

ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО/РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ КРОВЯНОЙ КАРДИОПЛЕГИЧЕСКОЙ ПЕРФУЗИИ В ХИРУРГИИ ПРИОБРЕТЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

И.Н. Гапочкина, В.О. Киселев, В.М. Шипулин, А.В. Евтушенко, Ю.К. Подоксенов,
И.В. Пономаренко

ГУ «НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН», Томск

Исследовано влияние артериального и венозного кардиоплегического перфузата на показатели интраоперационного метаболизма и сократительную функцию миокарда. Обследовано 53 пациента, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца (ППС) в условиях искусственного кровообращения (ИК) и ретроградной кровяной гипотермической кардиopleгии (РКП). Пациенты выделены в две группы в зависимости от метода РКП и предреперфузионной подготовки (ПП). Результаты исследования показали, что ПП венозным раствором после длительной РКП обеспечивает эффективную защиту миокарда в период восстановления коронарного кровотока, способствует профилактике послеоперационного синдрома малого сердечного выброса в хирургии ППС.

Неослабевающий интерес к изучению патогенеза миокардиального повреждения, возникающего при ишемии и реперфузии, обусловлен отсутствием идеального метода защиты миокарда при операциях на открытом сердце [2, 5]. Несмотря на достижения в технике проведения ИК и успехи анестезиологического обеспечения, масштабы отрицательного воздействия во время кардиохирургических операций на организм пациентов остаются значительными [2]. Большинство авторов сходятся во мнении, что использование крови в качестве кардиоплегического носителя для противоишемической защиты миокарда может предупредить органную дисфункцию [6, 7, 12].

Однако оксигенированная охлажденная кровь способна вызвать повреждение кардиомиоцитов как в период длительной ишемии, так и при реперфузии [2, 3, 9]. Это особенно важно у пациентов с дооперационной гипертрофией миокарда, когда уменьшение плотности или количества функционирующих капилляров в результате гипертрофии кардиомиоцитов требует более полного восстановления кровотока для исключения сосудистой ишемии [4].

В настоящее время существует много подходов к профилактике ишемического и реперфузионного повреждения [5, 6, 8, 10]. Однако повреждающая роль избыточного содержания кислорода в перфузате остаётся мало исследованной и не востребованной в кардиохирургической практике несмотря на то, что форсированная реоксигенация сердца, находившегося до

операции в условиях гипоксии, существенно влияет на процессы активации перикосного окисления липидов в миокарде и на его сократительную функцию [1, 3, 10]. В то же время гипоксигенированный перфузат, из-за спазмолитического свойства углекислого газа и низкого содержания кислорода теоретически может эффективно снизить ишемическое или реперфузионное повреждение миокарда [1, 9]. В этой связи в последние годы пристально изучается значение контролируемой реоксигенации миокарда на этапе восстановления кровотока [9, 11, 12]. Такая стратегия позволяет обеспечить в большинстве случаев благоприятный исход операции. Цель работы – оценка состояния миокарда в период длительной ретроградной кровяной кардиоплегической перфузии в хирургии приобретенных пороков сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 53 пациента (мужчин 59%), в возрасте $52,8 \pm 9,4$ года, которым выполнялось протезирование митрального и аортального клапанов. Клиническое состояние больных перед операцией было тяжелым: 85% пациентов со степенью сердечной недостаточности IIБ–III и IV ФК NYHA, МЖП в среднем составила 16 мм. Всем пациентам осуществляли РКП охлажденным гиперкалиевым раствором. Перед реперфузией проводили процедуру согревания миокарда до $37\text{--}38^\circ\text{C}$ (предреперфузионная подготовка) [14]. Экстракорпо-

ральное кровообращение осуществлялось на аппарате «Jostra» (Германия) с использованием мембранных оксигенаторов «Spiral Gold» (Baxter Healthcare Corp., США) или «Dideco» (Италия). Перед подключением к аппарату ИК проводилась общая гепаринизация в дозе 3 мг/кг. Мониторинг адекватности антикоагуляции проводился с помощью прибора «Hemochron» (ИТС, США). Время активированного свертывания крови поддерживалось на уровне не ниже 450 с. Для осуществления ИК проводились канюляция восходящей аорты и полых вен через правое предсердие по стандартной схеме. Первичный объем заполнения оксигенатора состоял из полиглюкина (800 мл) и лактасола (800 мл). Объемная скорость перфузии на всем протяжении ИК составляла 2,5 л/(мин · м²). Артериальное давление поддерживали на уровне не ниже 70 мм рт. ст. После прекращения ИК эффект гепарина нейтрализовали сульфатом протамина.

Разработанная нами схема экстракорпорального контура позволяла осуществлять РКП и ПП в различных режимах: кардиоплегический контур имел сообщение как с артериальной, так и с венозной магистральями. Путем переключения зажима мы имели возможность осуществлять контролируемую оксигенацию коронарного русла – артериальной (SatO₂ 99,7±0,2%) или венозной (SatO₂ 84,4±0,8%) кровью (рац. предложение № 281/2-2000 от 14.12.2000 г. «Метод кровяной холодовой кардиopleгии с контролируемой реоксигенацией миокарда». Авторы: Киселёв В.О., Подоксёнов Ю.К., Пономаренко И.В., Гапочкина И.Н.).

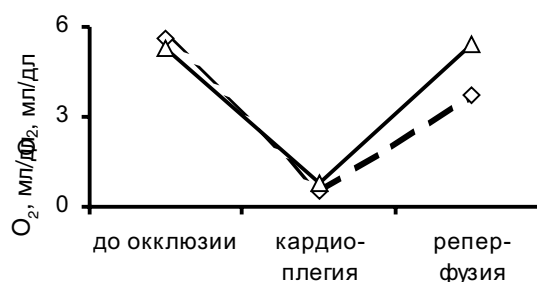
В зависимости от метода проведения кардиopleгии и реперфузии больные были разделены на 2 группы. В первой группе (n=26) проводили РКП и ПП из артериальной магистрали аппарата ИК (I группа). Во второй группе (n=27) РКП и ПП проводили из венозной магистрали аппарата ИК по методике, разработанной в ССХ НИИ кардиологии. По клиническим характеристикам группы были сопоставимы. Пациенты получали стандартную предоперационную терапию, направленную на компенсацию порока и включавшую сердечные гликозиды, диуретики, антиаритмические препараты. Длительность окклюзии аорты превышала 100 мин (111,5±9,3). Исследовали трансмиокардиальную разницу (ТР) по содержанию кислорода, активности креатинфосфокиназы (КФК-MB), уровню лактата до наложения зажима на аорту, после 60 мин окклюзии аорты и в первые минуты реперфузии. Забор проб крови для исследования производили в притекающей к миокарду и оттекающей

от него крови одновременно. Оценивали характер восстановления сердечной деятельности и послеоперационную гемодинамику. Активность фермента КФК-MB определяли с помощью коммерческого набора фирмы «Bioscop» (Германия). Содержание кислорода, уровень лактата исследовали, используя микроанализатор электролитов и газов крови «Stat Profile M» (США).

Статистическую обработку результатов выполняли с применением интегрированной системы статистического анализа и обработки результатов Statistica 5.0. Нормальность распределения оценивали с использованием Shapiro-Wilk W-статистики. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$. Оценку статистической достоверности проводили с помощью непараметрического критерия t-test Wilcoxon.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во время кардиopleгии у пациентов всех групп наблюдали достоверное снижение ТР по содержанию кислорода (ΔO_2Ct) по сравнению с этапом до окклюзии аорты (рис.). Редукция этого показателя составила более 90% ($p < 0,05$). Так, если до наложения зажима на аорту ΔO_2Ct составила в среднем 5,4±0,25 мл/дл, то на фоне кардиopleгической перфузии мы регистрировали её значение на уровне 0,6±0,22 мл/дл. На этапе кардиopleгии при межгрупповом сравнении не было получено достоверного различия. После восстановления коронарного кровотока у пациентов I группы ΔO_2Ct снижалась по сравнению с этапом до окклюзии аорты на 24%



Кардиopleгия и предреперфузионная подготовка

—◇— артериальной кровью
—△— венозной кровью

Трансмиокардиальная разница по содержанию кислорода у больных с ППС, оперированных в условиях кровяной ретроградной артериальной и венозной кардиopleгической перфузии на этапах операции.

($p < 0,05$). Подготовка миокарда к восстановлению коронарного кровотока теплой кровью из венозного контура аппарата ИК (II группа) не приводила к изменению ТР по содержанию кислорода и соответствовала значению до окклюзии аорты ($5,3 \pm 1,4$ мл/дл до окклюзии аорты и $5,6 \pm 0,9$ мл/дл во время реперфузии).

При определении активности фермента КФК-МВ и уровня лактата нами были получены следующие результаты. От момента наложения зажима на аорту измеряемые показатели имели тенденцию к увеличению и достигали своего максимального значения в период реперфузии во всех группах исследования. Гипотермическая перфузия способствовала адекватной защите миокарда независимо от газового состава перфузата, что выразилось в стабильной ТР по лактату и КФК-МВ. После восста-

новления коронарного кровотока у пациентов I группы уровень лактата в оттекающей от миокарда крови был достоверно выше ($3,4 \pm 0,2$ ммоль/л) в сравнении с аналогичным показателем в притекающей к миокарду крови ($2,5 \pm 0,4$ ммоль/л; $p < 0,05$) (табл. 1).

Применение тактики ПП артериальной кровью привело к достоверному ($p < 0,05$) увеличению активности КФК-МВ в оттекающей от миокарда крови ($96,5 \pm 7,5$ Е/л). При этом в притекающей к миокарду крови исследуемый показатель составлял $77,5 \pm 5,4$ Е/л (табл. 2). Несмотря на выявленное увеличение ТР в активности КФК-МВ, не было зафиксировано ни одного случая интраоперационного инфаркта миокарда. У пациентов II группы ТР по уровню лактата и активности КФК-МВ на этапе реперфузии достоверно не менялась.

Таблица 1

Динамика уровня лактата на этапах операции у больных ППС, оперированных с использованием РКП артериальным и венозным растворами

Этапы	Кровь	Уровень лактата, ммоль/л	
		I группа (n=26)	II группа (n=27)
До окклюзии аорты	притекающая к миокарду	$1,8 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,1$
	оттекающая от миокарда	$1,9 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,6$
60 мин окклюзии аорты	притекающая к миокарду	$2,2 \pm 0,7$	$2,1 \pm 0,2$
	оттекающая от миокарда	$2,6 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,9$
Реперфузия	притекающая к миокарду	$2,5 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,4$
	оттекающая от миокарда	$3,4 \pm 0,3^*$	$2,8 \pm 0,5$

* $p < 0,05$ по сравнению с притекающей к миокарду кровью

Таблица 2

Оценка активности КФК-МВ в крови из аорты и коронарного синуса у больных ППС, оперированных с использованием РКП

Этапы	Кровь	Активность КФК-МВ, Е/л	
		I группа (n=26)	II группа (n=27)
До окклюзии аорты	притекающая к миокарду	$37,5 \pm 8,6$	$37,5 \pm 6,2$
	оттекающая от миокарда	$39,4 \pm 6,4$	$39,1 \pm 11,2$
60 мин окклюзии аорты	притекающая к миокарду	$51,8 \pm 7,0$	$54,6 \pm 5,7$
	оттекающая от миокарда	$64,2 \pm 8,1$	$63,9 \pm 9,2$
Реперфузия	притекающая к миокарду	$77,5 \pm 5,4$	$73,2 \pm 7,2$
	оттекающая от миокарда	$96,5 \pm 7,5^*$	$80,5 \pm 9,2$

* $p < 0,05$ по сравнению с притекающей к миокарду кровью

Таблица 3

Клинические характеристики исследуемых групп

Клинический показатель	Группы	
	I, n=26	II, n=27
Необходимость ЭИТ в восстановительном периоде, %	54,2 (n=14)	33,3 (n=9)*
Потребность в высоких дозах инотропов в раннем п/о периоде, %	50,0 (n=13)	25,9 (n=7)*
Продолжительность инотропной поддержки, ч	48,8±11,0	26,4±9,0*

* $p < 0,05$ по сравнению с I группой

Изучение развития аритмий показало, что применение венозной кардиоплегической перфузии с ПП венозной кровью снизило потребность в электроимпульсной терапии на 20,9% ($p < 0,05$) в сравнении с I группой, где проводили ПП артериальной кровью. Развитие синдрома малого сердечного выброса в группе с защитой миокарда артериальной кровью мы наблюдали у 50% пациентов. Согревание коронарного перфузата гипоксигенированной кровью оказалось эффективнее и позволило значительно снизить потребность как в инотропной терапии (на 24,1%; $p < 0,05$), так и в продолжительности лечения инотропными препаратами (в среднем на 22 ч; $p < 0,05$) (табл. 3).

Известно, что реперфузия в хирургии открытого сердца является фактором, сопровождающимся каскадом сложных метаболических и микроциркуляторных изменений в миокарде [2]. В постишемическом периоде чувствительность органов к физиологическому и тем более к избыточному содержанию кислорода повышена, что приводит к образованию активных форм кислорода [1, 3, 9]. Возникающие вследствие гипероксигенации спазм сосудов и мозаичность тканевого кровотока ограничивают способность кардиомиоцитов синтезировать АТФ, необходимую для сократительной активности, что приводит к снижению потребления кислорода миокардом [6, 9]. Полученные нами результаты показывают, что перфузия миокарда артериальной кровью не позволила полностью восстановить кровоток в гипертрофированном миокарде, так как в период реперфузии наблюдалось резко выраженное снижение потребления кислорода миокардом 38,5% ($p < 0,05$), увеличение содержания лактата и повышение кардиоспецифического фермента в оттекающей от миокарда крови ($p < 0,05$), что в сочетании с клиническими характеристиками свидетельствует о неадекватном восстановлении коро-

нарного кровотока и повреждении сердечной мышцы. Применение ПП венозной кровью позволило «подготовить» коронарное русло к восстановлению естественного кровотока в миокарде и избежать нарушения метаболизма, связанного с развитием феномена «no-reflow» (неполного восстановления органного кровотока). Адаптация к реперфузии в таком режиме стала более эффективным способом «раскрытия» коронарных сосудов за счет высокого уровня углекислого газа в перфузате, что выразилось в сохранении потребления кислорода миокардом на начальном уровне и стабильной ТР по лактату и КФК-МВ.

В этой связи развитие концепции управляемой реоксигенации является первостепенной задачей [11, 12]. Применение гипоксигенированного кровяного раствора может способствовать более полному восстановлению коронарного кровотока после длительной ишемии, снизить реперфузионное повреждение миокарда и тем самым улучшить его метаболическую и сократительную функцию [2, 9].

Таким образом, соблюдение предлагаемого нами протокола реперфузии, включающего профилактику гипероксигенации, сводит к минимуму возможные реперфузионные повреждения миокарда в период его длительной ишемии у пациентов высокого риска.

Выводы

1. Методика кровяной холодовой перфузии коронарного русла является эффективным и безопасным способом защиты миокарда, позволяющим избежать ишемии миокарда на этапе кардиоплегии при коррекции ППС, что выражается в снижении потребления миокардом кислорода ($p < 0,05$), в стабильной ТР по концентрации лактата и активности КФК-МВ.

2. Согревание коронарного перфузата перед снятием зажима с аорты венозным раствором улучшает метаболические показатели миокарда, что говорит о более адекватной доставке кислорода кардиомиоцитам.

3. Перфузия миокарда перед восстановлением коронарного кровотока венозным раствором после длительной окклюзии аорты позволяет снизить дозу инотропных препаратов у 74% пациентов и увеличивает самостоятельное восстановление сердечной деятельности на 20,9% по сравнению с группой, где согревание миокарда проводили артериальным раствором.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов и тканей. М.: Медицина, 1989. 368 с.
2. Бунятян А.А., Трекова Н.А., Мещеряков А.В. и др. Руководство по кардиоанестезиологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 688 с.
3. Коган А.Х. // Вестн. Росс. АМН. 1999. № 2. С. 3–10.
4. Лопанов А.А. Морфофункциональные особенности формирования архитектоники внутриорганного венозного русла сердца: Материалы III съезда АГЭ РФ. Тюмень, 1994. С. 75–76.
5. Ascione R., Caputo M., Gomes W. et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2002. V. 21. P. 440–446.
6. Attilio L., Ascione R., Caputo M. et al. // Ann. Thorac. Surg. 2003. V. 76. P. 1227–1233.
7. Buckberg G.D. // Ann. Thorac. Surg. 2000. V. 69. P. 334–335.
8. Gaillard P., Bical O., Paumier D., Trivin F. // Cardiovasc. Surg. 2000. V. 8. № 3. P. 198–203.
9. Ihnken K., Morita K., Buckberg G.D. et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1995. V. 9. № 8. P. 410–418.
10. Davies James, B. Stanley Digerness, Steve P. et al. // Ann. Thorac. Surg. 2003. V. 76. P. 1252–1258.
11. Teoh K.H., Christakis G.T., Weisel R.D. et al. // Thorac. Cardiovasc. Surg. 1986. V. 91. P. 888–895.
12. Louagie Y., Jamart J., Gonzalez M. et al. // Ann. Thorac. Surg. 2004. V. 77. P. 664–671.