

Преимущества и недостатки различных вариантов кровяной кардиopleгии при протезировании аортального клапана у пациентов с гипертрофией миокарда

Пионтек А.А., ГУЗ СОКБ № 1, Отделение анестезиологии-реаниматологии, врач, г. Екатеринбург

Левит А.Л. ГУЗ СОКБ № 1, Отделение анестезиологии-реаниматологии, д.м.н. профессор, зав. отделением, г. Екатеринбург

Клейн А.В. МУ Клинико-диагностический центр, Электронно-микроскопическая лаборатория, к.м.н., врач, г. Екатеринбург

Advantages and disadvantages of different options of blood cardioplegia in patients with myocardial hypertrophy during aortic valve replacement

Piontek A.A., Levit A.L., Kleyn A.V.

Резюме

Отсутствие единства по вопросу о выборе температурного режима защиты миокарда побудило нас сравнить тепловую и холодную кровяную кардиopleгию при протезировании аортального клапана. С 2007 года выполнено 46 операций в условиях тепловой кардиopleгии по коррекции изолированных аортальных пороков. Наряду с стандартными биохимическими показателями, маркерами повреждения миокарда, показателями центральной гемодинамики, мы исследовали морфологию миокарда. Среди всех полученных данных наибольший интерес представляют результаты электронномикроскопического исследования: выраженность деструктивно-дистрофических изменений структуры миокарда меньше при использовании холодной кровяной кардиopleгии. Наличие этих изменений ставит под сомнение целесообразность применения тепловой кровяной кардиopleгии при протезировании аортального клапана у больных с гипертрофией миокарда. **Ключевые слова:** Кардиopleгия, гипертрофия миокарда, электронномикроскопическое исследование, миофибриллы, митохондрии.

Resume

Lacking unity in choosing conditions of temperature for myocardial protection during aortic valve replacement, we are incited to compare warm and cold cardioplegia. 46 aortic valve surgeries in conditions of warm cardioplegia were performed since 2007. We examined myocardial morphology parallel with standard biochemical values, markers in cardiovascular disorders, central hemodynamic values. Among all data received results of electron microscopic study attract the most interest showing that the intensity of destructive and dystrophic changes of myocardial structure are lower in cold blood cardioplegia. Presence of such changes put in doubt advisability of warm blood cardioplegia during aortic valve replacement in patients with myocardial hypertrophy. **Key words:** cardioplegia, myocardial hypertrophy, electron microscopic (microscopical) study, miofibrils, mitochondria.

Введение

Увеличение количества операций с искусственным кровообращением, расширение показаний к протезированию клапанов сердца диктует необходимость оптимизации методов кардиopleгии и защиты миокарда. Температурный режим кардиopleгии является важным компонентом защиты миокарда и предметом дискуссий. Наиболее сложной является кардиопротекция при гипертрофии миокарда у больных с аортальными пороками, количество операций у которых увеличивается во всем мире и в нашей стране. [3,11,12]

Одно из первых упоминаний тепловой кардиopleгии относится к 1957 году, когда группа Lillihel сделала сообщение об использовании раствора Melrose для ретроградной перфузии сердца через коронарный синус. Пытаясь снизить потребности миокарда в кислороде и продлить безопасный период ретроградной перфузии, было исполь-

зование сочетание кровяной перфузии в сочетании с введением раствора цитрата калия (раствор Melrose). Однако используемые высокие концентрации калия до 245 мэкв/л оказались токсичными. Возрождением Тепловой Кровяной Кардиopleгии (ТККП) можно считать появление в 1989-1990 г.г. работ Т.А. Salento, где вновь говорится о применении, непрерывной ретроградной кровяной кардиopleгии.[1]

За неполные 20 лет были отмечены такие преимущества использования ТККП как большая частота спонтанного восстановления сердечной деятельности, более низкие уровни маркеров повреждения миокарда, снижение объема и продолжительности адреномиметической поддержки, уменьшение потребности в антиаритмической терапии, уменьшение потребности в применении внутриаортальной баллонной контрпульсации, уменьшение количества перин- и послеоперационных инфарктов миокарда, снижение летальности.[4,5,8]

Однако многие исследователи приводят данные, свидетельствующие о повышении потребности в инотропной поддержке в интраоперационном периоде, более высоких уровнях тропонина I в послеоперационном периоде,

Ответственный за ведение переписки -

Пионтек Алексей Андреевич

620147 Екатеринбург пр. Решетникова 9-34

kalipsol@inbox.ru

повышении уровней миокардиального лактата, глицерола, КФК-МВ во время ИК и через 24 часа, снижении уровней внутриклеточного глутамата и АТФ в раннем постперфузионном периоде при тепловой кровяной кардиоплегии. [2,6,7,9,10] Отсутствие единства по вопросу о выборе температурного режима кардиоплегии при протезировании аортального клапана у больных с гипертрофией миокарда побудило нас предпринять настоящее исследование.

Цель исследования

Сравнить Тепловую Кровяную кардиоплегию (ТККП) и Холодовую Кровяную Кардиоплегию (ХККП) как варианты защиты миокарда при протезировании аортального клапана у пациентов с гипертрофией миокарда в условиях искусственного кровообращения.

Дизайн исследования

Открытое контролируемое рандомизированное исследование.

Материалы и методы

С 2007 года в клинике было выполнено 189 операций по коррекции изолированных аортальных пороков, из них в условиях ТККП 46, в условиях ХККП 143.

Критерии включения: все больные подлежащие оперативной коррекции аортального порока старше 18 лет. Критерии исключения: признаки системного воспаления, мультифокальный атеросклероз, ОНМК/ПНМК в анамнезе, сахарный диабет с инсулинопотребностью.

После разрешения Этического комитета больницы больные, вошедшие в исследование (46 человек) были разделены на 2 группы (табл.1): 1 – Холодовая кровяная кардиоплегия, 2 – Тепловая кровяная кардиоплегия.

Во второй группе кардиоплегический раствор подавался через аорту и коронарный синус (анте-ретроградно)

у 18 пациентов – ТККП1, только через аорту (антеградно) у 10 пациентов – ТККП2.

Всем пациентам проведена стандартная премедикация (бензодиазепины рег ос накануне и утром перед операцией, наркотический анальгетик и атропин внутримышечно). Обезболивание, по принятой в клинике методике, на основе фентанила (5-7 мкг/кг/мин) и изофлюрана 0,5-0,8 МАС. На время искусственного кровообращения (ИК) тотальная внутривенная анестезия - фентанил в той же дозе и мидазолам (дормикум) 10 мг/час. ИВЛ аппаратом AS/3, ДО - 7 мл / кг, ЧД - 10-12 в мин., FiO2 - 0,55. PEEP - 0 см вод.ст.

Методика ИК. Нормотермическое искусственное кровообращение проводилось на аппарате Stockert III с температурой в пищеводе 36-37 °С, оксигенаторами Affinity, Cariox 25, D903 артериальная ловушка с размером пор 40 м. Заполнение бескровное 1,7-1,8 литра включая гепарин и антибиотик. Расчетная объемная скорость перфузии - 2,5 л/мин/м². Газоток: 1:2 ОСП FiO2 0,5 – 0,7. Регуляция КЩС в режиме а - стат. Канюляция сосудов: раздельно верхняя и нижняя полые вены, дуга аорты выше устья коронарных артерий.

Методика кардиоплегии. Во всех случаях используются системы доставки кардиоплегии Didaco, два 6-дюймовых насоса. Соотношение перфузат: фармакологическая часть - 4:1. При ХККП температура легоческого раствора 10 °С, при ТККП 36-37 °С.

Мониторинг обеспечивается системой Datex-Ohmeda AS/5. Непрерывно мониторируются ЭКГ, инвазивное АД, СVP, SpO2, динамика сегмента ST. Методом препульмональной термодилуции определяется показатели центральной гемодинамики, и оценивается кислородный транспорт. Проводится стандартный мониторинг периода ИК. Дополнительные исследования приведены в таблице 2.

Таблица 1. Характеристика пациентов.

	ХККП	ТККП1	ТККП2	p
Количество	18	18	10	
Пол (м/ж)	9м 9ж	10м 8ж	4м 6ж	
Возраст (лет)	57,2±7,3	56,1±9,2	50,4±7,1	p>0,05
EF (%)	61,9±12,4	63,1±9,8	66,2±5,8	p>0,05
NYHA (ф.кл.)	2,4	2,7	2,4	p>0,05
ИММ (г/м ³)	246±86,2	239±116,6	242±72,7	p>0,05
Сопутствующая патология	83,3%	88,9%	90%	

Таблица 2. Дополнительные исследования

Время	Исследование
До ИК	Исследование центральной гемодинамики, кислородного транспорта КФК, АСаТ, АЛаТ, лактат, мочевины.
После ИК	Исследование центральной гемодинамики, кислородного транспорта, лактат.
Через 6 часов	КФК, Тропонин Т.
Через 18 часов	Исследование центральной гемодинамики, кислородного транспорта КФК, Тропонин Т, АСаТ, АЛаТ, лактат, мочевины.

Таблица 3. Длительность искусственного кровообращения и характер восстановления гемодинамики при различных вариантах кардиopleгии.

	ХККП	ТККП1	ТККП2	p
ИК (мин)	108±29,3*	120,4±26,4*	86,4±17,9*	*p<0,05
Ао (мин)	88,6±23,9	100,7±24,8**	71,4±13,2**	**p<0,05
Спонтанное восстановление (чел/%)	3 (16,7%)	12 (66,7%)	8 (80%)	
Среднее количество ЭДС (раз)	2,05	0,56	0,3	
Количество ЭДС (раз/чел)	2,46±2,1	1,67±0,82	1,5±0,71	
ЭКС (чел/%)	1 (5,5%)	4 (22,2%)	0	
Адреналин (мкг/кг/мин)	0,14±0,17***	0,058±0,03***	0,045±0,02***	***p<0,05

Забор материала правого предсердия для ультраструктурного исследования производился непосредственно перед снятием зажима с аорты. Фиксация в 2,5% растворе глутарового альдегида.

Кроме того, мы оцениваем качественное и количественное восстановление сердечной деятельности после ИК. Длительность ИВЛ, сроки пребывания в ОРИТ, кровопотерю, осложнения, летальность. Полученные результаты обработаны с использованием методов вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

Длительность искусственного кровообращения, пережатия аорты, характеристика восстановления эффективной сердечной деятельности после снятия зажима с аорты приведены в таблице 3.

Длительность ИК достоверно различается во всех группах в случае ТККП1 на 10,3% больше чем ХККП и в группе ТККП2 на 20% меньше, соответственно. Однако длительность ишемии достоверно была больше при ТККП1 на 29,1% чем при ТККП2.

Спонтанное восстановление при ТККП1 чаще, а наилучший результат при ТККП2.

Среднее количество ЭДС при тепловой кардиopleгии меньше, а наименьшее при ТККП2, аналогичным образом выглядит и ситуация с количеством ЭДС у одного пациента.

Потребность в электрокардиостимуляции была больше при ТККП1 на 25% по сравнению с ХККП. Дозы адреналина на момент восстановления сердечной деятельности достоверно различались и наименьшая составляет $0,045 \pm 0,02$ мкг/кг/мин в группе ТККП2, что на 22,4% меньше в группе ТККП1 и на 67,9% чем в группе ХККП соответственно. Достоверных различий между группами по длительности ИВЛ и срокам пребывания в ОРИТ не отмечалось.

Показатели центральной гемодинамики во всех группах достоверно не различались.

Уровни тропонина Т, как кардиоспецифического фермента различались достоверно только между двумя группами через 6 часов после операции. Он был в группе ХККП ниже на 24,8% чем при ТККП1 ($p < 0,05$).

Уровень лактата через 18 часов после операции был достоверно выше ($p < 0,05$) при ХККП.

Таким образом, несоответствие клинки и биохимических данных при сравнении ХККП и ТККП заставило нас оценить морфологию миокарда.

При электронномикроскопическом исследовании миокарда при ante-ретроградной подаче кардиopleгического раствора - ТККП1 (рисунок 1) обнаружены существенные изменения ультраструктур. Состояние миофибрилл свидетельствует об их относительной функциональной сохранности. Полоски А, I, M, N, Z, прослеживаются достаточно четко, но в некоторых участках как бы «размыты». В большинстве миофибрилл можно различить молекулярные нити миозина и актина. Однако местами имеется их локальное разволокнение. Отмечается резко выраженное просветление и увеличение объема саркоплазмы. В ней между миофибриллами беспорядочно располагаются многочисленные митохондрии с нарушением двуконтурности мембран, частичным лизисом крист и просветлением матрикса. Во многих полях зрения обнаруживалось большое количество аутофагосом.

При anteградной подаче кардиopleгического раствора - ТККП2 (рисунок 2) отмечается удовлетворительная выраженность А и Z полосок, неравномерная чет-



Рисунок 1. Миокард при ТККП1. В расширенной и резко просветленной саркоплазме большое количество аутофагосом.

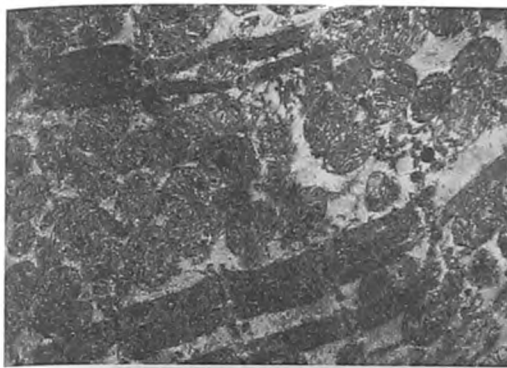


Рисунок 2. Миокард при ТККП2.

А и Z полоски и миофибриллы выражены удовлетворительно, отечная саркоплазма, набухание матрикса митохондрий.

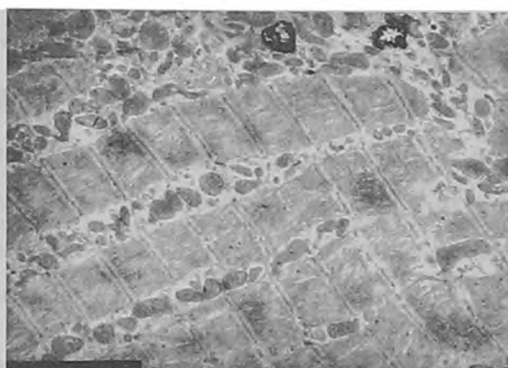


Рисунок 2. Миокард при ХККП.

В расширенной и резко просветленной саркоплазме большое количество аутофагосом.

кость миофибрилл и некоторое снижение количества гранул гликогена. В расширенной вследствие отека саркоплазме определяются митохондрии с набухшим матриксом и нечеткими кристами. Строма миокарда также отечна, разволокнена.

А в группе ХККП (рисунок 3) изменения ультраструктур выражены меньше. Структура миофибрилл (полоски А, I, M, N, Z, молекулярные нити миозина и актина) более четкая, окружающая миофибриллы саркоплазма не так резко расширена. Располагающиеся в ней митохондрии в большинстве своем гиперхромные, что говорит о напряженности энергетических процессов в них. Вместе с тем, встречаются митохондрии с просветленным матриксом, нарушением двуконтурности мембран и разрушением крист, так же встречаются единичные аутофагосомы.

Пациенты практически не отличаются по демографическим признакам и по исходной тяжести состояния. У всех имеется выраженная гипертрофия миокарда. Несмотря на

лучшее восстановление сердечной деятельности после тепловой кардиоплегии, уровень маркеров повреждения миокарда при холодной кардиоплегии ниже. Выраженность деструктивно-дистрофических изменений структуры миокарда при электронной микроскопии также меньше при использовании холодной кровяной кардиоплегии. Таким образом, очевидны преимущества протективного действия гипотермии при выраженной гипертрофии миокарда. Тем не менее, ни в одном случае не было отмечено жизнеугрожающих осложнений во время и после операции, и все больные были выписаны из стационара.

Заключение

Наличие структурных изменений миокарда, выявленных при электронной микроскопии, ставит под сомнение целесообразность применения тепловой кровяной кардиоплегии при протезировании аортального клапана у больных с гипертрофией миокарда. ■

Литература:

1. Бокери Л.А., Вольгушев В.Е. Нормотермическая кардиохирургия: истории, достижения, перспективы. *Анналы хирургии*, №6, 2005 г., с.11-17.
2. Ascione R., Caputo M., Gomes W.J. et al. Myocardial injury in hypertrophic hearts of patients undergoing aortic valve surgery using cold or warm blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:440-446
3. Bezon E., Choplain J.E., Khalifa A.A.A. et al. Continuous retrograde blood cardioplegia ensures prolonged aortic cross-clamping time without increasing the operative risk. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 5 (2006) 403-407
4. Calafiore A.M., Teodori G., Mezzetti A., et al. Intermittent Antegrade Warm Blood Cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995;59:398-402
5. Franke U.F.W., Korsch S., Wittwer T. et al. Intermittent antegrade warm myocardial protection compared to intermittent cold blood cardioplegia in elective coronary surgery - do we have to change? *Eur J Cardiothorac Surg* 23 (3) 341-346, 2003
6. Ghazy T., Allham O., Ouda A. et al. Is repeated administration of blood-cardioplegia really necessary? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009 May; 8(5):517-21.
7. Gomes W. J., Ascione R., Suleiman M. S. et al. The effect of cold and warm blood cardioplegia on intracellular substrates in patients with hypertrophic hearts. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, Apr./June 2000, vol.15, no.2, p.160-168.
8. Kawahito K., Mohara J., Misawa Y., et al. Assessment of the myocardial protective effect of antegrade warm blood cardioplegia by measuring the release of biochemical markers. *Surg Today*. 1999; 29(4): 322-326.
9. Matsuura H., Lazar H.L., Yang X. et al. Warm versus cold blood cardioplegia-is there a difference? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993 Vol 105, 45-51
10. Poling J., Rees W., Mantovani V. et al. Evaluation of myocardial metabolism with microdialysis during bypass surgery with cold blood or Calafiore cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* 30 (2006) 597-603
11. Salerno T.A. Warm heart surgery: reflections on the history of its development. *J Card Surg* 2007;22:257-259
12. Tolis G.A., Sfyras N., Astras G. et al. Valve Replacement under Retrograde Warm-Blood Cardioplegia. *Tex Heart Inst J* 1998; 25(3): 185-193.