

*На правах рукописи*

**Пионтек Алексей Андреевич**

**ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ТЕПЛОВОЙ И ХОЛОДОВОЙ  
КРОВЯНОЙ КАРДИОПЛЕГИИ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ  
АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦИЕНТОВ  
С ГИПЕРТРОФИЕЙ МИОКАРДА**

14.01.20 – Анестезиология - реаниматология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата наук

Екатеринбург - 2011

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

### **Научный руководитель**

Доктор медицинских наук, профессор      **Левит Александр Львович**

### **Официальные оппоненты**

Доктор медицинских наук, профессор      **Козлов Игорь Александрович**

Доктор медицинских наук, профессор      **Егоров Владимир Михайлович**

### **Ведущая организация**

Федеральное государственное учреждение «Научно – исследовательский институт патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «29» сентября 2011 г. в «10» часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.01, созданного при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии [www.usma.ru](http://www.usma.ru)

Автореферат разослан «23» августа 2011 г.

Ученый секретарь совета  
по защите докторских диссертаций  
доктор медицинских наук, профессор



**Руднов В.А.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** В мире примерно около 700 тыс. человек ежегодно подвергаются операциям на открытом сердце. В нашей стране выполняется весь набор кардиохирургических вмешательств, но объем этой помощи в десятки раз ниже необходимого минимума. Сердечнососудистая хирургия располагает полным арсеналом средств для лечения всех известных в настоящее время болезней сердца и сосудов. Современное общество очень широко пользуется благами сердечнососудистой хирургии, а сама сердечнососудистая хирургия имеет основной стержень развития – искусственное кровообращение (Бокерия Л.А., 2003).

На сегодняшний день проблема защиты миокарда при операциях с ИК находится на стыке кардиохирургии, кардиоанестезиологии и перфузиологии. Ни в одном разделе оперативной кардиологии, нет такого полиморфизма в подходах и оценках, как в проблеме защиты миокарда (Локшин Л.С. 1998, Акчурин Р.С. 2001). Широкий спектр стратегий для защиты миокарда привел к искусственному созданию сопернических позиций, что касается тепловой и холодной кровяной кардиopleгии, антеградного и ретроградного пути доставки, прерывистого и непрерывного введения (Salerno Т.А. 2007). Недавний обзор кардиохирургической практики показал, что 56% хирургов используют холодную кровяную кардиopleгию, 14% используют тепловую кровяную кардиopleгию, 14% используют фармакохолодную кардиopleгию и 16% не используют кардиopleгию вообще. Среди перечисленных 21 % использует ретроградное введение кардиopleгического раствора (Jacob S. 2008). На сегодняшний день не существует «идеальной» или универсальной методики интраоперационной кардиопротекции, предотвращающей дисфункцию миокарда (Андреев Д. Б. 2003).

Пороки клапанов сердца занимают одно из главных мест в структуре сердечнососудистых заболеваний, уступая в качестве причины инвалидизации и смертности от кардиальных причин лишь ишемической болезни сердца. В лечебно-профилактических учреждениях Минздравсоцразвития РФ в 2007

году среди населения РФ было выявлено 195581 случаев клапанной патологии сердца (Бокерия Л.А. 2009). Протезирование клапанов сердца на протяжении полувека остается наиболее распространенным методом лечения патологии клапанного аппарата. В настоящее время в мире ежегодно имплантируется около 265 тыс. искусственных клапанов сердца. По частоте встречаемости поражение аортального клапана различного генеза стоит в современной кардиологии на третьем месте после артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца; так, в США ежегодно проводится более 50 000 операций по поводу аортального стеноза (Дземешкевич С.Л. 2006). В РФ в 2009 году по поводу аортальных пороков выполнено лишь 5178 вмешательств.

Однако, за этот же год в РФ, количество операций с ИК выросло на 10,6% с 30463 до 33697, а количество операций по протезированию аортального клапана на 6,7 % с 4726 до 5063 (Бокерия Л.А. 2010). Увеличение количества операций с ИК, особенно у пациентов с высоким риском, диктует необходимость оптимизации методов защиты миокарда (Хубулава Г.Г. 2009). Температурный режим кардиopleгии является важным компонентом защиты и предметом дискуссий. Наиболее сложной является кардиопротекция при гипертрофии миокарда у больных с аортальными пороками, количество операций у которых неуклонно растет (Чернявский А.М. 2005, Bezon E. 2006, Lichtenstein S.V. 1991, Casalino S. 2008).

До настоящего времени не решены такие вопросы кардиопротекции гипертрофированного сердца как выбор метода защиты миокарда, обоснование его в плане воздействия на центральную гемодинамику, маркеры повреждения миокарда, изменения ультраструктур (Илюхин И.Л. 2003, Шихвердиев Н.Н. 2006). Сегодня отсутствуют определенно обоснованные показания к использованию того или иного метода защиты у пациентов с гипертрофией миокарда. Также нет четких данных в отношении безопасности различных вариантов тепловой кардиopleгии (Бокерия Л.А. 2005). Многообразие подходов к выбору варианта кардиopleгии свидетельствует об отсутствии оптимального метода и подтверждает необходимость

дальнейшего изучения проблемы. Это и явилось стимулом для проведения настоящего исследования.

### **Цель исследования**

На основании оценки тепловой и холодной кровяной кардиopleгии выбрать оптимальный способ защиты сердца при протезировании аортального клапана в условиях ИК у пациентов с гипертрофией миокарда.

### **Задачи исследования**

1. Изучить влияние тепловой кровяной кардиopleгии на восстановление эффективной сердечной деятельности, и течение ближайшего послеоперационного периода после протезирования аортального клапана у пациентов с гипертрофией миокарда.
2. Изучить влияние холодной кровяной кардиopleгии на восстановление эффективной сердечной деятельности, и течение ближайшего послеоперационного периода после протезирования аортального клапана у пациентов с гипертрофией миокарда.
3. Сравнить преимущества и недостатки холодной кровяной кардиopleгии и тепловой кровяной кардиopleгии при восстановлении эффективной сердечной деятельности, и течении ближайшего послеоперационного периода после протезирования аортального у пациентов с гипертрофией миокарда.
4. На основании данных центральной гемодинамики, биохимических маркеров, ультраструктурных изменений в миокарде обосновать целесообразность выбора одной из методик кардиopleгии у пациентов с гипертрофией миокарда при протезировании аортального клапана.

### **Научная новизна**

Впервые проведена сравнительная оценка кардиопротективного эффекта антеградной и ретроградной тепловой кровяной кардиopleгии и холодной кровяной кардиopleгии у больных с гипертрофией миокарда при протезировании аортального клапана.

Впервые доказано, что, при увеличении длительности ишемии снижается кардиопротективный эффект тепловой кровяной кардиopleгии независимо от способа подачи раствора, в то время как, холодовая кровяная кардиopleгия обеспечивает стабильные показатели центральной гемодинамики.

Впервые доказано что, несмотря на длительное восстановление эффективной сердечной деятельности после холодовой кровяной кардиopleгии деструктивно-дистрофические изменения миокарда менее выражены, чем после тепловой кардиopleгии.

### **Практическая значимость**

Обоснована безопасность как тепловой, так и холодовой кровяной кардиopleгии у пациентов с гипертрофией миокарда при протезировании аортального клапана.

Полученные результаты не позволяют рекомендовать тепловую кровяную кардиopleгию в качестве метода выбора у пациентов с гипертрофией миокарда и длительным временем пережатия аорты при протезировании аортального клапана.

Для защиты гипертрофированного миокарда при удлинении времени пережатия аорты при протезировании аортального клапана следует применять холодовую кровяную антеградную кардиopleгию.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

У пациентов с гипертрофией миокарда увеличение длительности ишемии при тепловой кровяной кардиopleгии ухудшает кардиопротективный эффект и ухудшает ряд показателей центральной гемодинамики и транспорта кислорода.

У пациентов с гипертрофией миокарда увеличение длительности ишемии при холодовой кровяной кардиopleгии не влияет на кардиопротективный эффект, обеспечивает стабильные показатели центральной гемодинамики и транспорта кислорода.

У пациентов с гипертрофией миокарда тепловая и холодная кровяная кардиоплегия вызывают деструктивно-дистрофические изменения в миокарде, которые в большей степени выражены при тепловой кардиоплегии.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Методика тепловой кровяной кардиоплегии при протезировании аортального клапана, метод комплексной оценки эффективности защиты миокарда внедрены в практику отделения анестезиологии-реаниматологии ГУЗ СОКБ №1, кардиохирургического отделения №1, кардиохирургического отделения №2 центра сердца и сосудов им. М.С. Савичевского ГУЗ СОКБ №1. У пациентов с гипертрофией миокарда и длительным временем пережатия аорты в качестве метода выбора защиты миокарда обоснована методика холодной кровяной кардиоплегии. Результаты работы используются в учебном процессе кафедры сердечно-сосудистой хирургии ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России.

### **Апробация работы**

Материалы исследования доложены на Областной научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов Свердловской области (Екатеринбург, 2008), на XIV ежегодной сессии научного центра сердечно-сосудистой хирургии им А.Н. Бакулева РАМН (Москва, 2010), на Седьмом Всероссийском съезде по экстракорпоральным технологиям (Москва, 2010).

### **Объем и структура работы**

Содержание диссертации изложено на 106 листах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав, заключения, выводов, указателя использованной литературы, включающего 23 источника на русском языке и 129 иностранных источников. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 22 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** В период с 2007 по 2009 год на базе отделения анестезиологии и реанимации ГУЗ СОКБ № 1 было обследовано 54 пациента. Все манипуляции и забор материала проводился

одним исследователем. На проведение исследований имеется разрешение этического комитета больницы.

Критерии включения: все больные подлежащие оперативной коррекции аортального стеноза старше 18 лет с индексом массы миокарда (ИММ) больше 120.

Критерии исключения: признаки системного воспаления, мультифокальный атеросклероз, ОНМК/ПНМК в анамнезе, сахарный диабет с инсулинопотребностью.

Пациенты были разделены на 3 равные группы (n=18). Одной бригадой хирургов всем пациентам выполнено протезирование аортального клапана в условиях нормотермического искусственного кровообращения с применением различных вариантов кровяной кардиopleгии.

Первая группа включает пациентов прооперированных с применением тепловой кровяной анте-ретроградной кардиopleгии (ТККП1), из них 9 мужчин и 9 женщин в возрасте от 34 до 63 лет. У всех пациентов имелась гипертрофия миокарда ЛЖ, ИММ от 144,6 г/м<sup>2</sup> до 457,6 г/ м<sup>2</sup>, недостаточность кровообращения от I до III ф.кл. по NYHA или от 1 до 2Б ст. по Василенко. При этом фракция выброса ЛЖ по данным дооперационной эхокардиографии была удовлетворительная от 53,4 до 76,9%. 16 больных (88,9%) имели сопутствующую патологию: гипертоническую болезнь II ст. и более, хроническую обструктивную болезнь легких, ожирение.

Вторая группа включает пациентов прооперированных с применением тепловой кровяной прерывистой антеградной кардиopleгии (ТККП2), из них 10 мужчин и 8 женщин в возрасте от 44 до 68 лет. У всех пациентов имелась гипертрофия миокарда ЛЖ ИММ от 151,3 г/м<sup>2</sup> до 393,2 г/м<sup>2</sup>, недостаточность кровообращения от I до III ф.кл. по NYHA или от 1 до 2Б ст. по Василенко. Фракция выброса ЛЖ 44,7 - 73,5%. У 15 больных (83,3%) отмечалась сопутствующая патология.

Третья группа включает пациентов прооперированных с применением холодной кровяной прерывистой антеградной кардиopleгии (ХККП), из них



9 мужчин и 9 женщин в возрасте от 44 до 67 лет. У всех пациентов имелась гипертрофия миокарда ЛЖ ИММ от 134,1 г/м<sup>2</sup> до 430,1 г/м<sup>2</sup>, недостаточность кровообращения от II до III ф.кл. по NYHA или от 1 до 2Б ст. по Василенко. Фракция выброса ЛЖ 42,0 - 74,3%. 15 больных (83,3%) имели сопутствующую патологию.

Группы статистически не отличались по демографическим признакам и исходной тяжести состояния.

Для анестезиологического пособия применялся многокомпонентный наркоз на основе фентанила и изофлюрана. Индукция включала фентанил в дозе 2 – 4 мкг/кг, мидазолам (дормикум) 0,12 – 0,16 мг/кг. Миорелаксация в течение всей операции достигалась однократным введением ардуана (пипекурония бромид) в дозе 0,15 – 0,2 мг/кг. После интубации трахеи проводилась ИВЛ в режиме нормовентиляции аппаратом AS/3 Anesthesia Delivery Unit, Datex-Engstrom Division, Instrumentarium Corp., Finland. Всем пациентам устанавливали назогастральный зонд. Основной наркоз включал фентанил в дозе 7 мкг/кг/час и изофлюран (0,7-0,8 MAC). Во время ИК проводили тотальную внутривенную анестезию с использованием фентанила 7 мкг/кг/час и мидазолама 0,1 мг/кг/час. Во время ИК среднее артериальное давление поддерживали не ниже 50 мм рт. ст., считая этот уровень нижней границей допустимого для обеспечения адекватного мозгового кровотока.

Инфузионная терапия до ИК проводилась в объеме 2,5-3 мл/кг и состояла в основном из кристаллоидных растворов. После ИК инфузионная программа включала ингибиторы фибринолиза, коллоидные и кристаллоидные растворы.

Во время всех операций использовался пятимоторный АИК Stockert III; одноразовые мембранные оксигенаторы Capiox SX-25, RX-25, Sorin Biomedica, Italy; D-905, 903, Dideco, Italy; или Affinity, Medtronic, USA. Контур АИКа всегда включал артериальную ловушку с размером пор 40 микрон. ИК проводили в режиме  $\alpha$ -stat, в связи, с чем в оксигенатор подавали смесь

кислорода и воздуха. Гепаринизация осуществлялась непосредственно перед канюляцией аорты, гепарин вводился внутривенно из расчета 3 мг/кг.

Первичное заполнение АИКа во всех случаях было бескровным. Объем его составлял 1,7 – 1,8 л и состоял из коллоидных кровезаменителей (6% HES в объеме 0,5 л и маннит 200 мл), кристаллоидных растворов (Плазмалит, Стерофундин, Ионостерил, 1%-й раствор хлорида калия) в количестве 0,8 – 0,9 л и 100 мл 5% раствора гидрокарбоната натрия. Кроме того, первичный объем включал 10 000 Ед. гепарина и антибиотик широкого спектра действия (обычно цефалоспорины III поколения). Уровень гемодилюции поддерживали в пределах 25-30%, показатель гематокрита - не ниже 23 %.

Хирургический доступ и доступ для подключения АИКа обеспечивались посредством срединной стернотомии. Канюлировалась восходящая аорта, осуществлялась раздельная канюляция верхней и нижней полых вен. Зажим на аорту накладывали выше места отхождения коронарных артерий.

После начала ИК поддерживалась в пределах 36,5 – 37,0°C, в пищеводе. Объемная скорость перфузии составляла 2,5 л/м<sup>2</sup>/мин и оставалась постоянной в течение всего ИК. Газоток составлял 1/2 от минутной производительности АИКа, FiO<sub>2</sub> – 0,5-0,6 в зависимости от уровня p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> и p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> в перфузате. По мере готовности накладывали зажим на аорту, останавливали сердце, производили протезирование аортального клапана. После герметизации всех камер сердца и профилактики воздушной эмболии снимали зажим с аорты, восстанавливали сердечную деятельность. При стабильных показателях гемодинамики, газообмена, нормальной ЭКГ – картине останавливали ИК, деканюлировали правые отделы, постепенно возвращали весь объем перфузата из магистралей аппарата в сосудистое русло больного, удаляли аортальную канюлю.

Гепарин нейтрализовали протамина сульфатом в соотношении 1:1. После окончания перфузии при повышенной кровоточивости внутривенно вводили ингибиторы протеаз (гордокс) в дозе 1000000 ед.

В первой группе применена методика тепловой анте-ретроградной кровяной кардиopleгии (ТККП1). Для проведения кардиopleгии мы использовали одноразовые кардиopleгические системы Dideco, Italy, имеющие встроенный теплообменник; два 6-дюймовых насоса, входящих в АИК. Благодаря различию диаметров магистралей кристаллоидная и кровяная части кардиopleгического раствора смешивались в соотношении 1:4. Основным компонентом фармакологической части кардиopleгического раствора является калия хлорид, (таблица 1) который присутствует в растворе в количестве 100 мЭкв/л «раствор №1» или 50 мЭкв/л «раствор №2» (Tolis G.A. 1998).

Таблица 1

## Окончательные физико-химические свойства кардиopleгических растворов

Параметр	«Раствор №1»	«Раствор №2»
Концентрация $K^+$ , ммоль/л	100	50
Гематокрит, %	20	
Осмолярность, мосм/л	300 – 330	
$pO_2$ , мм рт. ст.	180 – 200	
pH	7,37 – 7,43	
Температура, °C	37°C	

При помощи одного из роликовых насосов АИКа оксигенированный перфузат из оксигенатора смешивали с кристаллоидной частью, подаваемой другим насосом, раствор согревался в теплообменнике и подавался в корень аорты. После наложения зажима на аорту в коронарное русло антеградно вводили индукционную дозу кардиopleгического «раствора №1» в объеме не менее 1000 мл или больше в зависимости от массы миокарда до наступления стойкой асистолии. Во время введения контролировали давление в кардиopleгической магистрали до 140-150 мм.рт.ст. и температуру раствора. Скорость введения составляла 250-300 мл/мин. Через 5-10 минут переходили на непрерывное ретроградное введение «раствора №2» через коронарный синус, поддерживая давление в кардиopleгической системе на уровне 35-40 мм. рт.ст. Введение кардиopleгического раствора прекращали за 10-15 мин

перед снятием зажима с аорты. Кардиоплегический раствор, поданный в коронарное русло, через коронарный синус и правые отделы сердца дренировался в венозный резервуар, где смешивался с перфузатом.

Во второй группе применена методика **тепловой прерывистой антеградной кровяной кардиopleгии** (ТККП2). Оборудование и физико-химические свойства кардиоплегических растворов не отличались от предыдущей методики. Методика введения индукционной дозы кардиоплегического раствора не отличалась от ТККП1. В дальнейшем кардиopleгию осуществляли, применяя «раствор №2». Поддерживающая доза раствора составляла 500 мл. Давление в кардиоплегической системе поддерживали не выше 100 мм рт. ст., скорость введения составляла 250 мл/мин. Интервалы между введениями поддерживающих доз кардиоплегического раствора – 20 минут. В течение этого времени, как правило, отмечалась асистолия.

В третьей группе применена методика **холодовой прерывистой антеградной кровяной кардиopleгии** (ХККП) в модификации разработанной в Свердловском межобластном кардиохирургическом центре ОКБ №1 в 1988 году (Якимов В.Б. 1993). Техника проведения кардиopleгии не отличалась от предыдущей, но концентрация К в кардиоплегическом «растворе №2» был ниже (25 ммоль/л), а температура раствора составляла 8-10°C. Интервалы между введениями поддерживающих доз кардиоплегического раствора – 25-30 минут.

**Инструментальные методы исследования.** ИММ рассчитывали по формуле Деверье на основании данных дооперационной ЭхоКГ  $1,04 \times [(КДР + \text{толщина МЖП} + \text{толщина ЗСЛЖ})^3 - КДР^3] - 13,6$  где КДР- конечнодиастолический размер ЛЖ, МЖП- межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ (Devereux R.B. 1995)

Для оценки сердечной деятельности во время операции мониторировали ЭКГ в двух отведениях – во II и V<sub>5</sub>. Фиксировали нарушения ритма и проводимости блокада, определяли необходимость проведения наружной

электрокардиостимуляции (ЭКС), характер восстановления сердечной деятельности, наличие признаков ишемии и повреждения миокарда. ЭКГ в 12 стандартных отведениях записывали до операции, в течение часа после поступления пациента в отделение реанимации, далее, если не требовалось чаще, – один раз в сутки на протяжении всего периода нахождения больного в отделении.

В качестве основных критериев эффективности кардиоплегии нами приняты следующие: быстрота развития асистолии, отсутствие предшествующей ей фибрилляции желудочков, сохранение асистолии и электрического покоя в течение всего основного этапа операции,

В течение всей операции и ближайшего послеоперационного периода определяли артериальное давление в лучевой артерии прямым методом, центральное венозное давление с помощью катетеризации внутренней яремной или подключичной вены по методу Сельдингера. При помощи пульсоксиметрии контролировали периферическую оксигенацию. Во время ИВЛ проводили капнографию, анализировали давление в дыхательных путях, процентное содержание кислорода, углекислого газа, анестетика во вдыхаемой и выдыхаемой газовой смеси. Температуру тела определяли на уровне верхней трети пищевода, в артериальном и венозном участках магистралей контура ИК. Все перечисленные параметры регистрировались при помощи монитора AS/3 Anesthesia Monitor, Datex-Ohmeda Division, Instrumentarium Corp.

Для оценки ЦГ гемодинамики всем больным доступом через правую внутреннюю яремную вену был установлен катетер Сван-Ганса диаметром 7 Fr (Edwards Lifesciences LLC USA). Катетер проводился в одну из ветвей легочной артерии. Давление заклинивания капилляров легочной артерии (ДЗКЛА) измеряли путем раздувания баллончика на конце катетера. При помощи блока монитора AS/3 производили измерение сердечного выброса методом препульмональной термодилуции.

Тропонин Т определяли на аппарате Cardiac Reader F. HOFFMAN-LA-ROCHE Ltd. Switzerland.

**Электронно-микроскопическое исследование.** Электронно-микроскопическое исследование биопсийного материала проводилось в электронно-микроскопической лаборатории МУ Клинико-диагностический центр при содействии к.м.н. А. В. Клейна.

Забор биопсийного материала правого предсердия из области стояния канюли нижней полой вены производился до начала ИК непосредственно перед канюляцией полых вен и через 5 минут после снятия зажима с аорты. Забирался один фрагмент миокарда объемом не выше  $1 \text{ мм}^3$ , фиксировали в 2,5% глутаровом альдегиде, затем импрегнировали четырехоксидом осмия. Затем фрагменты ткани обезвоживали в нескольких порциях этилового спирта восходящей концентрации. Далее кусочки ткани заключали в эпоксидные смолы (ардалит) и после полимеризации готовили срезы на ультрамикротоме ЛКВ. Полученные срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу. Материал просматривали на электронных микроскопах JEM 200-CX и Morgagni 268 при ускоряющем напряжении 80 кВ.

**Статистическая обработка.** Обработка материала проводилась при помощи следующих программы AnalystSoft StatPlus - программы статистического анализа. Версия 2008. см. <http://www.analystsoft.com/ru/>; MedCalc® Version 11.3.1.0 см. <http://www.medcalc.be>. В данной главе и далее материал представлен в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – это среднее для группы, а  $m$  – стандартная ошибка среднего. Все группы проверены на нормальность с помощью теста Шапиро-Уилка. Группы с нормальным распределением сравнены при помощи t-теста, группы с ненормальным распределением подвергнуты сравнению при помощи теста Мана-Уитни (в таблицах *курсивом* отмечены показатели с ненормальным распределением). Для сравнения зависимых выборок применен тест Уилкинсона. При сравнении бинарных данных использован хи-квадрат тест. Для проведения корреляционного анализа при нормальном распределении использован коэффициент корреляции Пирсона, при ненормальном распределении – ранговая корреляция Спирмена. Далее будут изложены корреляции с уровнем

значимости  $p \leq 0,05$ . Для проведения регрессионного анализа использована линейная регрессия и F-критерий Фишера.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Мы выявили общие закономерности изменения профиля центральной гемодинамики характерные для всех трех групп ХККП, ТККП1 и ТККП2. После ИК имеется увеличение ряда показателей, таких как ЧСС, ЦВД, давление в ЛА, СИ, СВ, ИРПЖ, снижение ИОСС, и через 20 часов после операции их возврат практически до исходного уровня. Эти однонаправленные изменения обусловлены началом использования адреномиметиков после ИК, и некоторой гиперволемией на фоне возврата или реинфузии перфузата из АИКа, а через 20 часов после операции прекращением адреномиметической поддержки у всех пациентов и прекращением инфузионной поддержки. В группе ТККП2 прирост СИ был наибольшим и составил 31%. В этой же группе, имелось увеличение УО и ИУО на 21,4% и 22,3%, соответственно. Это можно связать с более быстрым функциональным восстановлением миокарда ЛЖ после ИК при наименьшем ( $74,05 \pm 13,61$  мин.  $p < 0,05$ ) времени пережатия аорты в этой группе.

Сравнение показателей центральной гемодинамики выявило, преимущества ТККП2. В тоже время, через 20 часов после операции гемодинамика у всех больных стабилизировалась.

Проведенный нами корреляционный анализ (таблица 2, таблица 3) выявил обратную зависимость СИ от ИММ в группе ХККП ( $R = -0,616$   $p < 0,05$ ). В случае экстремальной гипертрофии ЛЖ применение ХККП будет замедлять функциональное восстановление миокарда ЛЖ. Корреляционные зависимости между длительностью пережатия аорты и рядом показателей ЦГ в группе ТККП1 говорят об уменьшении СИ, ИУО, и снижении показателей работы ПЖ по мере увеличения длительности ишемии. Тепловая анте-ретроградная кардиopleгия не обеспечивает адекватной защиты миокарда, что приводит к ухудшению ряда показателей ЦГ по мере увеличения длительности пережатия аорты.

## Корреляционные зависимости индекса массы миокарда

Кардиолегия	Показатель	ИММ
ТККП1	Длительность применения адреналина	R= 0,496 <b>p&lt;0,05</b>
	CVP после ИК	R= 0,696 <b>p&lt;0,005</b>
	CVP 20 часов	R= 0,735 <b>p&lt;0,005</b>
	SvO <sub>2</sub> 20 часов	R= -0,556 <b>p&lt;0,05</b>
	DO <sub>2</sub> I после ИК	R= 0,549 <b>p&lt;0,05</b>
	VO <sub>2</sub> I 20 часов	R= 0,759 <b>p&lt;0,001</b>
ХККП	CO после ИК	R= -0,591 <b>p&lt;0,05</b>
	CVP 20 часов	R= -0,556 <b>p&lt;0,05</b>
	CI после ИК	R= -0,616 <b>p&lt;0,05</b>
	SVRI после ИК	R= 0,701 <b>p&lt;0,005</b>
	VO <sub>2</sub> I после ИК	R= -0,708 <b>p&lt;0,005</b>

Мы выявили общие закономерности изменения профиля транспорта кислорода характерные для всех трех групп ХККП, ТККП1 и ТККП2. После ИК имеется снижение ряда показателей, таких как концентрация кислорода в артериальной и смешанной венозной крови, концентрация кислорода в крови легочных капилляров это связано с ухудшением проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны после ИК. Через 20 часов после операции происходит снижение сатурации артериальной и венозной крови, индекса DO<sub>2</sub>, парциального давления кислорода в альвеолах и альвеоло-артериальной разницы по кислороду, увеличение разницы концентрации кислорода в артериальной и смешанной венозной крови, КУО<sub>2</sub>, это связано с прекращением ИВЛ у всех пациентов. Причем наибольшее достоверное снижение венозной сатурации на 29,98% (p<0,001) и наибольшее достоверное увеличение КУО<sub>2</sub> на 53,47% (p<0,001) через 20 часов после операции происходит в группе ТККП2.

Сравнительный анализ показателей транспорта кислорода продемонстрировал, в частности, достоверное увеличение разницы содержания кислорода в артериальной и венозной крови и КУ O<sub>2</sub> через 20 часов после операции в группе ТККП2 по сравнению с ХККП на 9,4% (p≤0,05) и 20,7% (p<0,005) соответственно. Все эти изменения ТК свидетельствует об



ухудшении перфузии тканей, как о проявлениях сердечной недостаточности. Остальные различия показателей транспорта и утилизации кислорода несущественны.

Проведенный нами корреляционный анализ (таблица 2, таблица 3) выявил обратную зависимость индекса  $PO_2$  ( $R=-0,708$   $p<0,005$ ) от ИММ в группе ХККП. В случае экстремальной гипертрофии миокарда ЛЖ применение ХККП обеспечивает удовлетворительную перфузию тканей после ИК. Обратная зависимость венозной сатурации ( $R=-0,556$   $p<0,05$ ) и прямая зависимость индекса  $PO_2$  ( $R=0,759$   $p<0,001$ ) от ИММ в группе ТККП1 через 20 часов после операции. Эти изменения свидетельствуют об ухудшении перфузии тканей, как о проявлениях сердечной недостаточности, что может быть подтверждено наличием прямой зависимости длительности послеоперационного применения адреномиметиков. Корреляционные зависимости между длительностью пережатия аорты и рядом показателей транспорта кислорода, в частности, индексом  $DO_2$  после ИК в группе ТККП1 ( $R=-0,527$   $p<0,05$ ) соответствует данным об ухудшении проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны после ИК. Зависимости венозной сатурации ( $R=-0,634$   $p<0,05$ ), разницы концентрации кислорода в артериальной и смешанной венозной крови ( $R=0,618$   $p<0,05$ ),  $KU O_2$  ( $R=0,651$   $p<0,05$ ) после ИК демонстрируют ухудшение тканевой перфузии, как более выраженные проявления сердечной недостаточности по мере удлинения времени ишемии у в группе ТККП2. Через 20 часов после операции сохраняющаяся зависимость венозной сатурации ( $R=-0,487$   $p\leq 0,05$ ) подтверждает это.

В целом данные корреляционного анализа показывают, что увеличение времени ишемии ухудшает показатели ЦГ и транспорта кислорода в группах тепловой кардиopleгии и, наоборот, в случае ХККП, как минимум, не влияет на них.

При исследовании маркеров повреждения миокарда были выявлены общие закономерности колебаний тропонина Т, нефракционированной КФК и АсАТ во всех характерные для всех групп ХККП, ТККП1 и ТККП2.

## Корреляционные зависимости длительности пережатия аорты

Кардиоплегия	Показатель	Длительность пережатия Ао
ТККП1	Тропонин 20 час	R= 0,573 <b>p&lt;0,05</b>
	СО после ИК	R= -0,522 <b>p&lt;0,05</b>
	СI после ИК	R= -0,581 <b>p&lt;0,05</b>
	SVI после ИК	R= -0,512 <b>p&lt;0,05</b>
	SVRI после ИК	R= 0,523 <b>p&lt;0,05</b>
	RVSWI после ИК	R= -0,553 <b>p&lt;0,05</b>
	RCWI после ИК	R= -0,493 <b>p&lt;0,05</b>
	DO <sub>2</sub> I после ИК	R= -0,527 <b>p&lt;0,05</b>
ТККП2	Тропонин Т 20 час	R= 0,656 <b>p&lt;0,005</b>
	AcAT 20 часов	R= 0,559 <b>p&lt;0,05</b>
	PVRI после ИК	R= 0,486 <b>p&lt;0,05</b>
	SvO <sub>2</sub> после ИК	R= -0,634 <b>p&lt;0,05</b>
	SvO <sub>2</sub> 20 часов	R= -0,487 <b>p&lt;0,05</b>
	Ca-vO <sub>2</sub> после ИК	R= 0,618 <b>p&lt;0,05</b>
	O <sub>2</sub> ER после ИК	R= 0,651 <b>p&lt;0,05</b>
	AaO <sub>2</sub> 20 часов	R= 0,493 <b>p&lt;0,05</b>
ХККП	PVRI 20 часов	R= -0,583 <b>p&lt;0,05</b>
	LVSWI 20 часов	R= 0,523 <b>p&lt;0,05</b>
	LCWI 20 часов	R= 0,542 <b>p&lt;0,05</b>

Уровень тропонина Т у всех больных оставался умеренно повышенным и через 20 часов после операции (в среднем от  $0,23 \pm 0,18$  до  $0,36 \pm 0,38$  нг/мл), его колебания в группах были незначительны, различий между группами не наблюдалось. Это свидетельствует о закономерном ишемическом повреждении клеток миокарда во время операций с ИК, и не является неблагоприятным событием (Чарная М.А. 2009, Monaco F. 2010, Mohammed A.A. 2009).

Корреляционный анализ выявил прямую зависимость уровня Тропонина Т от длительности времени пережатия аорты (таблица 2) через 20 часов после операции в группе ТККП1 (R=0,573 p<0,05) и в группе ТККП2 (R=0,656 p<0,005).

Уровень нефракционированной КФК повышался через 6 часов после операции и через 20 часов после операции значительно превышал исходный.

Сравнительный анализ уровня КФК в трех группах показал, что через 6 часов после операции он был выше в группах тепловой кардиopleгии (81,8% и 80,5% от исходного против 49,2% в группе ХККП). Кроме того нефракционированная КФК была достоверно ниже в группе ХККП (на 29,1%  $p < 0,05$ ) по сравнению с ТККП1 через 6 часов после операции.

Уровень АсАТ во всех группах повышался через 20 часов после операции и был достоверно выше исходного. Причем более высокий уровень этого фермента наблюдался в группах тепловой кардиopleгии (80,7% и 81,5% от исходного против 74,1% в группе ХККП). Достоверных различий между группами не наблюдалось.

Корреляционный анализ выявил прямую зависимость уровня АсАТ от длительности времени пережатия аорты ( $R = 0,559$   $p < 0,05$ )

Регрессионный анализ (таблица 4) подтвердил зависимость уровня тропонина Т от длительности времени пережатия аорты в группе ТККП1 ( $F = 4,736$   $p = 0,045$ ) и в группе ТККП2 ( $F = 9,692$   $p = 0,007$ ), однако во втором случае эта зависимость выражена сильнее. Это свидетельствует о меньших кардиопротективных свойствах тепловой кровяной антеградной кардиopleгии по сравнению с тепловой кровяной анте-ретроградной по мере удлинения времени ишемии (рисунок 1,2).

Таблица 4.

Влияние времени пережатия аорты на показатели тропонина Т  
при тепловой кардиopleгии

Кардиopleгия	Показатель	Длительность пережатия Ао
ТККП1	Тропонин Т 20 час	$F = 4,736$ $p = 0,045$
ТККП2	Тропонин Т 20 час	$F = 9,692$ $p = 0,007$

Полученные данные свидетельствуют о том, что при тепловой кардиopleгии показатели центральной гемодинамики не в полной мере отражают глубину ишемического повреждения миокарда.

Изменения уровней маркеров повреждения миокарда демонстрируют недостаточную эффективность двух вариантов тепловой кардиopleгии, по сравнению с ХККП, а также ухудшение ее кардиопротективных свойств по

мере удлинения времени пережатия аорты, что приводит к более выраженному ишемическому повреждению миокарда, особенно в условиях антеградного пути введения кардиopleгического раствора.

При сравнении течения операционного и ближайшего послеоперационного периодов было выявлено следующие различия. При ХККП имели место достоверно меньшая длительность ИК и время пережатия аорты по сравнению с ТККП1.

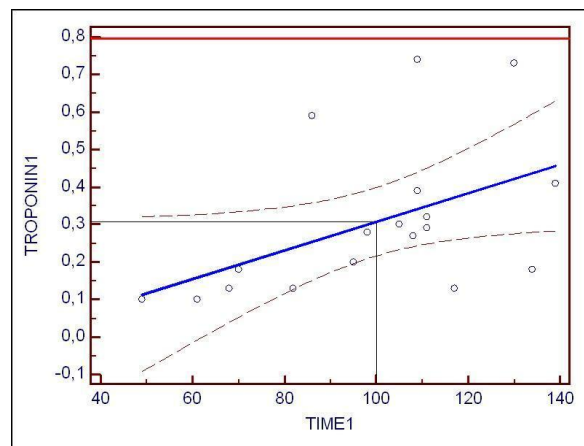


Рис. 1. Влияние длительности пережатия аорты на показатели тропонина Т в условиях ТККП1.

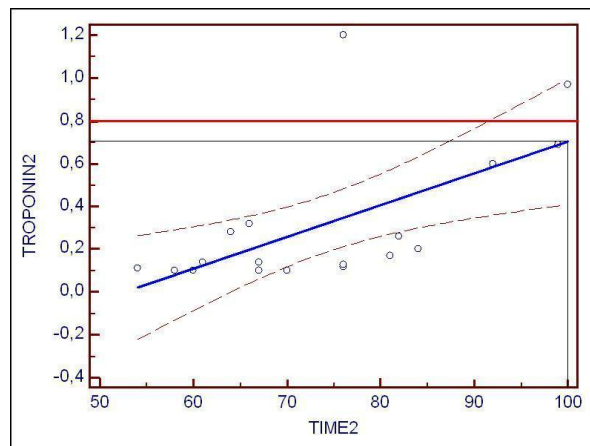


Рис. 2. Влияние длительности пережатия аорты на показатели тропонина Т в условиях ТККП2.

При этом восстановление эффективной сердечной деятельности после ИК было наиболее трудным в группе ХККП. Самостоятельное восстановление произошло лишь у 2 человек по сравнению с ТККП1 и ТККП2 (11 и 13

человек соответственно). В тоже время, среднее количество ЭДС и количество разрядов у одного пациента было достоверно наибольшим в случае ХККП. Дозы адреналина необходимые для восстановления и поддержания эффективной гемодинамики после ИК достоверно и значительно выше в группе ХККП по сравнению с ТККП1 и ТККП2 (на 63,7% и 66,4% соответственно). Однако длительность применения адреналина в послеоперационном периоде между группами достоверно не различалась. Также не наблюдалось достоверных различий между группами по длительности ИВЛ, длительности пребывания в ОРИТ, длительности послеоперационного койко-дня, летальности. Очень важным является отсутствие жизнеугрожающих и кардиальных осложнений в группе ХККП, таких как послеоперационный острый ИМ (1 случай) в группе ТККП1 или 3 случая пароксизмальной мерцательной аритмия в обеих группах тепловой кардиopleгии.

Сравнительный анализ данных электронной микроскопии продемонстрировал, что ультраструктура кардиомиоцитов до ИК у всех больных представлялась идентичной. Изменения, которые в этих наблюдениях были обнаружены, можно охарактеризовать как минимальные, вероятно отражающие общее состояние миокарда. Оба варианта тепловой кардиopleгии ТККП1 и ТККП2 характеризуются более выраженными деструктивно-дистрофическими изменениями. Такими как просветление и увеличение объема саркоплазмы, нарушение двухконтурности мембран и разрушение крист в митохондриях, появление значительного количества аутофагосом, уменьшение количества гранул гликогена. Создается впечатление, что тепловая кардиopleгия ухудшает морфологическую картину миокарда, по сравнению с холодной.

Таким образом, более сложное и медленное восстановление эффективной сердечной деятельности в группе холодной кардиopleгии обусловлено замедленным функциональным восстановлением миокарда ЛЖ после гипотермического воздействия. Наилучшие показатели восстановления

в эффективной гемодинамики в группе ТККП2 скорее всего связаны с меньшей длительностью ИК и временем пережатия аорты и не отражают степень ишемических изменений. Отсутствие серьезных осложнений в группе ХККП, а также менее значимые деструктивно-дистрофические изменения в миокарде подтверждает более выраженный кардиопротективный эффект антеградной холодной кардиopleгии.

## **ВЫВОДЫ**

1. У пациентов с гипертрофией миокарда перенесших протезирование аортального клапана в условиях тепловой кровяной кардиopleгии спонтанное восстановление эффективной сердечной деятельности происходит значительно чаще, в 60% при антеретроградном и в 72% при антеградном пути введения кардиopleгического раствора. Дозы адреномиметиков в группе антеградной тепловой кардиopleгии достоверно ниже в 2,98 раза, чем в группе холодной кардиopleгии.
2. У пациентов с гипертрофией миокарда перенесших протезирование аортального клапана в условиях холодной кровяной кардиopleгии спонтанное восстановление эффективной сердечной деятельности происходит лишь в 11% случаев. В тоже время при этом способе защиты показатели центральной гемодинамики более стабильны, чем при тепловой кровяной кардиopleгии.
3. Сохранность миокарда при холодной кровяной кардиopleгии подтверждается более низким уровнем биомаркеров, отсутствием их зависимости от времени ишемии, а также меньшими деструктивно-дистрофическими изменениями ультраструктур миокарда.
4. Холодовая кровяная кардиopleгия у больных с гипертрофией миокарда при протезировании аортального клапана имеет преимущества перед тепловыми методами кардиopleгии в виде удлинения безопасного времени ишемии миокарда.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Характер восстановления сердечной деятельности не является надежным критерием эффективности защиты миокарда.
2. Для оценки сохранности гипертрофированного миокарда при протезировании аортального клапана необходима комплексная оценка центральной гемодинамики и биомаркеров повреждения.
3. При вмешательствах с временем пережатия аорты менее 110 минут и индексом массы миокарда до  $120 \text{ г/м}^2$  возможно применение как тепловой так и холодной кровяной кардиopleгии.
4. При вмешательствах с временем пережатия аорты более 110 минут и/или индексом массы миокарда более  $120 \text{ г/м}^2$  следует использовать холодную кровяную кардиopleгию.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Пионтек А. А. Эффективна ли тепловая кровяная кардиopleгия? / А.А. Пионтек // Современные возможности лечения заболеваний сердца и сосудов : тез. Урал. регион. науч.-практ. конф. / Под ред. Э.М. Идова .- Екатеринбург, 2007 .- С. 115.
2. Пионтек А. А. Тепловая и холодная кровяная кардиopleгия при протезировании аортального клапана у пациентов с гипертрофией миокарда. / А.А. Пионтек, А.Л. Левит, Т.Л. Булдакова, А.В. Михайлов, Э.М. Идов // XIV Всероссийский съезд Сердечно-сосудистых хирургов : Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Баулева РАМН. Приложение. / Под ред. Л.А. Бокерия. - Москва, 2008 .- № 6(9) .- С. 221.
3. Пионтек А. А. Преимущества и недостатки различных вариантов кровяной кардиopleгии при протезировании аортального клапана у пациентов с гипертрофией миокарда. / А.А. Пионтек, А.Л. Левит, А.В. Клейн // Уральский Медицинский Журнал. Кардиология. Интенсивная терапия .- 2009 .- № 9(63) .- С. 94-97.

4. Пионтек А. А. Сравнение Холодовой и тепловой кардиopleгии у пациентов с гипертрофией миокарда. / А.А. Пионтек, А.Л. Левит, А.В. Клейн, А.В. Михайлов, Э.М. Идов // XIV ежегодная сессия научного центра сердечно-сосудистой хирургии им А.Н. Бакулева РАМН : Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Приложение. / Под ред. Л.А. Бокерия. – Москва, 2010 .- № 3(11) .- С. 128.
5. Пионтек А. А. Преимущества и недостатки различных вариантов кровяной кардиopleгии при протезировании аортального клапана у пациентов с гипертрофией миокарда. / А.А. Пионтек, А.Л. Левит, А.В. Клейн, Т.Л. Булдакова, Э.М. Идов // Седьмой Всероссийский съезд по экстракорпоральным технологиям : Материалы. Российский профессиональный союз медицинских работников экстракорпоральных технологий. / Под ред. И.С. Курапеева .- Москва, 2010 .- С. 50-51.
6. Пионтек А. А. Различные варианты кровяной кардиopleгии при протезировании аортального клапана у пациентов с гипертрофией миокарда. / А.А. Пионтек, А.Л. Левит, А.В. Клейн, А.В. Михайлов, Э.М. Идов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия .- 2010 .- № 5(3) .- С. 77-80.
7. Пионтек А. А. Оценка эффективности защиты гипертрофированного миокарда при протезировании аортального клапана. / А.А. Пионтек, А.А. Лохнев, А.Л. Левит // Уральский медицинский журнал. Сборник статей .- 2011 .- № 6(84) .- С. 71-75.



**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

- АИК – аппарат искусственного кровообращения
- АсАТ - аспаратаминотрасфераза
- ДЗКЛА (РАСWP) – давление заклинивания капилляров легочной артерии
- Д O<sub>2</sub> (DO<sub>2</sub>) – доставка кислорода
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИК – искусственное кровообращение
- ИММ – индекс массы миокарда
- ИОСС (SVRI) – индекс общего сосудистого сопротивления
- ИРПЖ (RCWI) – индекс работы правого желудочка
- ИУО (SVI) – индекс ударного объема
- КУ (O<sub>2</sub>ER) – коэффициент утилизации кислорода
- КФК - креатинфосфокиназа
- ЛА (РА) – легочная артерия
- ЛЖ – левый желудочек
- П O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) – потребление кислорода
- СИ (CI) – сердечный индекс
- СВ (CO) – сердечный выброс
- ТККП1 – тепловая кровяная анте-ретроградная кардиоплегия
- ТККП2 – тепловая кровяная антеградная прерывистая кардиоплегия
- УО (SV) – ударный объем
- ХККП – холодовая кровяная антеградная прерывистая кардиоплегия
- ЦВД (CVP) – центральное венозное давление
- ЦГ – центральная гемодинамика
- ЧСС – частота сердечный сокращений

Пионтек Алексей Андреевич

ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ ТЕПЛОВОЙ И ХОЛОДОВОЙ  
КРОВЯНОЙ КАРДИОПЛЕГИИ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ АОРТАЛЬНОГО  
КЛАПАНА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЕЙ МИОКАРДА

14.01.20 – Анестезиология - реаниматология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии  
ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития 24.06.2011 г.