

© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.12-089.166-06:616.155.18-037-08

С. П. Чумакова¹, В. М. Шипулин², О. И. Уразова¹, В. В. Новицкий¹,
Т. В. Емельянова²

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ И КОРРЕКЦИИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ГЕМОЛИЗА В КАРДИОХИРУРГИИ

¹ ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ»
(ректор — академик РАМН В. В. Новицкий); ² «Научно-исследовательский институт кардиологии
Сибирского отделения Российской академии медицинских наук»
(дир. — академик РАМН Р. С. Карпов), г. Томск

Ключевые слова: гемолиз, искусственное кровообращение.

Несмотря на полувековую историю совершенствования аппаратов искусственного кровообращения (ИК), интраоперационное разрушение эритроцитов (гемолиз) до сих пор остается неизбежным компонентом постперфузионной реакции организма человека. По данным G. Wright и соавт. [30], гемолиз отмечался в каждой из более чем 1000 изученных ими операций. При этом концентрация свободного гемоглобина в плазме крови после операций на остановленном сердце может варьировать в широких пределах — от 2,5 [31] до 1000 мг/дл [2]. Массивный внутрисосудистый гемолиз становится причиной развития почечной дисфункции, системной и легочной гипертензии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в интра- и раннем послеоперационном периоде, а после вмешательства — индуцирует избыточное образование непрямого билирубина, обладающего нейротоксичным свойством [1, 14, 15, 29]. Кроме того, интенсивное разрушение эритроцитов потенцирует гемическую гипоксию тканей, обусловленную кровопотерей. В целом, это способствует формированию органной и полиорганной недостаточности, что создает риск неблагоприятных исходов оперативного вмешательства у кардиохирургических больных [29, 30].

В связи с этим актуальной проблемой современной перфузиологии и кардиохирургии является поиск возможностей прогнозирования и коррекции постперфузионных гемолитических реакций. Анализируя данные литературы, можно сказать, что в настоящее время существуют два подхода в концепции активного управления выраженностью гемоглобинемии после операций с ИК. Первый подход является унифицированным для всех пациентов и позволяет еще до операции предсказывать определенный уровень постперфузионной гемоглобинемии, принимая во внимание особенности технического и методического обеспечения экстракорпорального кровообращения. Второй подход индивидуальный, так как интраоперационная коррекция гемоглобинемии проводится только у тех пациентов, у которых уже развился

внутрисосудистый гемолиз, угрожающий жизни больного вследствие высокой активности процесса и/или исходно существующей дисфункции органов (особенно почек). Данный способ представляет собой, по сути, лечебные мероприятия, в то время как унифицированный метод можно отнести к мерам первичной профилактики постперфузионного гемолиза.

Унифицированный подход дооперационной профилактики гемолиза путем подбора перфузиологического оборудования. В ходе развития индустрии экстракорпоральных технологий было разработано и апробировано множество модификаций аппаратов ИК и их отдельных компонентов: насосов, оксигенаторов, перфузионных магистралей, коронарных отсосов, фильтров и т.д. Поэтому, учитывая недостатки и преимущества отдельных элементов системы экстракорпорального кровообращения, можно предвидеть степень интраоперационной гемоглобинемии и таким образом влиять на выраженность гемолиза.

Первые сведения о различных гемолитических эффектах перфузиологических устройств были получены в 1958 г., когда в Национальном институте здоровья V. O. Bjork сделал доклад о гемолизе, вызываемом механическими насосами. Он показал, что пальчиковый насос вызывает почти в 3 раза более выраженную травму крови по сравнению с двухжелудочковым насосом [31]. Сегодня в кардиохирургии чаще применяются насосы роликового и центрифужного типов. При этом показано, что роликовые насосы полного сжатия вызывают больший гемолиз, чем насосы с неполной окклюзией [16, 29]. Характер потока крови (пульсирующий или не пульсирующий) не влияет на степень выраженности гемолиза [20]. Наиболее предпочтительным является использование центрифужных насосов, обладающих минимальным (на сегодняшний день) травмирующим влиянием на клетки крови [23, 25]. Наряду с этим, в некоторых исследованиях продемонстрировано отсутствие явных преимуществ последних перед роликовыми конструкциями [16, 29]. Сравнительная характеристика центрифужных насосов различных фирм-производителей обнаружила меньший гемолитический эффект у «Rota-flow» («Jostra», Германия) и «Cobe Revo-

lution» («Cobe Cardiovascular, Inc.», США) в сравнении с «Medtronic Biomedicus» («Medtronic, Inc.», США) [22].

Среди наиболее популярных мембранных оксигенаторов Д-703 («Dideco», Италия), «Baxter» («Baxter», США), «Quadrox» («Jostra», Германия), «Hility» («Medos», Германия) и «Spiral Gold» («Bentley», США) максимальным деструктивным влиянием на эритроциты обладает Д-703 и «Baxter», а «Hility» — минимальным [2]. Эксплуатация оксигенаторов с относительно низким («Quadrox BE-НМО 2000», «Jostra», Германия) и высоким гидравлическим сопротивлением («Capiox SX18», «Terumo Cardiovascular Systems Corporation», США) не оказывает влияния на интенсивность гемолиза [28]. При этом уровень сдвиговой деформации в современных оксигенаторах обычно не достигает гемолитического порога (150 Н/м^2) и порога сублетальных повреждений клеток красной крови (от 21 до 43 Н/м^2), что в сочетании с правильным использованием устройства (согласно инструкции производителя) обеспечивает почти нулевое влияние данного компонента ИК на степень постперфузионного гемолиза. Считается, что уровень гемоглобинемии можно снизить, применяя оксигенаторы с гепариновым покрытием [6]. В непокрытых системах этого можно добиться путем предварительной обработки устройств альбумином [29].

Безусловно, свойства поверхности магистралей экстракорпорального контура определяют выраженность постперфузионного гемолиза. Изучение биосовместимости полимерных материалов показало, что наиболее сильным гемолитическим свойством обладают гидрированный и винилпиридин-бутадиеновый каучуки, тефлон и полиэтилен, минимальным — силикон и стекло [5]. В кардиохирургии использование перфузионных магистралей из латекса ассоциировано с высокой степенью гемолиза, а из силастика, поливинилхлорида и силикона — с низкой. При этом гепариновое покрытие поливинилхлоридных трубок усиливает гемоглобинемии в сравнении с таковыми без покрытия [17]. В отношении гепаринизации поверхностей ИК с целью повышения гемолитической стойкости эритроцитов однозначных сведений нет: по одним данным отмечается протективный эффект [29], по другим — нет [17].

В целом, гладкие и гидрофобные перфузионные магистральи, выполненные из биосовместимых материалов и обеспечивающие линейную скорость кровотока не более 1 м/с , вызывают минимальную травму клеток крови [29]. Для снижения постперфузионного гемолиза в аортальных канюлях (самых узких сегментах экстракорпорального контура) давление капли не должно превышать 100 мм рт. ст. , в венозных дренажах присасывающее давление должно быть менее 40 мм рт. ст. [9]. При этом, альтерация эритроцитов незначительно выше при использовании вакуумного типа дренажной системы в сравнении с классической гравитационной [7].

Известно, что самой травматичной частью аппарата ИК является коронарный отсос, а степень гемолиза положительно зависит от скорости его работы и количества аспирированного воздуха. В связи с этим минимизировать повреждение клеток крови в коронарном отсосе можно, применяя широкие трубки, предотвращая поступление воздуха в катетер и его окклюзию тканями операционной раны [29, 31]. Кроме того, в последние годы разработаны автоматизированные дренажные системы с датчиком, регистрирующим количество излившейся крови в операционную рану и темп ее поступления (так называемые «интеллектуальные отсосы»). Применение подобных систем позволяет снизить концентрацию свободного гемоглобина в кровотоке на 20% по сравнению с мануальным коронарным отсосом [31].

Считается, что выраженность гемолиза может значительно возрасти (до 1000 мг/дл и более) при интраоперационном переливании больших объемов донорской эритроцитарной массы и при операциях в условиях глубокой гипотермии [2]. Увеличение длительности ИК, как фактора, включающего в себя комплекс гемолиз-индуцирующих воздействий различных компонентов аппарата, сопровождается линейным ростом концентрации свободного гемоглобина в плазме крови, который сменяется отрицательной динамикой показателя после 90 мин перфузии, что связано с проведением форсированного диуреза и гемофильтрации [2, 31].

Таким образом, информация о технических характеристиках модулей аппарата ИК и вычисление динамических показателей потока крови служат основанием для комплектации наименее травматичной в отношении эритроцитов перфузионной системы. Однако не всегда это дает желаемый результат, и тогда возникает необходимость предотвращения гемолитических осложнений.

Индивидуальный подход к терапии сформировавшейся гемоглобинемии после операций с искусственным кровообращением. С целью редукции гемоглобинемии в настоящее время разработаны способы экстракорпоральной и эндогенной очистки крови от свободного гемоглобина. К таковым относятся традиционные для кардиохирургии методы гемофильтрации и форсирования диуреза во время искусственного кровообращения [2, 18]. Последний представляет собой обязательный элемент общепринятой лечебной программы посттрансфузионных гемолитических осложнений, основные принципы которой могут быть применимы и для кардиохирургических больных с массивным гемолизом. Если консервативные меры оказываются недостаточными, то рекомендуется проводить лечебный обменный плазмаферез, как наиболее эффективный способ элиминации свободного гемоглобина из кровотока [3]. Вместе с тем, переливание больших количеств донорской плазмы создает высокий риск заражения гемотрансмиссивными инфекциями. Поэтому более предпочтительным в условиях ИК является проведение селективной экстракорпоральной очистки крови путем быстропоточной гемофильтрации с использованием крупнопористых фильтров (до 100 килодальтон). Обычные гемофильтры имеют диаметр пор $20\text{--}50 \text{ килодальтон}$, что позволяет удалять лишь димеры гемоглобина (около 32 килодальтон), а не собственно гемоглобин (около 68 килодальтон) [12, 26].

Значимая реверсия гемоглобинемии также достигается путем центрифужной или аппаратной «Cell Saver» отмывки крови [26]. При этом последняя не влияет на свойства циркулирующих эритроцитов после переливания отмывных клеток [13], хотя перед инфузией осмотическая стойкость обработанных таким образом эритроцитов несколько снижается, особенно при выполнении многократной центрифужной отмывки [2]. Реинфузия сильно поврежденных клеток крови или необработанной аутокрови с массивным гемолизом в принципе нежелательна [24, 29].

Современный фармакологический подход в лечении гемолитических осложнений после ИК включает в себя несколько направлений медикаментозного воздействия. Достаточно давно изучается метод стимуляции эндогенных механизмов очищения организма от свободного гемоглобина путем введения экзогенного гаптоглобина, что улучшает тубулярную функцию почек. При этом профилактическое назначение гаптоглобина должно производиться с осторожностью, лучше осуществлять его терапевтическое введение, учитывая количество свободного гаптоглобина, свободного

гемоглобина и клиренс креатинина во время или после ИК [12, 29].

На роль лечебных препаратов при гемолитических осложнениях также претендуют прямые и непрямые доноры оксида азота (NO), предназначенные для восполнения дефицита эндогенного NO, с которым связывается свободный гемоглобин. Ингаляционный NO обладает меньшими побочными свойствами, чем препараты NO с внутривенным введением [27]. Кроме того, показано благотворное действие хелаторов железа (рекомбинантного человеческого трансферрина и лактоферрина у новорожденных, дефероксамина у взрослых), которые позволяют избежать перегрузки организма железом [11], участвующим в патогенезе дисфункции почек при ИК. Введение бикорбаната натрия рекомендуется проводить с целью защелачивания мочи и профилактики повреждения почек, связанного с коагуляцией свободного гемоглобина в условиях кислой реакции [14, 15].

Современные проблемы коррекции постперфузионной гемоглобинемии. Несмотря на прогресс современной перфузиологии и кардиохирургии, проблема интраоперационного разрушения эритроцитов во время ИК до сих пор остается открытой. Так, снижая уровень гемоглобинемии, гемофильтрация сопровождается удалением из кровотока низкомолекулярных биологически активных субстанций, необходимых для поддержания гомеостаза организма (ионов, аминокислот, альбумина, гуморальных факторов иммунитета и др.), и создает дополнительную травму клеток крови [10, 19]. Форсированный диурез активно выводит свободный гемоглобин из плазмы крови, но ускоряет его поступление в почки, где при высокой концентрации этого белка возможны его преципитация и Fe-зависимое повреждение эпителия почечных канальцев, способствующее развитию острой почечной недостаточности [15]. Новый способ лечения гемолиза nitroxyl-донорами или подобными соединениями переводит свободный оксигемоглобин в свободный метгемоглобин, который не взаимодействует с NO, но способствует генерации активных радикалов de novo и оксидативному повреждению органов пациента [8]. Кроме того, по данным К. Кауа и соавт. [21], применение нитропруссид натрия вызывает появление свободного цианида, токсические эффекты которого сочетают энцефалопатию, гипотензию и метаболический ацидоз.

Кроме того, негативное влияние внутрисосудистого гемолиза на организм человека не ограничивается только эффектами свободного гемоглобина. Циркулируя в крови, осколки клеточных мембран и внутриэритроцитарный аденозиндифосфат активируют систему гемостаза, запуская процесс внутрисосудистого свертывания крови и формирования полиорганной недостаточности [1, 4]. Приходится констатировать, что большинство способов устранения свободного гемоглобина (за исключением плазмафереза или отмывания клеток крови) не способны элиминировать фрагменты эритроцитарной плазмолеммы и аденозиндифосфат из кровотока.

Таким образом, методы профилактики гемолитических осложнений при уже возникшей гемоглобинемии не позволяют полностью нивелировать последствия внутрисосудистого гемолиза. Возникает необходимость комбинации нескольких терапевтических подходов, направленных на различные звенья патогенетической цепи развития гемолитических осложнений и защиту отдельных органов. В целом это повышает фармакологическую нагрузку на организм пациента. К тому же у большинства способов имеются ограничения. Так, противопоказанием к проведению форсированного диуреза является снижение фильтрационной

способности почек у пациента до хирургического вмешательства. Учитывая эти обстоятельства, терапия и вторичная профилактика интраоперационного гемолиза в кардиохирургии достаточно индивидуальна и сложна. Поэтому наиболее важно предотвратить или снизить разрушение эритроцитов во время операции, для чего необходимо иметь систему дооперационного прогнозирования выраженности постперфузионной гемоглобинемии. В настоящий момент это возможно только путем подбора максимально биосовместимого оборудования. Однако такой подход не дает желаемого решения проблемы.

Сведения о гемолитических эффектах разнообразных компонентов перфузионных систем многочисленны, но фрагментарны. Кроме того, организм каждого пациента уникален, и определенное сочетание каких-либо внутренних факторов может обуславливать различную гемолитическую стойкость эритроцитов, что является причиной развития различного уровня гемоглобинемии при равном травмирующем воздействии аппарата ИК. В этом случае полезным может оказаться фармакокоррекция нарушений структурно-метаболических свойств эритроцитов до операции. Например, благотворное влияние на гемолитическую стойкость эритроцитов обнаружено у статинов, пентоксифиллина, полиэтиленгликоля с молекулярной массой 20 килодальтон, ингаляционного NO и мелатонина [29], т. е. отдельные сведения о влиянии ряда медикаментов на свойства эритроцитов существуют, но не установлены категории кардиохирургических больных, для которых лечение тем или иным препаратом может оказаться эффективным.

Таким образом, современная система коррекции гемолиза после операций с ИК включает в себя унифицированную его профилактику и индивидуализированную терапию, но лишена персонифицированного подхода к дооперационному прогнозированию постперфузионных гемолитических реакций. Восполнение этого недостатка позволит создать более совершенную программу первичной профилактики гемолитических расстройств у кардиохирургических больных после операций с ИК, что ускорит реабилитацию пациентов и снизит затраты на лечение осложнений в раннем послеоперационном периоде.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Андреев Ю. Н., Баркаган З. С., Буланов А. Ю. и др. Руководство по гематологии. — Т. 3 / Под ред. А. И. Воробьева. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Ньюдиамед, 2005. — 416 с.
2. Дементьева И. И., Морозов Ю. А., Чарная М. А. Интраоперационное повышение концентрации свободного гемоглобина в плазме крови (гемолиз) в кардиохирургии // Кардиология и серд.-сосуд. хир. — 2008. — № 6. — С. 60–63.
3. Дуткевич И. Г. Тактика экстренной диагностики и лечения гемолитических гемотрансфузионных осложнений // Вестн. хир. — 2007. — № 6. — С. 77–80.
4. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита: Экспресс-издательство, 2010. — 832 с.
5. Пестун А. Ф., Русанова Н. А., Суханов Ю. С. Микрофильтрация крови // Вестн. службы крови России. — 2001. — № 4. — С. 43–46.
6. Belboul A., Akbar O., Löfgren C. et al. Improved blood cellular biocompatibility with heparin coated circuits during cardiopulmonary bypass // J. Cardiovasc. Surg. (Torino). — 2000. — Vol. 41, № 3. — P. 357–362.
7. Bevilacqua S., Matteucci S., Ferrarini M. et al. Biochemical evaluation of vacuum-assisted venous drainage: A randomized, prospective study // Perfusion. — 2002. — Vol. 17, № 1. — P. 57–61.

8. Cheung A., Cruz-Schiavone G., Meng Q. et al. Cardiopulmonary bypass, hemolysis and nitroprusside-induced cyanide production // *Anesth. Analg.*—2007.—Vol. 105, № 1.—P. 29–33.
9. Cirri S., Negri L., Babbini M. et al. Hemolysis due to active venous drainage during cardiopulmonary bypass: Comparison of two different techniques // *Perfusion.*—2001.—Vol. 16, № 4.—P. 313–318.
10. Conlisk A. T., Datta S., Fissell W. H., Roy S. Biomolecular transport through hemofiltration membranes // *Ann. Biomed. Eng.*—2009.—Vol. 37, № 4.—P. 722–736.
11. Davis C., Kausz A., Zager R. et al. Acute renal failure after CPB is related to decreased serum ferritin levels // *J. Am. Soc. Nephrol.*—1999.—Vol. 10, № 11.—P. 2396–2402.
12. Glogowski K., Stammers A., Niimi K. et al. The effect of priming techniques of ultrafiltrators on blood rheology: An in vitro evaluation // *Perfusion.*—2001.—Vol. 16, № 3.—P. 221–228.
13. Gu Y. J., Vermeijden W. J., de Vries A. J. et al. Influence of mechanical cell salvage on red blood cell aggregation, deformability, and 2,3-diphosphoglycerate in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *Ann. Thorac. Surg.*—2008.—Vol. 86, № 5.—P. 1570–1575.
14. Haase M., Haase-Fielitz A., Bagshaw S. M. et al. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: A pigment nephropathy? // *Contrib. Nephrol.*—2007.—Vol. 156.—P. 340–353.
15. Haase M., Haase-Fielitz A., Bellomo R. Cardiopulmonary bypass, hemolysis, free iron, acute kidney injury and the impact of bicarbonate // *Contrib. Nephrol.*—2010.—Vol. 165.—P. 28–32.
16. Hansbro S. D., Sharpe A. C., Cathpole R. et al. Hemolysis during CPB: An in vivo comparison of standard roller pumps, non-occlusive roller pumps and centrifugal pumps // *Perfusion.*—1999.—Vol. 14, № 1.—P. 3–10.
17. Harmand M. F., Briquet F. In vitro comparative evaluation under static conditions of the hemocompatibility of four types of tubing for cardiopulmonary bypass // *Biomaterials.*—1999.—Vol. 20, № 17.—P. 1561–1571.
18. Hei F., Irou S., Ma J., Long C. Plasma exchange during cardiopulmonary bypass in patients with severe hemolysis in cardiac surgery // *ASAIO J.*—2009.—Vol. 55, № 1.—P. 78–82.
19. Honoré P. M., Joannes-Boyau O., Collin V. et al. Continuous hemofiltration in 2009: what is new for clinicians regarding pathophysiology, preferred technique and recommended dose? // *Blood Purif.*—2009.—Vol. 28, № 2.—P. 135–143.
20. Kang Y. J., Kim M. G., Son K. H. et al. Experimental investigation of pulsatility effect on the deformability and hemolysis of blood cells // *J. Artif. Organs.*—2010.—Vol. 34, № 4.—P. 103–109.
21. Kaya K., Oguz M., Akar A. R. et al. The effect of sodium nitroprusside infusion on renal function during reperfusion period in patients undergoing coronary artery bypass grafting: A prospective randomized clinical trial // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*—2007.—Vol. 31, № 2.—P. 290–297.
22. Lawson D. S., Ing R., Cheifetz I. M. et al. Hemolytic characteristics of three commercially available centrifugal blood pumps // *Pediatr. Crit. Care Med.*—2005.—Vol. 6, № 5.—P. 573–577.
23. Morgan I. S., Codispoti M., Sanger K., Mankad P. S. Superiority of centrifugal pump over roller pump in pediatric cardiac surgery: Prospective randomised trial // *Eur. J. Cardio. Thorac. Surg.*—1998.—Vol. 13, № 5.—P. 526–532.
24. Nakamura K., Kawahito K. Time-related hemolysis in stored shed mediastinal blood after cardiopulmonary bypass // *J. Artif. Organs.*—2011.—Vol. 14, № 3.—P. 264–267.
25. Nasso G., Costantini C., Petralia A. et al. A new extracorporeal vacuum-assisted device to optimize cardiopulmonary bypass. Comparison with the conventional system // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*—2011.—Vol. 12, № 4.—P. 591–595.
26. Nitescu N., Bengtsson A., Bengtsson J. P. Blood salvage with a continuous autotransfusion system compared with a haemofiltration system // *Perfusion.*—2002.—Vol. 17, № 5.—P. 357–362.
27. Ochoa J., Vilchez M., Palacios M. et al. Melatonin protects against lipid peroxidation and membrane rigidity in erythrocytes from patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery // *J. Pineal. Res.*—2003.—Vol. 35, № 2.—P. 104–108.
28. Simons A. P., Wortel P., van Kan R. A. et al. Pulse conductance and flow-induced hemolysis during pulsatile cardiopulmonary bypass // *Artif. Organs.*—2010.—Vol. 34, № 4.—P. 289–294.
29. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm // *J. of Extra. Corporeal. Technology.*—2008.—Vol. 40, № 4.—P. 257–267.
30. Vermeulen-Windsant I. C., Hanssen S. J., Buurman W. A., Jacobs M. J. Cardiovascular surgery and organ damage: time to reconsider the role of hemolysis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*—2011.—Vol. 142, № 1.—P. 1–11.
31. Wright G. Haemolysis during cardiopulmonary bypass: update // *Perfusion.*—2001.—Vol. 16, № 5.—P. 345–351.

Поступила в редакцию 25.11.2011 г.