Нарушения кислотно-основного состояния крови и динамика маркеров повреждения миокарда после кардиохирургических операций реваскуляризации миокарда с применением искусственного кровообращения

Д.А. ВАСИЛЬЕВ, к.м.н. В.В. БАЗЫЛЕВ, И.А. ЕВТЮШКИН

Acid-base disturbances and dynamics of injury markers in blood after myocardial revascularization under artificial circulation

D.A. VASIL'EV, V.V. BAZILEV, I.A. EVTYUSHKIN

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Пенза

Изучены нарушения гомеостаза и их взаимосвязь с повреждением миокарда после операций реваскуляризации миокарда с применением искусственного кровообращения (ИК). В исследование включен 61 пациент (35 мужчин и 26 женщин; средний возраст 49,4±2,9 года), оперированный по поводу ишемической болезни сердца. Пациенты были разделены на группы в зависимости от длительности ИК: 1-я группа (*n*=22) — длительность ИК менее 120 мин, 2-я группа (*n*=20) — ИК более 120 мин, контрольная группа (*n*=19) — реваскуляризация миокарда проводилась без ИК. Показано, что выраженность нарушений кислотно-основного состояния и метаболических сдвигов после операции с ИК тесно коррелирует с продолжительностью ИК. Наиболее подвержены изменениям такие показатели, как гематокрит, уровень глюкозы и лактата, отражающие многофакторные нарушения гомеостаза, вызванные ИК. Концентрация тропонина Т также зависит от длительности ИК (для 1-й группы *r*=0,44, *p*=0,019; для 2-й группы *r*=0,58, *p*=0,0049). У пациентов 2-й группы также выявлена корреляция между длительностью искусственной вентиляции легких и концентрацией тропонина Т (*r*=0,49; *p*=0,024).

Ключевые слова: реваскуляризация миокарда, искусственное кровообращение, повреждение миокарда, гомеостаз, тропонин Т.

61 patients (35 male, 26 female, mean age 49.4±2.9 years) operated for coronary heart disease under artificial circulation (AC) were included in the study. Patients were divided into groups depending on duration of AC: group 1 (*n*=22) — AC duration < 120 minutes, group 2 (*n*=20) AC duration > 120 minutes, control group (*n*=19) — myocardial revascularization was carried out without AC. It is shown that severity of acid-base disturbances and metabolic changes after operations under AC is closely correlated with AC duration. Indices reflecting multifactor homeostasis disturbances caused by AC such as hematocrit, glucose and lactate are mostly predisposed to alterations. Troponin T concentration also depends on AC duration (*r*=0.44, *p*=0.019 for group 1; *r*=0.58, *p*=0.0049 for group 2). In patients from group 2 correlation between duration of artificial lung ventilation and troponin T concentration was revealed as well (*r*=0.49, *p*=0.024).

Key words: myocardial revascularization, artificial circulation, myocardial injury, homeostasis, troponin T.

Среди различных заболеваний населения болезни сердца и сосудов имеют наибольшее социально-экономическое значение. За последние 3 года в России количество операций на сердце увеличилось на 90%, операций с применением искусственного кровообращения (ИК) — на 50% [1, 3]. В связи с этим необходимость применения аппарата ИК в кардиохирургии делает особо актуальным вопрос диагностики и профилактики нарушений гомеостаза, интраоперационного повреждения миокарда и органной дисфункции в раннем послеоперационном периоде [2, 7, 10].

Факторами, провоцирующими нарушения гомеостаза и дисфункции миокарда с повышением уровня биомаркеров некроза, являются исходные нарушения кровообращения, интраоперационная сердечная недостаточность, нарушение кислородтранспортной функции крови, трансфузия донорских компонентов крови, использование аппарата ИК [4, 5, 9]. Все эти факторы могут вызывать развитие ацидоза со всеми отрицательными воздействиями на системы гомеостаза и приводить к снижению сократимости миокарда, повышению давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, нарушению функции почек [2, 8]. Особую роль в развитии нарушений кислотно-основного состояния (КОС) и дисфункции миокарда играет ИК, во время которого нарушаются перфузия тканей и доставка кислорода [3, 6, 8].

Биохимическое повреждение клеток сердца тесно связано с двумя патологическими процессами: ишемией и реперфузией. Ишемия — реперфузия миокарда запускает каскад биохимических реакций, приводящих к сосуди-

© Коллектив авторов, 2013

e-mail: silent.pnz@mail.ru

***Таблица 1*. Клиническая характеристика обследованных больных**

Параметр	Группа		
	1-я (n=22)	2-я (n=20)	контрольная (n=19)
Функциональный класс стенокардии (по CCS):			
II	12 (54,5%)	2 (10%)	13 (68,4%)
III	7 (31,9%)	12 (60%)	6 (31,6%)
IV	3 (13,6%)	6 (30%)	0
Число пораженных коронарных артерий:			
2	4 (18,2%)	1 (5%)	9 (47,4%)
3	12 (54,5%)	8 (40%)	6 (31,6%)
4	6 (27,3%)	11 (55%)	4 (21%)

стой дистонии, повреждению эндотелия, активации апоптоза и свободнорадикального перекисного окисления липидов. В итоге формируется некроз кардиомиоцитов и ухудшается сократимость миокарда [3, 6, 10]. Увеличение количества шунтируемых артерий способствует удлинению периода гипоксии, увеличению интраоперационной травмы и большему воздействию всех механизмов повреждения миокарда [4].

Таким образом, множество механизмов повреждения миокарда обусловливают необходимость тщательного анализа клинической картины, данных лабораторных и инструментальных исследований. Профилактика пери- и послеоперационных осложнений должна быть направлена на правильный отбор пациентов и рациональный выбор объема реваскуляризации [1, 3].

Цель настоящего исследования — изучение влияния длительности ИК на динамику концентрации тропонина Т после операции реваскуляризации миокарда, а также анализ нарушений гомеостаза после операций.

Материал и методы

В исследование включен 61 пациент (35 мужчин и 26 женщин; средний возраст 49,4±2,9 года), оперированных по поводу ишемической болезни сердца в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения России (Пенза). По длительности ИК включенных в исследование пациентов разделили на две группы: 1-я группа (n=22) — длительность ИК составила менее 120 мин, 2-я группа (n=20) — ИК более 120 мин. В контрольную группу вошли 19 пациентов, которым была проведена реваскуляризация миокарда без применения ИК. Критериями включения пациентов в исследование было наличие ишемической болезни сердца II—IV функционального класса стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов (CSS), II или III функционального класса сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) и подтвержденный стеноз 2 коронарных артерий и более по данным коронарографии. Критериями исключения пациентов из исследования являлись наличие I функционального класса стенокардии и/или сердечной недостаточности, а также поражения клапанов сердца, при которых требуется хирургическая коррекция, и наличие тяжелой сопутствующей патологии. Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

КОС исследовали на анализаторе Cobas b 221 omni S6 («Roche», Швейцария), где оценивали респираторные и метаболические нарушения по данным pH крови, pCO_2, pO_2, концентрации ионов K^+, Na^+, Cl^-, Ca^{2+}, концентрации глюкозы, лактата, гемоглобина, гематокрита, буферных оснований (BE) до момента начала ИК и после операции. Степень тяжести повреждения миокарда оценивали по концентрации тропонина Т в сыворотке крови высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом (HSTNT) на электроиммунохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 2010 («Roche», Швейцария) троекратно: через 6, 12 и 24 ч после операции.

Полученные данные обработаны с помощью программы Statistica 6.0. Использовали критерии χ^2 и Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Показатели КОС, электролитного состава и метаболитов артериальной крови у пациентов основных и контрольной групп непосредственно перед началом ИК существенно не различались и соответствовали норме **(табл. 2)**. Во всех группах они отражали стабильность гемодинамики, оксигенации и адекватность работы органов в доперфузионном периоде на фоне искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Анализ нарушений КОС и газового состава крови выявил различия pH и BE у пациентов 2-й группы по сравнению с аналогичными данными до операции и показателями пациентов контрольной группы (p=0,038). Кроме того, различались послеоперационные показатели pO_2 у пациентов 2-й группы по сравнению с аналогичными показателями пациентов контрольной группы (p=0,041). Таким образом, данные нарушения КОС после операции с ИК свидетельствуют о наличии компенсированных за счет избытка буферных оснований и гипервентиляции метаболических ацидотических нарушений [3].

Анализ изменения концентрации метаболитов крови показал различия концентрации лактата до и после операции как внутри каждой из основных групп, так и с показателями группы контроля. Применение ИК даже в тех случаях, когда объемная скорость перфузии превышает сердечный индекс больного до операции, сопровождается нарушением метаболизма в результате повреждающего действия на ткани. Это сопровождается накоплением недоокисленных продуктов метаболизма в крови, в том числе лактата, и сопровождается ацидотическим сдвигом. Корреляционный анализ показал положительную прямую зависимость концентрации лактата от длительности

Таблица 2. **Динамика показателей кислотно-основного состояния, газового, электролитного состава и метаболитов крови**

Показатель	Группа					
	1-я (ИК до 120 мин)		2-я (ИК более 120 мин)		контрольная (без ИК)	
	начало ИК	конец ИК	начало ИК	конец ИК	начало операции	конец операции
pH	7,42 (7,41—7,43)	7,44 (7,43—7,45)	7,41 (7,43—7,45)	7,46 (7,43—7,49)*#	7,41 (7,41—7,42)	7,42 (7,41—7,43)
pO_2, мм рт.ст.	247,5 (236,7—258,3)	227,1 (219,2—235,0)	238,6 (219,2—235,0)	192,4 (181,4—203,4)#	229,1 (223,9—234,3)	218,4 (212,6—224,2)
pCO_2, мм рт. ст.	38,2 (37,5—38,9)	37,9 (37,08—38,72)	40,9 (37,08—38,72)	36,3 (35,6—37,0)	38,6 (37,8—39,4)	34,8 (34,03—35,6)
BE, ммоль/л	–0,6 (–0,8—0,35)	1,9 (1,47—2,33)	–0,8 (1,47—2,33)	2,3 (1,93—2,67)*#	–0,8 (–1,61—0,02)	–1,6 (–2,03—1,16)
Ht, %	39,4 (38,4—40,4)	30,5 (28,5—32,5)*	39,2 (28,5—32,5)*	26,8 (24,6—29,0)*#	42,1 (41,6—42,6)	33,9 (32,5—35,3)
K^+, ммоль/л	33,8 (3,7—3,9)	4,6 (4,36—4,84)*#	3,8 (4,36—4,84)*#	5,0 (4,77—5,23)*#	4,1 (4,0—4,2)	4,2 (4,06—4,34)
Na^+, ммоль/л	139,0 (137,7—140,3)	136,0 (134,7—137,3)	140,4 (134,7—137,3)	134,0 (132,4—135,6)*	141 (140,0—142,0)	138 (136,6—139,4)
Ca^{2+}, ммоль/л	1,15 (1,11—1,19)	0,92 (0,88—0,96)*#	1,16 (0,88—0,96)*#	0,82 (0,80—0,84)*#	1,18 (1,16—1,20)	1,12 (1,09—1,15)
Глюкоза, ммоль/л	5,7 (5,46—5,94)	8,4 (7,2—9,7)*#	5,5 (7,2—9,7)*#	10,34 (9,37—11,43)*#	5,6 (5,31—5,90)	7,1 (6,86—7,34)
Лактат, ммоль/л	0,9 (0,81—1,02)	8,0 (7,60—8,40)*#	0,9 (7,60—8,40)*#	9,5 (8,61—10,39)*#	0,8 (0,70—0,90)	4,1 (3,57—4,63)*

Примечание. Различия статистически значимы по сравнению * — с показателями до ИК внутри группы; # — с контрольной группой. ИК — искусственное кровообращение.

ИК во всех группах наблюдения: у пациентов 1-й группы r=0,42 и p=0,0083, во 2-й группе r=0,59 и p=0,0024, в группе контроля r=0,39 и p=0,0113. Важно отметить, что в основных и контрольной группах корреляция длительности ИК и концентрации лактата слабая. В связи с этим необходимы дальнейшее исследование и оценка показателей гомеостаза, более подверженных изменению при применении ИК.

Выявлены также изменения концентрации глюкозы крови до и после операции как внутри каждой из основных групп, так и с показателями контрольной группы. Повышение концентрации глюкозы связано с замедлением ее распада в тканях вследствие гипотермии, нарушений микроциркуляции и перфузии. Наиболее значительными оказались различия у пациентов 2-й группы по сравнению с аналогичными показателями до операции и с данными пациентов контрольной группы (p=0,0062).

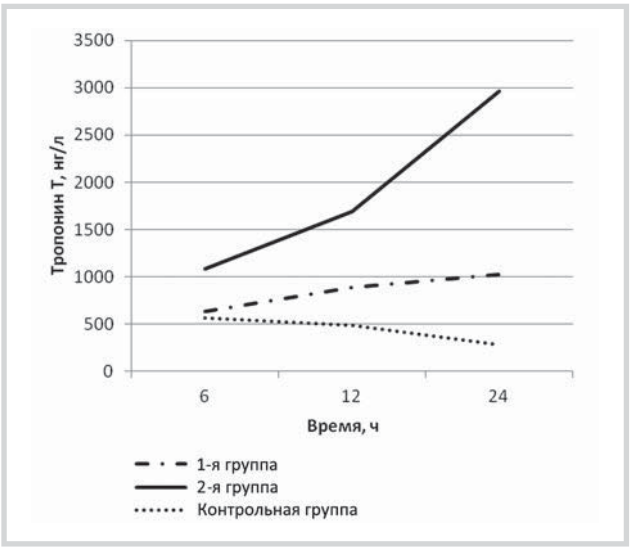
Анализ изменений электролитного состава крови выявил увеличение концентрации калия на момент окончания операции у пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с аналогичными показателями как до операции, так и с данными контрольной группы (p=0,021).

Снижение концентрации натрия (p=0,033) в конце операции наблюдали только у пациентов 2-й группы. У пациентов 1-й и контрольной группы различия оказались незначительными (p>0,05).

К концу операции у пациентов основных групп отмечалось снижение концентрации кальция, наиболее выраженное у пациентов 2-й группы (p=0,0069). Концентрация кальция у пациентов контрольной группы к концу операции изменилась незначительно (p>0,05).

Средняя концентрация тропонина Т через 6 ч после операции у пациентов 1-й группы по сравнению с показателями контрольной группы существенно не различалась (p>0,05). Однако средняя концентрация тропонина Т в аналогичный период наблюдения у пациентов 2-й группы оказалась выше, чем у пациентов 1-й группы (p=0,0098) и группы контроля (p=0,0079) **(см. рисунок)**.

Через 12 ч после операции у пациентов контрольной группы наблюдали незначительное снижение средней концентрации тропонина Т по сравнению с предыдущими значениями, которая составила 499±99 нг/л. В остальных двух группах наблюдали повышение средней концентрации тропонина Т как по сравнению с предыдущими значениями (p=0,038 и p=0,011 для 1-й и 2-й групп соот-



Динамика концентрации тропонина Т у обследованных больных после операции.

***Таблица 3*. Длительность искусственной вентиляции легких и продолжительность пребывания больных в стационаре**

Показатель	Группа			p_{1-2}	$p_{1-к}$	$p_{2-к}$
	1-я	2-я	контрольная			
Длительность искусственной вентиляции легких, ч	12,2±3,8	46,4±12,8	6,8±1,2	0,0004	0,0391	0,0001
Продолжительность пребывания в стационаре, сут	9,4±3,2	22,6±8,1	7,8±1,4	0,0026	0,1186	0,0011

ветственно), так и с показателями группы контроля: p=0,0064 по сравнению с 1-й группой и p=0,0021 по сравнению со 2-й группой.

Через 24 ч после операции у пациентов контрольной группы наблюдали снижение концентрации тропонина Т по сравнению с предыдущими показателями (p=0,029). Аналогичные показатели пациентов 1-й группы оказались выше, чем у пациентов группы контроля (p=0,0031), однако повышение средней концентрации тропонина Т по сравнению с предыдущими показателями внутри группы оказались незначительными (p>0,05). Средняя концентрация тропонина Т через 24 ч после операции у пациентов 2-й группы оказалась выше, чем в предыдущих измерениях (p=0,0019), и по сравнению с данными контрольной группы (p<0,0009). Важно отметить, что наибольший рост концентрации тропонина Т в серии исследований наблюдали у пациентов 2-й группы.

У пациентов 2-й группы выявлена связь концентрации тропонина Т с длительностью ИВЛ в раннем послеоперационном периоде (p=0,012; r=0,54). У пациентов 1-й группы и группы контроля такая зависимость не прослеживалась **(табл. 3)**.

Корреляционный анализ между средней концентрацией тропонина Т и длительностью ИК выявил положительную связь: для 1-й группы r=0,44 и p=0,019; для 2-й группы r=0,58 и p=0,0049. Таким образом, признаки интраоперационного повреждения и ишемии миокарда сохраняются длительное время после операции, так как в указанные сроки наблюдения максимальную концентрацию тропонина Т с последующим снижением наблюдали только у пациентов группы контроля.

Важно также отметить, что средняя продолжительность ИВЛ, как и длительность пребывания в стационаре, у пациентов 2-й группы существенно превышала таковые у пациентов 1-й и контрольной групп. Корреляционный анализ длительности ИВЛ и концентрации тропонина Т у пациентов 2-й группы показал статистически значимую зависимость (r=0,49; p=0,024). Средняя продолжительность ИВЛ после операции у пациентов 1-й группы и группы контроля также статистически значимо различались, однако по продолжительности пребывания в стационаре различия оказались несущественными (p>0,05).

Обсуждение

Результаты настоящего исследования отражают зависимость выраженности нарушений гомеостаза от длительности ИК. Данные других исследований свидетельствуют о высокой прогностической значимости уровня лактата в послеоперационном периоде. Так, исследование J.M. Malliet и соавт., включающее 325 пациентов после операций с ИК, показало, что наличие и продолжительность гиперлактатемии существенно влияли на смертность в отделении интенсивной терапии. У лиц с нормальными уровнями лактата она достигала 1,5%, при острой и отсроченной гиперлактатемии была значительно выше: 4,9 и 3,6% соответственно (p<0,0001).

Основными причинами развития метаболического ацидоза и повышения уровня лактата в постперфузионном периоде являются дисфункция миокарда в связи с ишемическими и реперфузионными повреждениями миокарда при пережатии аорты, вымывание кислых продуктов метаболизма из периферических тканей при согревании пациента и восстановлении собственного кровообращения, переливание компонентов донорской крови [7, 9].

У пациентов 2-й группы после операции мы наблюдали увеличение pH и BE после операции с ИК. У отдельных пациентов при проведении длительных операций с ИК возникает необходимость использования буферных растворов для повышения pH крови и мочи выше физиологической нормы в связи с развитием внутрисосудистого гемолиза. Ощелачивание мочи позволяет уменьшить повреждающее действие свободного гемоглобина на почечные канальцы и тем самым предотвратить или снизить риск развития почечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде вследствие гемоглобинурии [3, 5].

При сравнении основных и контрольной групп наблюдали изменение электролитного состава по сравнению с дооперационными показателями. Вероятной причиной увеличения концентрации калия в крови после применения ИК является попадание в аппарат ИК определенного объема кардиоплегического раствора, содержащего калий в высокой концентрации. Основной причиной некоторого снижения концентрации натрия к концу ИК является разведение крови. По полученным данным, изменения средней концентрации гематокрита, наиболее выраженную гемодилюцию наблюдали у пациентов 2-й группы (p<0,001). Причинами гипокальциемии наряду с гемодилюцией является снижение в плазме крови уровня альбуминов, связывающих кальций, что приводит к увеличению его экскреции с мочой, а также к образованию комплексов кальция с лигандами [3].

Динамика концентрации тропонина Т зависит от длительности ИК, о чем свидетельствуют данные, полученные в настоящем исследовании и в работах ряда авторов [5, 6, 9, 10]. Важно также отметить, что исследования ряда авторов отражают зависимость между концентрацией тропонина Т и смертностью кардиохирургических больных [5, 7, 8]. Таким образом, для всех пациентов, перенесших операцию с ИК, необходимы длительное наблюдение динамики концентрации маркеров повреждения миокарда, а также оптимизация схем лабораторного и инструментального контроля осложнений.

Данные ряда исследований [5, 8, 9] показывают статистически значимое повышение уровней тропонинов у пациентов после кардиохирургических операций, проведенных в условиях ИК, по сравнению с таковыми после операций без ИК. A. Peivandi и соавт. [9] выявили, что у

больных после кардиохирургических операций, независимо от условий ее проведения (с ИК или без него), в послеоперационном периоде определялся повышенный уровень тропонина Т. При этом авторы показали, что при операциях без ИК пик повышения концентрации тропонина Т отмечался через 12 ч после операции, а при операции в условиях ИК — через 48 ч после хирургического вмешательства. A. Storrow и соавт. высказано предположение, что при короткой перфузии существует пролонгированное ишемическое повреждение клеточных структур сердца, а при длительном ИК происходит более быстрое и массивное повреждение клеточной массы, поэтому повышение концентрации тропонина Т после операций с длительным ИК намного более значительно.

Выводы

1. Выраженность нарушений КОС и метаболических сдвигов после операции с ИК тесно коррелирует с длительностью ИК. Наиболее подвержены изменениям такие показатели КОС и метаболитов крови, как гематокрит, уровни глюкозы и лактата, отражающие многофакторные нарушения гомеостаза, вызванные ИК.

2. Концентрация тропонина Т также зависит от длительности ИК (для 1-й группы r=0,44 и p=0,019; для 2-й группы r=0,58 и p=0,0049).

3. У пациентов 2-й группы выявлена корреляция между длительностью ИВЛ и концентрацией тропонина Т (r=0,49; p=0,024).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бокерия Л.А.* Итоги научных исследований по проблеме сердечно-сосудистой хирургии в 2009 г. Грудная и сердечно-сосуд хир 2010; 5: 4—10.
2. *Морозов Ю.А., Дементьева И.И., Чарная М.А. и др.* Интерпретация результатов определения тропонина Т и миоглобина после операций реваскуляризации миокарда. Кардиол и сердечно-сосуд хир 2008; 3: 21—24.
3. *Федотов П.А.* Повреждения миокарда при его хирургической реваскуляризации (механизмы, диагностика, лечение, профилактика): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2010; 12.
4. *Чарная М.А., Морозов Ю.А., Урюжников В.В., Гончарова А.В.* Динамика концентраций тропонина Т и миоглобина при различных видах операций коронарного шунтирования. Грудная и сердечно-сосуд хир 2009; 3: 54.
5. *Abbas S.A., Glazier J.J., Wu A.H. et al.* Factors associated with the release of cardiac troponin T after on-pump surgery. Clin Cardiol 1996; 19: 782—786.
6. *Apple F.S., Jesse R.L., Newby L.K. et al.* National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines. Clin Chem 2007; 13: 547—551.
7. *Dybdahl B., Wahba A., Haaverstad R. et al.* On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting: Troponin T in released after on-pump surgery. Eur J Cardiother Surg 2004; 25: 185—192.
8. *Morrow D.A., Cannon C.P., Jesse R.L. et al.* Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in off-pump surgery. Circulation 2007; 15: 356—375.
9. *Peivandi A.A., Hake U., Dahm M. et al.* Coronary revascularization: off-pump versus on-pump — a comparison of behavior of biochemical cardiac ischemia markers. Cardiology 2002; 19: 203—211.
10. *Triggiani M., Dolci A., Donatelli F. et al.* Cardiac Troponin-T and perioperative myocardial damage in coronary surgery. Cardiothor Surg 2005; 9: 184.

Поступила 24.02.13