

М.А. Синьков**, **Д.Е. Филиппев***, **А.М. Путинцев***,
В.Н. Сергеев*, **Т.И. Шраер****

E-mail: fox2you@mail.ru

E-mail: fox@kemtel.ru

ПРОФИЛАКТИКА РЕПЕРФУЗИОННО-ИШЕМИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФРАРЕНАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ АОРТЫ

*ГУЗ Кемеровская областная клиническая больница;

**ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава

ВВЕДЕНИЕ

Реперфузионно-ишемические осложнения являются программируемым и неотъемлемым состоянием хирургического лечения хронических инфраренальных аневризм аорты. Развитие осложнений связано с ключевым моментом операции – деклипированием аорты с восстановлением кровотока в тканях, испытывавших длительную гипоксию [5, 6].

На первом месте в структуре осложнений стоит развитие сердечно-сосудистых нарушений, частота которых составляет 45-62%. Инфаркт миокарда после проведения резекции аневризмы брюшного отдела аорты встречается в 1.5-10.2% и возникает в 1-е- 7-е сутки после операции [1]. На втором месте после вмешательства на аорте стоят легочные осложнения, по литературным данным встречаются в 10-15% случаев [7]. После реконструктивных операций по поводу аневризмы брюшной аорты в раннем послеоперационном периоде развивается выраженная легочная дисфункция, через 4-8 часов после операции у больных нарастала гипоксемия, легочная гипертензия и «некардинальный» отек легких. Рентгенологически интерстициальный отек легких регистрировался у 82% больных [11]. Преходящая почечная недостаточность (олигоурия, креатинин выше 0.13 ммоль/л) наблюдается у 30-50% больных, оперируемых в плановом порядке, до 2% больных требуют проведения диализной терапии [4, 12].

Развитие сердечно-сосудистой, легочной, почечной дисфункции различной степени тяжести является проявлением системного компонента синдрома ишемии/реперфузии после оперативного вмешательства на брюшной аорте.

Существующие в настоящее время методы профилактики и лечения реперфузионно-ишемических осложнений можно разделить на три большие группы: 1) предоперационная подготовка (прекондициониро-

вание) [9, 10]; 2) интраоперационная профилактика (контролируемая реперфузия) [13]; 3) послеоперационного противовоспалительного и детоксикационного лечения, направленного на уменьшение ущерба от реперфузии [8]. Все они в большинстве своем воздействуют на метаболические процессы в тканях, подвергнутых гипоксии, или направлены на коррекцию уже развившихся осложнений.

Одним из возможных путей решения данной проблемы является применение перфторорганических соединений. Плазмозамещающим препаратом на основе перфторорганических соединений является Перфторан. Газотранспортная функция препарата связана с высокой способностью ПФОС растворять кислород и составляет 7 об.% (до 40 об.%) и большой поверхностью газообмена, что обуславливает значительное 20-90 тыс. м² (по сравнению с эритроцитами) увеличение скорости диффузии кислорода. В присутствии ПФ происходит усиление экстракции кислорода из крови, что обусловлено более высокой константой диффузии Крюга для кислорода в ПФОС по сравнению с водной средой. За счет субмикронного размера частиц эмульсии (средний размер 0.07 мкм) обеспечивается хорошее снабжение О₂ участков ткани с обедненной сосудистой сетью и зон значительной гипертрофии. Помимо кислородтранспортного действия важным свойством субмикронных эмульсий перфторуглеродов является реологический эффект. Этот эффект связан с двумя факторами. Во-первых, частицы эмульсии, размеры которых примерно в 100 раз меньше эритроцитов, проникают в капиллярное русло, куда красные кровяные клетки в условиях стресса не могут проникнуть. Во-вторых, установлено, что проксанол (эмульгатор) или его аналог - плурионик F-68, являясь поверхностно-активными веществами, улучшают текучесть и препятствуют агрегации клеток крови, увеличивая поверхностный заряд эритроцитов. Внутривенно вводимый перфторан улучшает газообмен и метаболизм на уровне тканей, увеличивает кислородтранспортную функцию крови, восстанавливает центральную и периферическую гемодинамику, улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию, вызывает дезагрегацию тромбоцитов и эритроцитов, снижая концентрацию фибриногена и фактора XIII. Помимо этого он устраняет последствия внутрисосудистого свёртывания крови и реканализации сосуда, являясь мембраностабилизатором, растворяясь в мембранах, повышает резистентность клетки к ишемическому и реперфузионному поражению [2, 3]. Благодаря своим биологическим эффектам, перфторан способен воздействовать на ключевое звено патогенеза реперфузионно-ишемических осложнений – гипоксию тканей.

В отделении сосудистой хирургии Кемеровской областной клинической больницы была разработана оригинальная методика профилактики реперфузионно-ишемических осложнений во время хирургического лечения хронических инфраренальных аневризм аор-

ты (Авторское свидетельство № 2005120283), согласно которой в качестве предоперационной подготовки пациентам за 12 часов до оперативного вмешательства внутривенно капельно вводили перфторан в количестве 5мл/кг массы тела больного. Одновременно в течение 12 часов до оперативного вмешательства пациентам давали дышать воздушной смесью, обогащенной кислородом 40-50 %, после операции больному в течение 12 часов дают вдыхать указанную воздушную смесь, обогащенную кислородом на 40-50%.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности применения перфторана для профилактики реперфузионно-ишемических осложнений во время хирургического лечения хронических инфраренальных аневризм аорты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 49 больных с хронической инфраренальной аневризмой аорты в возрасте от 52 до 76 лет, оперированных в плановом порядке. Критерии включения пациента в исследование: аневризма брюшной аорты II, III типа (классификация А.В. Покровского) без хронической ишемии нижних конечностей или с сопутствующей хронической ишемией нижних конечностей I, II-A степени (классификация Покровского-Фонтена). Больные с хронической почечной недостаточностью исключались из исследования.

Всем больным была выполнена резекция аневризмы с последующим протезированием аорты. Во всех случаях брюшная аорта клипировалась дистальнее отхождения почечных артерий. Общая продолжительность операции составляла 175 ± 16 мин, длительность пережатия аорты - 63 ± 5 мин. Кровопотеря составила от 390 до 2690 мл (в среднем 820 ± 95 мл). Анестезиологическое пособие заключалось в проведении многокомпонентной анестезии с использованием эпидуральной блокады на уровне Th9-Th10. ИВЛ проводили кислородно-закисной смесью (1:1 или 1:2) на фоне миоплегии ардуаном в стандартных дозировках.

Методом простой рандомизации с помощью таблицы случайных чисел выделено 2 группы больных. В контрольную группу вошли 29 пациентов, которым проводилась общепринятая методика предоперационной подготовки. Основную группу составили 20 пациентов, которым в процессе предоперационной подготовки применялся перфторан по разработанной методике (Авторское свидетельство № 2005120283).

Основные клинические характеристики клинических групп приведены в табл. 1.

Основная и контрольная группа сопоставимы по возрасту (критерий Манна-Уитни, $z=0.123$; $p=0.901$), полу (критерий $\chi^2=0.219$; $p=0.640$), фоновым заболеваниями.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (ver. 6.0, StatSoft, Inc (2001)). Оценка харак-

Таблица 1

Основные клинические характеристики клинических групп

Признак	Основная группа	Контрольная группа
Общее число больных	20	29
Мужчин	18	24
Женщин	2	5
Возраст	67 ± 5 (52-76)	68 ± 5 (53-76)
Артериальная гипертензия	92%	94%
ИБС. Стенокардия напряжения	86%	85%
ПИКС	29%	24%
Хр. пиелонефрит, мочекаменная болезнь	28%	30%

тера распределения проводилась по тестам на нормальность Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Ненормальным считали распределение, при котором по одному из указанных тестов имелись статистически значимые отличия ($p < 0.05$) от нормального распределения. Нормально распределенные показатели приводили в виде их средних значений со стандартными ошибками средних: $M \pm m$. Оценка значимости различий показателей в основной и контрольной группах проводилась на основании параметрического t-критерия Стьюдента и парного t-теста (при отсутствии статистически значимых отличий распределений от нормального) и на основании непараметрического U-теста Манна-Уитни (в противном случае). Для сравнения групп по качественному признаку использовался тест χ^2 . Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0.05$.

В качестве интегрального показателя метаболизма тканей нижней половины туловища применялся мониторинг лактата регионарной венозной крови. Лактат крови определялся энзиматическим колориметрическим методом на биохимическом анализаторе «Clima-MC-15» и на фотометре «5010 RIELE». Забор крови для проведения исследования производился из нижней полой вены. Пробы крови забирались до клипирования аорты, через 3 минуты после клипирования аорты и через 1 минуту после снятия зажима с аорты. Для оценки функционального состояния почек исследовался уровень креатинина крови. Определение уровня креатинина производилось на 1-е, 2-е, 3-и и 4-е сутки послеоперационного периода.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведения данного исследования все пациенты, вошедшие в основную группу, запланированный курс инфузии аерфторана получили в полном объеме. Из побочных эффектов, наблюдавшихся у ограничен-

Таблица 2

Структура осложнений

Осложнение	Число осложнений			
	Контрольная группа (n=29)		Основная группа (n=20)	
	Абс. числа	%	Абс. числа	%
Нарушения ритма и проводимости сердца	8	27.6	2	10.0
Интерстициальный отек легкого	2	6.9	-	-
Острая почечная недостаточность	1	3.4	-	-
Острый тромбоз сосудистого протеза	-	-	1	5.0
Ишемия ЖКТ	-	-	-	-
Ишемия спинного мозга	-	-	-	-
Ишемия ЖКТ	-	-	-	-

ного числа пациентов (n=2), следует отметить кратковременное появление чувства жара и сердцебиения, возникающее в начале инфузии. Данное явление купировалось кратковременным прекращением введения препарата и не наблюдалось в дальнейшем. Реакций аллергического типа, потребовавших прекращения введения препарата, не наблюдалось. Летальных исходов в основной и контрольной группе за период наблюдения не наблюдалось.

Структура осложнений периоперационного и ближайшего послеоперационного периода пациентов основной и контрольной групп представлена в табл. 2.

Нарушения ритма и проводимости сердца по данным ЭКГ - мониторингирования зафиксированы у 8 (27.6%) больных контрольной группы и 2 (10%) больных основной группы. Возникающие нарушения ритма не сопровождалось развитием сердечной недостаточности. Нарушение сердечного ритма

возникало на этапе деклипирования аорты, купировалось самостоятельно или под воздействием медикаментозной терапии. В послеоперационном периоде рентгенологически выявился интерстициальный отек легкого у 2 (6.9%) пациентов контрольной группы. В одном случае интерстициальный отек развился совместно с острой почечной недостаточностью. Острая почечная недостаточность развилась в ближайшем послеоперационном периоде у 1 (3.4%) больного контрольной группы. Лечение проводилось консервативное, с положительным результатом, диализная терапия не проводилась. Такие специфические осложнения оперативных вмешательств на аорте, как ишемия органов ЖКТ (ишемия левой половины толстого кишечника) и ишемия спинного мозга не наблюдались ни у одного

пациента контрольной и основной групп. Тромбоз сосудистого протеза (бранши бифуркационного протеза) произошел у одного пациента основной группы через 1.5 часа после окончания операции. Тромбоз протеза вызван поражением дистального артериального русла (неадекватность путей оттока). Больному было выполнена тромбэктомия из бранши бифуркационного протеза, реконструкция дистального анастомоза.

Динамика уровня креатинина крови пациентов основной и контрольной группы представлена в табл. 3.

У 65.5% больных контрольной группы в конце 1-х суток послеоперационного периода отмечался прирост креатинина выше 0.13 ммоль/л. У 10.3% пациентов креатинин крови на 2-е сутки превысил 0.20 ммоль/л. В 6.9% случаев его прирост продолжился, на 3-и сутки креатинин превысил 0.25 ммоль/л. У всех больных контрольной группы на 3-и-4-е сутки послеоперационного периода нормализовались показатели азотистых шлаков.

Таблица 3

Динамика уровня креатина

Креатинин, ммоль/л	1-е сутки		2-е сутки		3-и сутки		4-е сутки	
	Контр. гр. (n=29)	Основ. гр. (n=20)	Контр. гр. (n=29)	Основ. гр. (n=20)	Контр. гр. (n=29)	Основ. гр. (n=20)	Контр. гр. (n=29)	Основ. гр. (n=20)
< 0.13	10 (34.5%),	11 (55.0%)*	12 (42.4%)	16 (80.0%)*	18 (62.1%)	19 (95.0%)*	29 (100%)	20 (100%)
0.13÷0.20	19 (65.5%)	9 (45.0%)*	14 (48.3%)	4 (20.0%)*	9 (31.0%)	1 (5.0%)*	-	-
0.20÷0.25	-	-	3 (10.3%)	-*	-	-	-	-
> 0.25	-	-	-	-	2 (6.9%)	-*	-	-

Примечание: Звездочками отмечены статистически значимые различия с данными контрольной группы: *p < 0.05, **p < 0.01.

В основной группе к концу 1-х суток послеоперационного периода рост уровня креатинина плазмы выше 0.13 ммоль/л отмечен у 45.0% больных, что статистически значимо ниже ($p<0.05$), чем частота встречаемости такого роста креатинина у больных контрольной группы. Кроме того, в основной группе не было больных с уровнем креатинина плазмы выше 0.20 ммоль/л. Нормализация уровня азотистых шлаков в основной группе произошла на 2-е-3-и сутки.

К концу 1-х суток у всех больных контрольной группы (29 человек) диагностирована гиперкалиемия - выше 5.5 ммоль/л, в основной группе только у 60% пациентов уровень калия был выше 5.5 ммоль/л. Восстановление электролитного баланса в контрольной группе происходило на 2-е-4-е сутки, в основной группе на 2-е-3-и сутки послеоперационного периода.

В качестве интегрального показателя уровня кислородной задолженности тканей использовался уровень лактата регионарной венозной крови. Уровень лактата регионарной венозной крови на различных этапах периоперационного периода представлена в табл. 4.

Таблица 4

Уровень лактата регионарной венозной крови

Этапы операции	Основная группа (n=20), ммоль/л	Контрольная группа (n=20), ммоль/л
1	1.36±0.45*	2.07±0.79
2	1.55±0.43*	2.26±0.68
3	1.89±0.42** #	3.01±0.52 #

Примечание: Статистическая значимость различий с данными контрольной группы * $p<0.05$, ** $p<0.01$;

Статистическая значимость различий между этапами исследований # $p<0.05$.

Этапы операции: 1-до клипирования аорты; 2-во время пережатия аорты; 3-через 1 мин после деклипирования аорты

Лактат регионарной венозной крови основной группы (1.36±0.45 ммоль/л) до клипирования аорты статистически значимо ниже, чем контрольной группы (2.07±0.79 ммоль/л). После клипирования аорты наблюдалось незначительное возрастание в регионарной венозной крови лактата основной (1.55±0.43 ммоль/л) и контрольной (2.26±0.68 ммоль/л), но статистически значимого увеличения по сравнению с предыдущим этапом не получено.

Через 1 минуту после деклипирования аорты наблюдалось скачкообразное нарастание лактата венозной крови в обеих группах. Значения лактата на этапе реперфузии в основной группе - 1.89±0.42 ммоль/л, контрольная группа - 3.01±0.52 ммоль/л, рис. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что в основной группе пациентов частота реперфузионно-

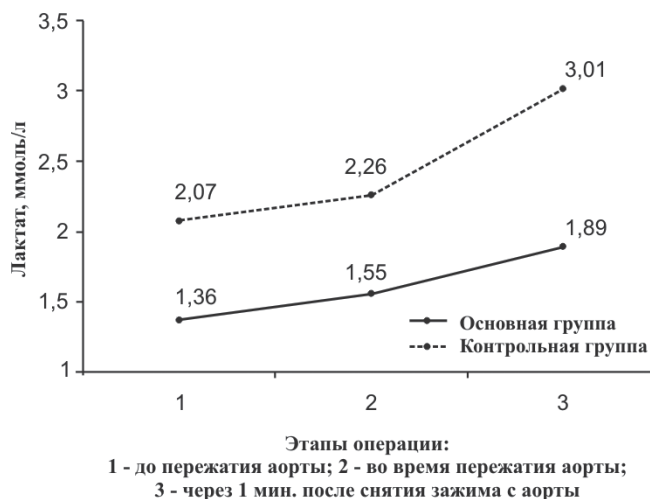


Рис. 1. Динамика лактата регионарной венозной крови

ишемических осложнений во время оперативного лечения инфраренальных аневризм аорты меньше, чем в контрольной группе. Так, в контрольной группе на этапе деклипирования аорты нарушение ритма и проводимости сердца встречалось в 27.6% случаев, в основной - в 10.0% случаев. Поражение легких в виде интерстициального отека легких в ближайшем послеоперационном периоде встретилось у пациентов контрольной группы в 6.9% случаев. Развитие почечной дисфункции наблюдалось у пациентов обеих групп. В контрольной группе прирост креатинина к концу первых суток свыше 0.13 ммоль/л отмечался у 65.5% больных, в 6.9% случаев к концу третьих суток уровень креатинина составил 0.25 ммоль/л. В 1 случае (3.4%) регистрировалось развитие острой почечной недостаточности. Лечение проводилось консервативное, с положительным результатом, диализная терапия не проводилась. В основной группе к концу первых суток креатинин свыше 0.13 ммоль/л отмечался у 45.0% больных, подъема креатинина свыше 0.20 ммоль/л не наблюдалось ни у одного пациента основной группы.

Развитие сердечно-сосудистой, легочной, почечной дисфункции различной степени тяжести является проявлением системного компонента синдрома ишемии/реперфузии после оперативного вмешательства на брюшной аорте. Применение перфторана на этапе предоперационной подготовки позволило снизить уровень острой интраоперационной ишемии тканей ниже уровня пережатия аорты и уменьшить тяжесть проявления реперфузионных осложнений на этапе восстановления кровотока. Снижение кислородной задолженности тканей подтверждается уровнем лактата регионарной венозной крови на этапе деклипирования аорты, в контрольной группе он составил 3.01±0.52 ммоль/л, в основной группе - 1.89±0.42 ммоль/л. Различия на этапе реперфузии связано с вымыванием из ранее ишемизированных тканей нижней половины туловища недоокисленных продуктов, в том числе и маркера анаэробного гликолиза - лактата.

ВЫВОДЫ

1. В основной группе пациентов при проведении хирургического лечения хронических инфраренальных аневризм аорты произошло развитие следующих осложнений: нарушение ритма и проводимости сердца – в 10% случаев; преходящая почечная дисфункция (уровень креатинина выше 0.13 ммоль/л) – в 45% случаев. Уровень лактата регионарной венозной крови на момент деклипирования аорты и реперфузии составил 1.89 ± 0.42 ммоль/л.

2. В контрольной группе при во время хирургического лечения хронических инфраренальных аневризм аорты произошло развитие следующих осложнений: нарушения ритма и проводимости сердца - в 27.6% случаев; прирост креатинина к концу первых суток свыше 0.13 ммоль/л отмечался у 65.5% больных, в 6.9% случаев к концу третьих суток уровень креатинина составил 0.25 ммоль/л, в 1 случае (3.4%) развитие острой почечной недостаточности; интерстициальный отек легких – в 6.9% случаев. Уровень лактата регионарной венозной крови на момент деклипирования аорты и реперфузии составил 3.01 ± 0.52 ммоль/л.

3. Применение предложенного способа профилактики реперфузионно-ишемических осложнений позволило улучшить результаты хирургического лечения хронических инфраренальных аневризм аорты в основной группе.

4. Применение перфторана на этапе предоперационной подготовки позволяет уменьшить количество реперфузионно-ишемических осложнений во время оперативного лечения хронических инфраренальных аневризм аорты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казанчян П.О., Попов В.А. Интра- и послеоперационные осложнения при хирургическом лечении аневризм брюшной аорты. Профилактика и лечение // Диагностика и лечение заболеваний сосудов: Лекции, статьи, тезисы докладов. Красноярск, 2001. С. 6-14.
2. Перфторан. Кровезаменитель с газотранспортной функцией. Инструкция для врачей клиник СПб, ГМУ им. акад. И.П. Павлова. СПб. – 2001. 17 с.
3. Применение перфторорганических соединений в экспериментальной медицине // Сборник метод. рек. В.-Медицинская акад. СПб. – 2002. – С. 8-9.
4. Barrat J., Parajasingam R., Sayers R.D., Feehally J. Outcome of acute renal failure following surgical repair of ruptured abdominal aortic aneurysms // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2000. 20 (2). P. 163-168.
5. Collard C.D., Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury // Anesthesiology. 2001. 94 (6). P. 1133 – 1138.
6. Gelman S. Hemodynamic response to infra-renal aortic cross-clamping // Acta Anaesthesiol. Scand. 1998. 42 (5). P. 596-597.
7. Groenveld A.B., Raijmakers P.G., Rauwerda J.A., Hack C.E. The inflammatory response to vascular surgery associated ischemia and reperfusion in man: effect on postoperative pulmonary function // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 1997. 14 (5). P. 351-359.

8. Haimovici H. Arterial embolism with acute massive ischemic myopathy and myoglobinuria: evolution of a hitherto unreported syndrome with report of two cases. Surgery. 1960; 47: 733-744.
9. Kabardoudis A., Gerassimidis T., Karamanos D. et al. Metabolic alterations of skeletal muscle tissue after prolonged acute ischemia and reperfusion [In Process Citation]. J. Invest. Surg. (United States). 2003; 16(4): 219-228.
10. Kharbada R.K., Mortensen U.M., White P.A. et al. Transient limb ischemia induces remote ischemic preconditioning in vivo. Circulation (United States). 2002; 10: 106(23): 2881-2883.
11. Klausner J.M., Paterson I.S., Mannick J.A. et al. Reperfusion pulmonary edema // JAMA. 1989. 261 (7). 1030-1035.
12. Provonost P., Garrett E., Dorman T. et al. Variations in complication rates and opportunities for improvement in quality of care for patients having abdominal aortic surgery // Langenbecks Arch. Surg. 2001. 386 (4). P. 249-256.
13. Saita Y., Yokoyama K., Nakamura K. et al. Protective effect of ischemic preconditioning against ischemia-induced reperfusion injury of skeletal muscle: how many preconditioning cycles are appropriate? Br. J. Plast. Surg. (England). 2002; 4: 55(3): 241-245.

PREVENTION OF ISCHEMIA-REPERFUSION COMPLICATIONS IN OPERATIVE TREATMENT OF CHRONIC INFRARENAL AORTIC ANEURYSMS

M.A. Sin'kov, D.Ye. Filipyev, A.M. Poutintsev,
V.N. Sergeyev, T.I. Shraer

SUMMARY

Estimation of Perftoran efficacy for preventive maintenance of ischemia-reperfusion complications in operative treatment of chronic infrarenal aortic aneurysms was performed. Forty nine patients were included into the study. Perftoran was administered intravenously during preoperative preparation in 20 patients. Control group (n=29) did not receive the drug. Complex estimation of Perftoran efficacy included analysis of postoperative complications and changes of the blood lactate level. The data obtained allow to consider that using Perftoran during preoperative preparation reduces risk of occurrence of ischemia-reperfusion complications in operative treatment of infrarenal aortic aneurysms.