4. Bergman A.S.F. Renal dysfunction and protection in cardiocascular surgery. Stockholm, 2000. P. 16.
5. Eising G.P., Niemeyer M., Gunter T. et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2001. V. 20 (2). P. 282–289.