doi: 10.17116/hirurgia201554-13

Продолжительность искусственного кровообращения как предиктор ранних результатов после операции на сердце

Акад. РАН Ю.В. БЕЛОВ, к.м.н. А.И. КАТКОВ, И.А. ВИНОКУРОВ*, к.м.н. А.В. СТОНОГИН, д.м.н. Р.Н. КОМАРОВ

Кафедра сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии (зав. — акад. РАН Ю.В. Белов) Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Cardiopulmonary bypass duration as predictor of immediate results after cardiac surgery

YU.V. BELOV, A.I. KATKOV, I.A. VINOKUROV, A.V. STONOGIN, R.N. KOMAROV

Chair of Cardiovascular Surgery and Interventional Cardiology (head — academician of RAS Yu.V. Belov) of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Проведен анализ результатов лечения 152 больных, которым выполнена коррекция порока сердца. Больные разделены на группы в зависимости от длительности искусственного кровообращения (ИК): 1-я — до 90 мин, 2-я — 90—120 мин, 3-я — 120—180 мин и 4-я — более 180 мин. Тяжесть исходных патологических изменений была сопоставима во всех группах. Обнаружено, что длительность ИК влияет на интраоперационную кровопотерю, частоту острой почечной недостаточности, энцефалопатии, применение инотропной и вазопрессорной поддержки (p<0,05). При увеличении длительности ИК во всех группах возрастало число послеоперационных осложнений (p<0,05). Показаны «критические периоды» ИК для каждого вида послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: искусственное кровообращение, протезирование клапана сердца, осложнения, острая почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, динамика уровня лактата, динамика уровня глюкозы.

It was analyzed the results of treatment of 152 patients who underwent heart valve surgery. Depending on cardiopulmonary bypass (CPB) duration patients were divided into 4 groups: the 1st — up to 90 min, the 2nd — 90—120 min, the 3rd — 120—180 min, the 4th — more than 180 min. Severity of initial comorbidities was comparable in all groups. It was revealed that CPB duration effects on intraoperative blood loss, incidence of acute renal failure, encephalopathy, use of inotropic and angiotonic support (p<0.05). Accession of CPB duration was associated with increased number of postoperative complications in all groups (p<0.05). «Critical periods» of CPB for every type of postoperative complications are defined.

Keywords: cardiopulmonary bypass, heart valve replacement, complications, acute renal failure, respiratory failure, dynamics of lactate level, dynamics of glucose level.

Введение

В настоящее время связь длительного периода искусственного кровообращения (ИК) во время операций на сердце и частота послеоперационных осложнений и летальных исходов отмечена в ряде исследований [6, 28, 29]. Однако в литературе представлены единичные наблюдения, посвященные оценке частоты осложнений, возникающих во время отдельных довольно коротких периодов ИК при изолированных хирургических вмешательствах [8]. В качестве хирургической модели для настоящего исследования мы выбрали протезирование клапанов с одновременной коррекцией сопутствующих заболеваний сердца. В результате этого появилась возможность детального изучения осложнений, возникающих после операций на сердце с довольно длительным периодом ИК.

© Коллектив авторов, 2015

Материал и методы

В исследование включены 152 больных, которым в период с 2007 по 2012 г. в отделении кардиохирургии Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова была выполнена коррекция порока клапанов сердца.

Операции на сердце выполняли через срединную стернотомию. Подключение ИК проводили по общепринятому методу. Спонтанная гипотермия использована у 118 (77,6%), охлаждение до 32 °С — у 34 (22,4%) больных. Во время операции по возможности проводили коррекцию всех заболеваний сердца. Коррекция митрального клапана выполнена у 90 (59,2%) и аортального клапана — у 80 (52,6%) больных. Из них одномоментная коррекция обоих

Винокуров И.А. — млад.науч.сотр. НИО хирургии сердца, аорты и сосудов НИЦ Первого МГМУ им. И.М.Сеченова; 119991 Москва, Б.Пироговская 6, стр.1; *e-mail: docvin.med@gmail.com

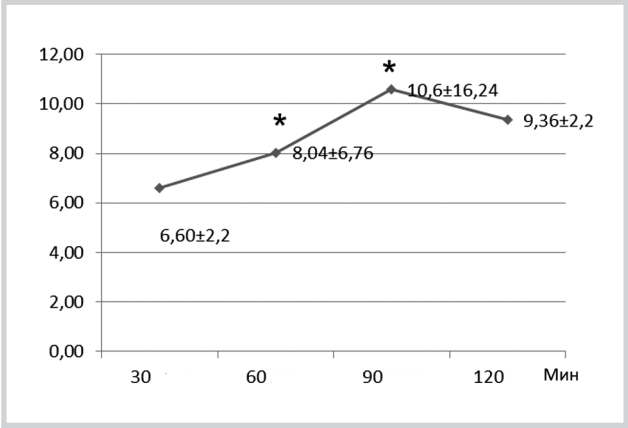

Рис. 1. **Динамика уровня глюкозы (в г/л) во время искусственного кровообращения.**

* — $p<0,05$.

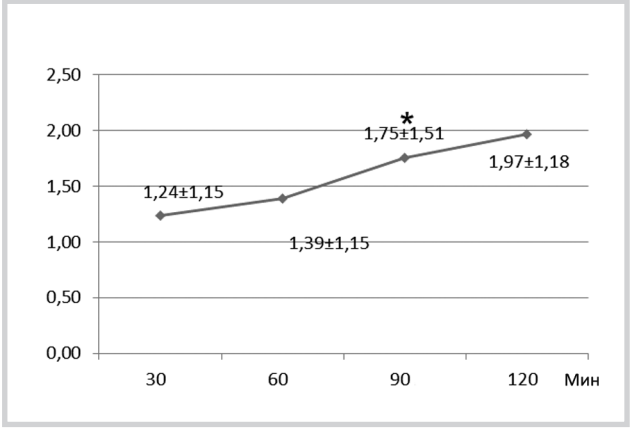

Рис. 2. **Динамика уровня лактата (в ммоль/л) во время искусственного кровообращения.**

* — $p<0,05$.

клапанов была выполнена у 18 (11,8%) больных. Пликацию левого предсердия при его значимом увеличении провели в 39 (25,7%) наблюдениях, ритмконвертирующую операцию — в 20 (13,2%), шунтирование коронарных артерий — в 33 (21,7%) наблюдениях.

Для проведения статистической обработки материала использованы пакеты программ Microsoft Office 2007 и Statistica 8.0. Для сравнения непараметрических параметров нами использован χ^2-тест и точный тест Fisher, для оценки параметрических параметров — тест Манна—Уитни. Для обнаружения зависимостей проведен корреляционный анализ. Значимость различий считали статистически достоверной при $p<0,05$.

Результаты

Проанализированы данные протокольного исследования кислотно-щелочных показателей крови, выполняемого во время ИК каждые 30 мин, а именно уровень глюкозы, лактата и их изменения в динамике. Эти параметры отражают наличие ишемических процессов в тканях, что наиболее важно для оценки эффектов непульсирующего кровотока при ИК. На **рис. 1 и 2** представлена динамика этих параметров. Значимое увеличение уровня глюкозы наблюдалось уже через 60 мин ИК ($p<0,05$), лактата — к 90 мин ($p<0,05$), позже они оставались высокими. Больных, у которых длительность ИК не превышала 60 мин, в нашем исследовании было недостаточно для проведения статистического анализа, поэтому минимальной границей мы обозначили длительность ИК, равную 90 мин.

На основании этого для проведения исследования все больные разделены на 4 группы в зависимости от длительности ИК: 1-я группа — до 90 мин, 2-я группа — 90—120 мин, 3-я группа — 120—180 мин, 4-я группа — более 180 мин.

Исходная тяжесть состояния больных статистически не различалась во всех группах **(табл. 1)**. Статистически значимо отличалась 4-я группа, в которой было наименьшее число больных с инфекционным эндокардитом и наибольшее число больных с ИБС. В группах больных с пролонгированным ИК исходный КДО левого желудочка имел более высокие значения, показатели ударного объема были также выше в группе с более коротким ИК. Это объясняется более тяжелым поражением сердца, из-за чего требовалось более длительное время для выполнения основного этапа операции. Кроме того, отмечено увеличение индекса EuroSCORE, что также отражает тяжесть исходного поражения сердца и сопутствующих заболеваний.

С увеличением продолжительности ИК в группах отмечается увеличение частоты коррекции сопутствующих заболеваний сердца **(табл. 2)**.

Интересной является закономерность значимого увеличения объема кровопотери, переливания эритроцитной массы и СЗП, причем объем трансфузии для коррекции уровня гемоглобина значимо возрастает при ИК в пределах 120—180 мин с дальнейшим увеличением. Потребность в СЗП для улучшения гемостаза возрастала уже после 90 мин ИК.

Результаты хирургического лечения **(табл. 3)** также отражают негативные эффекты продленного ИК. Очевидно, что его длительность более 90 мин способствует развитию острой почечной недостаточности (ОПН) примерно в 40% наблюдений ($p<0,05$). Частота необходимости кардиотонической поддержки и развития дыхательной недостаточности (ДН) увеличивается в зависимости от длительности ИК, но явное двукратное увеличение ($p<0,05$) отмечено только в 4-й группе. Статистически значимый ($p<0,05$) рост частоты энцефалопатии отмечается уже при длительности ИК от 120 до 180 мин. Риск летального исхода возрастает в 4 раза ($p<0,05$) к 120 мин ИК и в 6 раз при ИК более 180 мин ($p<0,05$) в 1-й группе. Длитель-

Таблица 1. **Характеристика больных**

Показатель	Длительность ИК, мин			
	до 90	90—120	120—180	более 180
Число больных	45	38	45	24
Возраст, годы	51,5±15,26	57,2±13,04	58,3±10,6	57,6±9,8
Эндокардит	10 (22,2%)	7 (18,4%)	4 (8,8%)	1 (4,2%)*
ГБ III стадии	16 (35,5%)	13 (34,2%)	19 (42,2%)	10 (41,7%)
Нарушение ритма	15 (33,3%)	15 (39,5%)	22 (48,9%)	11 (45,8%)
ИБС	5 (11,1%)	9 (23,7%)	15 (33,3%)*	13 (54,2%)*
Заболевание почек	18 (40,0%)	16 (42,1%)	14 (31,1%)	8 (33,3%)
Снижение СКФ <60, мл/мин/1,73 м^2	12 (26,7%)	14 (36,8%)	10 (22,2%)	6 (25,0%)
СД	4 (8,8%)	6 (15,8%)	5 (11,1%)	2 (8,3%)
ХОБЛ	10 (22,2%)	9 (23,7%)	14 (31,1%)	5 (20,8%)
ИМТ	25,4±5,6	26,9±4,6	28,1±4,6*	26,7±4,6
Площадь поверхности тела, м^2	1,8±0,18	1,87±0,21	1,9±0,19	1,9±4,6
Прием иАПФ	16 (35,6%)	17 (44,7%)	24 (53,3%)*	12 (50,0%)
Прием β-блокаторов	30 (66,7%)	30 (78,9%)	32 (72,2%)	15 (62,5%)
Прием диуретиков	22 (48,9%)	21 (55,3%)	28 (62,2%)*	12 (50,0%)
Гемоглобин при поступлении, г/л	136,9±16,9	132,8±14,3	137,8±14,9	137,1±17,0
Гематокрит при поступлении, %	40,9±4,42	39,6±4,4	40,2±4,5	40,5±4,8
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	81,9±42,2	75,5±27,4	88,4±30,5	69,8±19,1
Креатинин при поступлении, мг/дл	1,03±0,26	1,15±0,40	1,10±0,25	1,12±0,28
КДО, мл	159,9±69,3	124,9±63,2*	134,8±60,3*	144,2±40,4
КСО, мл	65,07±33,9	56,5±32,9	65,4±39,1	73,4±31,0
ФИ, %	60,04±9,37	56,07±12,9	53,4±12,9	52,2±15,1
УО, мл	89,07±34,34	70,2±39,3*	70,5±29,5*	73,5±30,1*
Гипертрофия миокарда	20 (44,4%)	22 (57,9%)	27 (60,0%)	13 (54,2%)
ЖЕЛ, % нормы	91,2±16,9	86,3±19,4	89,0±22,4	91,8±19,5
ОФВ$_1$, % от нормы	90,9±18,1	83,9±23,3	84,7±21,9	85,6±21,2
EuroSCORE	2,9±2,3	4,7±3,9*	7,5±7,4*	7,3±4,2*

Примечание. * — p<0,05 по сравнению с 1-й группой; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; ФИ — фракция изгнания; УО — ударный объем; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ОФВ$_1$ — объем формированного выдоха за 1 с; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 2. **Параметры хирургического лечения**

Параметр	Длительность ИК, мин			
	до 90	90—120	120—180	более 180
Число больных	45	38	45	24
Операция на МК	20 (44,4%)	24 (63,1%)	26 (57,8%)	20 (83,3%)*
Операция на АК	25 (55,5%)	18 (47,4%)	25 (55,5%)	12 (50,0%)
КШ	2 (4,4%)	4 (10,5%)	14 (31,1%)*	13 (54,2%)*
Пликация ЛП	8 (17,8%)	12 (31,6%)	12 (26,7%)	7 (29,2%)
Коррекция ритма	8 (17,8%)	5 (13,6%)	8 (17,8%)	2 (8,3%)*
ИК, мин	71,06±12,9	104,9±9,16*	143,5±16,0*	220,6±35,7*
ИМ, мин	56,9±9,9	81,8±9,16*	112,2±20,5*	157,3±38,0*
Кровопотеря, мл	583±335	800±395*	727±342*	856±487*
Объем перелитой эритроцитной массы, мл	123,6±217,6 (0—755)	168±329 (0—1650)	291±376 (0—1660)*	399±594 (0—2340)*
Объем перелитой СЗП, мл	364±455 (0—2460)	528±329 (0—1640)*	629±426 (0—2275)*	754±718 (0—3460)*

Примечание. * — p<0,05 по сравнению с 1-й группой; МК — митральный клапан; АК — аортальный клапан; ИК — искусственное кровообращение; ИМ — ишемия миокарда; СЗП — свежезамороженная плазма; КШ — коронарное шунтирование; ЛП — левое предсердие.

ность госпитализации также увеличивается при увеличении продолжительности ИК.

При проведении анализа зависимости между длительностью ИК и различными параметрами до-, интра- и послеоперационного периодов **(табл. 4)** выявлена прямая связь между продолжительностью ИК и объемом кровопотери, а также объемом переливаемых компонентов крови, частотой ОПН, энцефалопатии и длительностью послеоперационной госпитализации.

Таблица 3. **Результаты хирургического лечения**

Показатель	Длительность ИК, мин			
	до 90	90—120	120—180	более 180
Число больных	45	38	45	24
Рестернотомия	3 (6,6%)	1 (2,6%)	1 (2,2%)	1 (4,2%)
ОПН	7 (15,6%)	16 (42,1%)*	17 (37,7%)*	10 (41,6%)*
Потребность в кардиотонической поддержке	3 (6,6%)	4 (10,5%)	5 (11,1%)	6 (25%)*
Дыхательная недостаточность	3 (6,6%)	6 (15,8%)	4 (8,9%)	6 (25%)*
Энцефалопатия	1 (2,2%)	3 (7,9%)*	4 (8,9%)*	5 (20,8%)*
Летальный исход	1 (2,2%)	3 (7,9%)*	1 (2,2%)	3 (12,5%)*
Число койко-дней в отделении реанимации	2,1±3,24 (1—13)	2,5±2,2 (1—7)	3±4,8 (1—20)*	3,8±4,1 (1—11)*
Число койко-дней после операции в отделении	11,6±5,1	15,1±6,2 (3—27)*	15,5±9,8 (2—56)*	18,3±9,1 (1—36)*

Примечание. * — $p<0,05$ по сравнению с 1-й группой.

Таблица 4. **Влияние длительности ИК на интра- и послеоперационные показатели**

Показатель	Коэффициент корреляции
Кровопотеря	0,2655489
Объем эритроцитной массы	0,23137270
Объем СЗП	0,309757258
ОПН	0,16854622
Необходимость инотропной поддержки	0,1921325640
Энцефалопатия	0,21589788
СКФ после операции	–0,2664860
Креатинин после операции	0,263939935
Число койко-дней после операции	0,26684566

Обсуждение

ИК является основным методом поддержания жизнедеятельности организма во время операции на сердце. Особенности метода заключаются в поддержании непульсирующего кровотока на физиологическом уровне. Давление обеспечивали в пределах 60—80 мм рт.ст. Во время ИК в зависимости от исходного клинического состояния органов человека происходит увеличение уровня глюкозы и лактата, что свидетельствует об активации анаэробных процессов [3, 24]. В среднем во время ИК гипергликемию можно наблюдать у 60—70% больных, лактатацидоз — у 10—20% [10, 22, 23, 30]. Значимое повышение этих параметров во время операции приводит к увеличению частоты осложнений [16, 17].

В нашем исследовании мы использовали эти параметры для примерной оценки времени начала ишемических процессов в тканях. На основании данных о динамике уровня глюкозы **(см. рис. 1)** статистически значимая гипергликемия наступала к 60-й минуте ИК ($p<0,05$) и продолжала повышаться до 90-й минуты, далее она находилась примерно на одном уровне. Концентрация лактата значимо увеличивалась к 90-й минуте ИК ($p<0,05$) и продолжала постепенно нарастать. Полученные данные суммированы в ретроспективном анализе, из-за чего проследить дальнейшую динамику не представляется возможным (малое количество заборов крови при длительности ИК более 120 мин).

Проведенный анализ свидетельствует о начале ишемического повреждения тканей в период 60—90 мин ИК и его дальнейшем прогрессировании. С учетом этих рассуждений нами была сформирована 1-я группа больных. Дальнейшее распределение строилось на временных промежутках по часам — до 2—3 ч ИК и более 3 ч. Современные технологии перфузии и кардиоплегии позволяют «безопасно» проводить ИК до 3 ч [1, 2], поэтому нам было интересно оценить результаты лечения именно в этот период.

Дооперационные и интраоперационные данные отражают структуру распределения по группам. В 1-й группе было минимальное число больных с сопутствующими заболеваниями, им выполняли изолированную коррекцию порока или дополняли ее одной хирургической процедурой (шунтирование коронарных артерий, пликация предсердия, коррекция ритма). В других группах увеличивали одномоментное число реконструкций. От этого зависела длительность ИК и ишемии миокарда **(см. табл. 1 и 2)**.

Среди интраоперационной информации интересны данные об увеличении кровопотери ($p<0,05$) и соответственно объема трансфузированных компонентов крови ($p<0,05$) к 120-й минуте ИК. Сама по себе кровопотеря ведет к гемодилюции и за счет этого к усилению ишемического повреждения, а гемотрансфузия дополнительно повышает риск осложнений [11], в частности ОПН [15].

У всех больных, которым проводили ИК, развивается «начальная стадия» ишемически-реперфузионного повреждения почек [14]. Это состояние характеризуется вазоконстрикцией почечных артерий и повышением потребления кислорода тканью почки — в результате возникающей кислородной задолженности развивается дисфункция проксимальных канальцев [25]. Сопутствующие операции, факторы стресса и прямое действие ИК активируют реакцию системного воспалительного ответа. Это приводит к стимуляции оксидативного стресса и гипоксии поч-

ки [14]. Мы оценивали послеоперационную ОПН, используя критерии RIFLE и AKIN [4, 19].

Сам по себе метод ИК является фактором риска развития послеоперационной ОПН [5, 21]. В данном исследовании мы оценили «безопасный» период ИК, после которого резко увеличивается частота осложнений. При ИК до 90 мин ОПН развилась у 15,6% больных, причем она имела связь с исходной дисфункцией почек, которая наблюдалась у 26,7% больных до операции. Таким образом, можно считать, что риск развития ОПН в течение первых 90 мин ИК минимальный. При превышении этого периода частота ОПН увеличивается примерно в 3 раза ($p<0,05$) и такие высокие значения сохраняются далее. Исходя из полученных результатов, мы можем сделать вывод, что в пределах 90 мин происходит ишемическое повреждение почечных клубочков. Это снижает скорость клубочковой фильтрации, что и вызывает ОПН.

Скорее всего повреждаются исходно «травмированные» нефроны, а ИК только способствует развитию их ускоренной дисфункции. Здоровые ткани почки берут на себя нагрузку и от их количества зависит тяжесть ОПН. Также можно предположить, что поврежденные нефроны гибнут не одномоментно, а постепенно, но этот процесс становится необратимым. Длительность ИК свыше 90 мин только увеличивает степень одномоментного объема разрушения «травмированных» нефронов, что сказывается на степени увеличения уровня креатинина после операции. Эта теория требует дальнейших исследований.

Острое повреждение легкого, вызывающее ДН, которая требует пролонгированной вентиляции легких после операции с ИК, развивается в среднем у 3—9% больных [7, 20, 31]. Операция на сердце с местным охлаждением и ИК вызывает: 1) изменение микроциркуляции в легочной ткани за счет ишемического повреждения стенок капилляров; 2) выброс провоспалительных цитокинов; 3) повышение проницаемости легочной ткани; 4) отек интерстиция; 5) открытие внутрилегочных шунтов и, как результат; 6) формирование микротромбов [9, 18, 26, 27, 32]. Все это ведет к нарушению газообмена в тканях, способствует длительному поддержанию патологического процесса, что требует проведения механической вентиляции легких и увеличения длительности пребывания в отделении реанимации [13].

В нашем исследовании ДН развилась у 6,6% больных при длительности ИК до 90 мин. При увеличении времени ИК до 3 ч имела место тенденция к увеличению частоты ДН, но статистической значимости не отмечено ($p=0,12$). При длительности ИК свыше 3 ч мы наблюдали явное увеличение частоты ДН (до 25% — почти в 4 раза больше по сравнению с больными 1-й группы) ($p<0,05$). Такие изменения можно объяснить двумя причинами: 1) прямой зависимостью между повреждением легочной ткани и длительностью ИК; в таком случае 3-часовой промежуток является критическим для возникновения этого осложнения; 2) более частым комбинированным поражением сердца в этой группе больных, приводящим к более выраженной хронической сердечной недостаточности, которая также может являться причиной повреждения легких [7, 12].

Послеоперационная летальность связана с длительностью ИК. В одном исследовании авторы изучали летальность после операции на аортальном клапане [8]. Они разделили всех больных на группы в зависимости от длительности ИК (30, 60 и 90 мин) и показали, что летальность увеличивается почти в 6 раз (3,6%), если ИК продолжается более 90 мин, по сравнению с 30-минутной перфузией (0,64%). В нашем исследовании представлены результаты операций с длительностью ИК, превышающей 180 мин. При обработке данных отмечено почти 4-кратное статистически достоверное ($p<0,05$) увеличение частоты летальных исходов при длительности ИК более 90 мин и до 6 раз, если длительность ИК превышала 180 мин ($p<0,05$).

За счет общего числа осложнений срок пребывания больных в отделении реанимации и в профильном отделении после операции увеличивается в зависимости от длительности ИК.

С помощью корреляционного анализа мы продемонстрировали, что продолжительность ИК влияет на объем кровопотери, частоту ОПН, потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке, частоту энцефалопатии и длительность послеоперационной госпитализации.

На основании изложенных данных мы считаем, что для достижения оптимального результата лечения хирург не должен стремиться к полной коррекции кардиальных поражений, ограничившись устранением ведущего заболевания, что позволит в дальнейшем компенсировать явления сердечной недостаточности. В идеале необходимое время искусственного кровообращения для выполнения операции не должно превышать 90 мин. Другим вариантом могут являться индивидуальные возможности хирурга в плане быстроты выполнения операции, позволяющие ему проводить полную коррекцию патологических изменений в течение этого времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаев М.А. *Синдром полиорганной недостаточности после сердечно-сосудистых операций в условиях искусственного кровообращения:* Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2011.
2. Горбачев В.И., Надирадце З.З., Михайлов А.В. Механизмы повреждения миокарда при операциях на отрытом сердце и методы защиты. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2006;5:56-62.
3. Маричев А.О., Михайлов А.П., Наймушин А.В. и др. Транспорт кислорода при метаболическом ацидозе после операции аорто-коронарного шунтирования с искусственным кровообращением. *Трансляционная медицина*. 2011;4:53-56.
4. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8:204-212.
5. Brown JR, Kramer RS, MacKenzie TA, Coca SG et al. Determinants of acute kidney injury duration after cardiac surgery: an externally validated tool. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(2):570-576.
6. Brown WR, Moody DM, Challa VR et al. Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli. *Stroke*. 2000;31(3):707-713.
7. Canver CC, Chanda J. Intraoperative and postoperative risk factors for respiratory failure after coronary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:853—858.
8. Chalmers J, Pullan M1, Mediratta N1 et al. A need for speed? Bypass time and outcomes after isolated aortic valve replacement surgery. Interact *Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(1):21-26.
9. Conti VR. Pulmonary injury after cardiopulmonary bypass. *Chest*. 2001;119:2-4.
10. Doenst T, Wijeysundera D, Karkouti K et al. Hyperglycemia during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for mortality in patients undergoingcardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(4):1144.
11. Dos Santos AA, Sousa AG, Piotto RF et al. Mortality risk is dose-dependent on the number of packed red blood cell transfused after coronary artery bypass graft. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013;28(4):509-517.
12. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG et al. Predictors and early and late outcomes of respiratory failure in contemporary cardiac surgery. *Chest*. 2008;133:713-721.
13. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA et al. Adverse effect so flow hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1438-1450.
14. Ho J, Lucy M, Krokhin O, Hayglass K et al. Mass spectrometry-based proteomic analysis of urine in acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: a nested case-control study. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(4):584-595.
15. Karkouti K. Transfusion and risk acute kidney injury in cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2012;109(suppl. 1):29-38.
16. Krinsley J. Perioperative glucose control. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19(2):111-116.
17. Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M et al. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest*. 2003;123(5):1361-1366.
18. Martin W, Carter R, Tweddel A et al. Respiratory dysfunction and white cell activation following cardiopulmonary bypass: comparison of membrane and bubble oxygenators. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996;10:774-783.
19. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:31.
20. Ng CS, Wan S, Yim AP et al. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest*. 2002;121:1269-1277.
21. Parolari A, Pesce LL, Pacini D et al. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(2):584-591.
22. Prasad AA, Kline SM, Schuler HG et al. Clinical and laboratory correlates of excessive and persistent blood glucose elevation during cardiac surgery in nondiabetic patients: a retrospective study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21(6):843-846.
23. Ranucci M1, De Toffol B, Isgrò G et al. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care*. 2006;10(6):167.
24. Ranucci M1, Isgrò G, Romitti F et al. Anaerobic metabolism during cardiopulmonary bypass: predictive value of carbon dioxide derived parameters. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(6):2189-2195.
25. Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J et al. Acute renal failure is NOT an 'acute renal success' — a clinical study on the renal oxygen supply/demand relationship in acute kidneyinjury. *Crit Care Med*. 2010;38:1695-1701.
26. Reeve WG, Ingram SM, Smith DC. Respiratory function after cardiopulmonary bypass: a comparison of bubble and membrane oxygenators. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1994;8:502-508.
27. Roth-Isigkeit A, Hasselbach L, Ocklitz E et al. Inter-individual differences in cytokine release in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Exp Immunol*. 2001;125:80-88.
28. Salis S, Mazzanti VV, Merli G et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22(6):814-822.
29. Sirvinskas E, Andrejaitiene J, Raliene L et al. Cardiopulmonary bypass management and acute renal failure: risk factors and prognosis. *Perfusion*. 2008;23(6):323-327.
30. Takala J, Uusaro A, Parviainen I et al. Lactate metabolism and regional lactate exchange after cardiac surgery. *New Horiz*. 1996;4(4):483-492.
31. Trouillet JL, Combes A, Vaissier E et al. Prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery: outcome and predictors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:948-953.
32. Utley JR. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: a current review. *Aust J Card Thorac Surg*. 1992;1:46-52.

The duration of cardiopulmonary bypass as a predictor of early outcomes after cardiac surgery

Academician of RAS YU.V. BELOV, A.I. KATKOV, I.A. VINOKUROV*, A.V. STONOGIN, R.N. KOMAROV

Chair of Cardiovascular Surgery and Interventional Cardiology (head — academician of RAS Yu.V. Belov) of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

It was analyzed the results of treatment of 152 patients who underwent heart valve surgery. Depending on cardiopulmonary bypass (CPB) duration patients were divided into 4 groups: the 1st — up to 90 min, the 2nd — 90—120 min, the 3rd — 120—180 min, the 4th — more than 180 min. Severity of initial comorbidities was comparable in all groups. It was revealed that CPB duration effects on intraoperative blood loss, incidence of acute renal failure, encephalopathy, use of inotropic and angiotonic support ($p<0.05$). Accession of CPB duration was associated with increased number of postoperative complications in all groups ($p<0.05$). «Critical periods» of CPB for every type of postoperative complications are defined.

Keywords: cardiopulmonary bypass, heart valve replacement, complications, acute renal failure, respiratory failure, dynamics of lactate level, dynamics of glucose level.

Introduction

At present time the effect of prolonged cardiopulmonary bypass (CPB) on postoperative complications and deaths has been reported in a number of studies [6, 28, 29]. However, the literature data presents single observations devoted to assessment of the complications incidence related to individual CPB periods. These investigations are consecrated to only a narrow time interval of the most common indicators of CPB duration during isolated surgery [8]. We have chosen heart valves replacement with concomitant correction of heart comorbidities as a surgical model for this study. Consequently we have analyzed wide time interval of CPB allowing to study complications after cardiac surgery particularly.

Material and methods

The study included 152 patients who underwent heart valves replacement between 2007 and 2012 in the department of cardiac surgery of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Surgery was performed through a median sternotomy. Cardiopulmonary bypass was established conventionally. We have used spontaneous hypothermia in 118 (77.6%) patients, cooling to 32 °C — in 34 cases (22.4%). Entire cardiac pathology was corrected during operation if it was possible. Thus, the correction of mitral valve was made in 90 (59.2%) patients, aortic valve — in 80 (52.6%) patients. Simultaneous both valves correction was performed in 18 of them (11.8%). Concomitant left atrium plication if it was significantly enlarged has been applied in 39 (25.7%) patients, maze surgery — in 20 (13.2%) cases, coronary artery bypass — in 33 (21.7%) patients. We have used software packages Microsoft Office 2007 and Statistica 8.0 to carry out the data statistical processing. X^2-test and Fisher's exact test were applied to compare the non-parametric parameters, Mann—Whitney teat — for parametric parameters. We used correlation analysis to reveal dependencies. We considered statistical significance as $p<0.05$.

Results

We have analyzed the data of protocol studies of blood acid-alkaline indices performed during CPB every 30 minutes, namely glucose, lactate and their dynamics during CPB. These parameters reflect tissues ischemic processes, which are the most important for evaluation of the effects of non-pulsed blood flow during CPB. The dynamics of these parameters is presented on the **Figures 1 and 2**. Moreover, a significant augmentation of glucose levels is being observed within 60 minutes of CPB ($p<0.05$), and lactate — within 90 minutes ($p<0.05$), and then they remain high. There was too small number of patients with CPB duration up to 60 minutes in our study for statistical analysis, so the minimal boundary of CPB time was defined as 90 minutes.

In view of this all patients were divided into groups: CPB duration (1) up to 90 min, (2) 90—120 min, (3) 120—180 min, (4) over 180 min.

The initial severity of the patients' condition was not statistically different in all groups **(table 1)**. Statistically significant difference was noted in group 4 namely the smallest number of patients with infective endocarditis and the greatest number with coronary artery disease. In groups of patients with prolonged CPB left ventricular end-diastolic volume was higher; stroke volume (SV) was similarly higher in the group with a shorter CPB. This is due to more severe heart lesion, what required longer period of the main surgical stage. In addition, increase of EuroSCORE index was observed, what also reflects initial heart lesion and comorbidities.

Intraoperative data are presented in the **table 2**. Causes of prolonged surgery duration are being showed

*e-mail: docvin.med@gmail.com

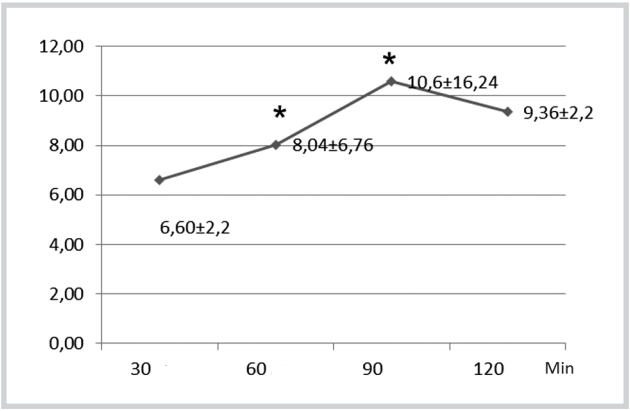

Fig. 1. **Dynamics of glucose level during cardiopulmonary bypass.**

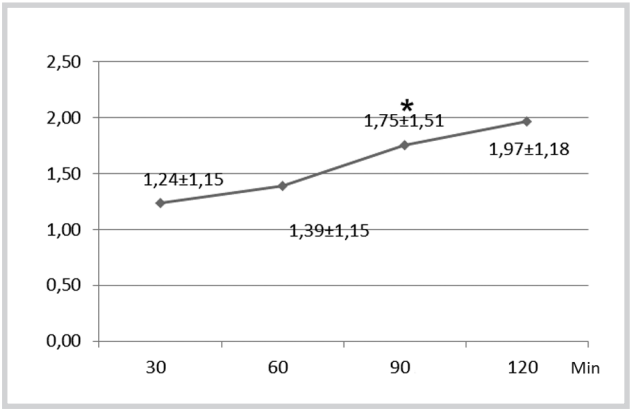

Fig. 2. **Dynamics of lactate level during cardiopulmonary bypass.**

Table 1. **Characteristics of patients**

Parameter	Up to 90 min	90—120 min	120—180 min	Over 180 min
N	45	38	45	24
Age, years	51.5±15.26	57.2±13.04	58.3±10.6	57.6±9.8
Endocarditis, *n*	10 (22.2%)	7 (18.4%)	4 (8.8%)	1 (4.2%)*
Hypertension stage 3, *n*	16 (35.5%)	13 (34.2%)	19 (42.2%)	10 (41.7%)
Rhythm disturbances , *n*	15 (33.3%)	15 (39.5%)	22 (48.9%)	11 (45.8%)
CAD, *n*	5 (11.1%)	9 (23.7%)	15 (33.3%)*	13 (54.2%)*
Kidney disease, *n*	18 (40.0%)	16 (42.1%)	14 (31.1%)	8 (33.3%)
GFR reduction <60 ml/min/1.73 m^2, *n*	12 (26.7%)	14 (36.8%)	10 (22.2%)	6 (25.0%)
Diabetes mellitus, *n*	4 (8.8%)	6 (15.8%)	5 (11.1%)	2 (8.3%)
Chronic obstructive lung disease, *n*	10 (22.2%)	9 (23.7%)	14 (31.1%)	5 (20.8%)
BMI, *n*	25.4±5.6	26.9±4.6	28.1±4.6*	26.7±4.6
BSA, м^2	1.8±0.18	1.87±0.21	1.9±0.19	1.9±4.6
ACE inhibitors administration, *n*	16 (35.6%)	17 (44.7%)	24 (53.3%)*	12 (50.0%)
B-blockers administration, *n*	30 (66.7%)	30 (78.9%)	32 (72.2%)	15 (62.5%)
Diuretics administration, *n*	22 (48.9%)	21 (55.3%)	28 (62.2%)*	12 (50.0%)
Hb (g/l) by admission	136.9±16.9	132.8±14.3	137.8±14.9	137.1±17.0
HCT (%) by admission	40.9±4.42	39.6±4.4	40.2±4.5	40.5±4.8
GFR ml/min/1.73m^2	81.9±42.2	75.5±27.4	88.4±30.5	69.8±19.1
Creatinine (mg/dl) by admission	1.03±0.26	1.15±0.40	1.10±0.25	1.12±0.28
EDV, ml	159.9±69.3	124.9±63.2*	134.8±60.3*	144.2±40.4
ESV, ml	65.07±33.9	56.5±32.9	65.4±39.1	73.4±31.0
EF, %	60.04±9.37	56.07±12.9	53.4±12.9	52.2±15.1
SV, ml	89.07±34.34	70.2±39.3*	70.5±29.5*	73.5±30.1*
Myocardial hypertrophy, *n*	20 (44.4%)	22 (57.9%)	27 (60.0%)	13 (54.2%)
Lung vital capacity % of N	91.2±16.9	86.3±19.4	89.0±22.4	91.8±19.5
FEV 1% of N	90.9±18.1	83.9±23.3	84.7±21.9	85.6±21.2
Euroscore	2.9±2.3	4.7±3.9*	7.5±7.4*	7.3±4.2*

* — $p<0.05$ compared with group 1 Note: CAD — coronary heart disease, BMI — body mass index, BSA — body surface area, GFR — glomerular filtration rate, EDV — end-diastolic volume, ESV — end-systolic volume, EF — ejection fraction, SV — stroke volume, FEV1 — forced expiratory volume in 1 sec.

in this table because of the adopted criteria of groups division according to CPB duration. The increase of frequency of concomitant heart diseases correction may be noted in accordance with increased time of CPB.

An interesting pattern is the significant increase of blood loss volume, red blood cells and FFP transfusion. Moreover, need for transfusion to correct hemoglobin level significantly increased when CPB duration was within 120—180 minutes with further augmentation. A need for FFP to improve hemostasis increased after 90 minutes of CPB.

The results of surgical treatment **(table 3)** also reflect the negative effects of prolonged CPB. It is obvious that an increase of CPB duration more than 90 minutes promotes the development of acute renal failure in approximately 40% of cases ($p<0.05$). Need for cardiotonic support and incidence of respiratory failure are increasing if CPB is prolonged. But clear 2-fold increase ($p<0/05$) was observed

Table 2. **Parameters of surgery**

Parameter	Up to 90 min	90—120 min	120—180 min	Over 180 min
N	45	38	45	24
Mitral valve surgery, *n*	20 (44.4%)	24 (63.1%)	26 (57.8%)	20 (83.3%)*
Aortic valve surgery, *n*	25 (55.5%)	18 (47.4%)	25 (55.5%)	12 (50.0%)
CABG, *n*	2 (4.4%)	4 (10.5%)	14 (31.1%)*	13 (54.2%)*
LA plication, *n*	8 (17.8%)	12 (31.6%)	12 (26.7%)	7 (29.2%)
Rhythm correction, *n*	8 (17.8%)	5 (13.6%)	8 (17.8%)	2 (8.3%)*
CPB, min	71.06±12.9	104.9±9.16*	143.5±16.0*	220.6±35.7*
MI, min	56.9±9.9	81.8±9.16*	112.2±20.5*	157.3±38.0*
Blood loss, ml	583±335	800±395*	727±342*	856±487*
Transfused packed red blood cells, ml	123.6±217.6 (0—755)	168±329 (0—1650)	291±376 (0—1660)*	399±594 (0—2340)*
Transfused FFP, ml	364±455 (0—2460)	528±329 (0—1640)*	629±426 (0—2275)*	754±718 (0—3460)*

* — $p<0.05$ compared with group 1 Note: CPB — cardiopulmonary bypass, MI — myocardial ischemia, FFP — fresh frozen plasma, CABG — coronary artery bypass grafting, LA — left atrium.

Table 3. **The results of surgical treatment**

Parameter	Up to 90 min	90—120 min	120—180 min	Over 180 min
N	45	38	45	24
Resternotomy, *n*	3 (6.6%)	1 (2.6%)	1 (2.2%)	1 (4.2%)
Acute renal failure, *n*	7 (15.6%)	16 (42.1%)*	17 (37.7%)*	10 (41.6%)*
Need for cardiotonic support, *n*	3 (6.6%)	4 (10.5%)	5 (11.1%)	6 (25%)*
Respiratory failure, *n*	3 (6.6%)	6 (15.8%)	4 (8.9%)	6 (25%)*
Encephalopathy, *n*	1 (2.2%)	3 (7.9%) *	4 (8.9%)*	5 (20.8%) *
Death, *n*	1 (2.2%)	3 (7.9%)*	1 (2.2%)	3 (12.5%)*
Patient days in ICU	2.1±3.24 (1—13)	2.5±2.2 (1—7)	3±4.8 (1—20)*	3.8±4.1 (1—11)*
Patient days in department after surgery	11.6±5.1	15.1±6.2 (3—27*	15.5±9.8 (2—56)*	18.3±9.1 (1—36)*

* — $p<0.05$ compared with group 1

I Correlation analysis of CPB duration and incidence of complications.

Parameter	Correlation coefficient
Blood loss, ml	0/2655489
Transfused packed red blood cells, ml	0/23137270
Transfused FFP, ml	0/309757258
Acute renal failure	0/16854622
Need for inotropic support	0/1921325640
Encephalopathy	0/21589788
GFR postoperatively	–0,2664860
Creatinine postoperatively	0/263939935
Patient days	0/26684566

Note: FFP — fresh frozen plasma, GFR — glomerular filtration rate/

only in group 4. Statistically significant ($p<0/05$) increase of frequency of encephalopathy was observed in the CPB period from 120 to 180 minutes. The risk of death increase 4 times ($p<0/05$) by the 120th minute of CPB according to our study, and 6 times — in case of more than 180 minutes of CPB ($p<0/05$) relatively to the first group. Hospital stay also increases with prolongation of CPB time.

Correlation analysis of dependencies between CPB duration and different parameters of pre-, intra- and postoperative periods **(table 4)** revealed a direct relationship between CPB duration and blood loss, as well as with need for blood components transfusion, the frequency of acute renal failure, encephalopathy and postoperative hospital stay respectively.

Discussion

CPB is the primary method of organs' protection during cardiac surgery. Non-pulsatile blood flow which is maintained at a physiological level is a technical feature of this method. Blood pressure control is being carried out within 60—80 mm Hg. Glucose and lactate believed to be increased during CPB depending on the initial clinical condition, what indicates the activation of anaerobic metabolism processes [3, 24]. On the average hyperglycemia may be observed in 60—70% of cases and lactic acidosis — in 10—20% of cases during CPB [10, 22, 23, 30]. A significant intraoperative augmentation of these parameters increases the incidence of complications [16, 17].

In our study we used these parameters to estimate start time of tissues ischemic processes. Based on the glucose dynamics data **(fig. 1)** statistically significant hyperglycemia has been already achieved by the 60th minute of CPB ($p<0.05$) with following augmentation by the 90th minute. Then it was about the same level. Lactate concentration was significantly increased by the 90th minute of CPB ($p<0.05$), and continued to increase gradually. The obtained data are summarized in the retrospective analysis, because of which analysis of subsequent dynamics is not possible (small amount of blood sampling after 120 minutes of CPB).

The analysis indicates the onset of ischemic tissue damage within 60—90 min with its further progression in time. Based on these considerations we have formed the first group of patients. Further distribution was based on

the time intervals in hours: up to 2—3 hours of CPB and over 3 hours. Current technologies of cardioplegia and perfusion provide «safe» CPB period of 3 hours [1, 2], so we were interested to evaluate the results during this period.

Preoperative and intraoperative data reflect the structure of groups' distribution. The first group included the minimal number of patients with comorbidities, who underwent isolated valve surgery or in combination with one surgical procedure (coronary artery bypass grafting, atrial plication, rhythm correction). The number of one-stage reconstructions increased in the fourth group with appropriate prolongation of CPB and myocardial ischemia **(table 1, 2)**.

An increase of blood loss ($p<0.05$) and the volume of trasfused blood components ($p<0.05$) respectively by the 120th minute of CPB are interesting intraoperative data. Blood loss leads to hemodilution and ischemic injury enhancing per se. Hemotransfusion increases the risks of complications [11], in particular acute renal failure [15].

All patients after CPB had «initial stage» of ischemic-reperfusion renal injury [14]. This condition is characterized by renal arteries vasoconstriction and increased oxygen consumption by renal tissue, due to arising oxygen debt proximal tubular dysfunction occurs [25]. Concomitant operations, stress factors and direct effect of CPB activate the reaction of systemic inflammatory response. This stimulates oxidative stress and kidneys hypoxia [14]. We evaluated postoperative acute renal failure (ARF) using the RIFLE and AKIN criteria [4, 19].

CPB is a risk factor for postoperative acute renal failure per se [5, 21]. In this study we evaluated the «safe» period CPB, after which incidence of complications dramatically increases. ARF has been occurred in 15.6% of patients in case of CPB duration up to 90 minutes, and it is associated with initial renal dysfunction which was observed in 26.7% of patients before surgery. Thus, we can assume that incidence of acute renal failure during the first 90 minutes of CPB is minimal. Incidence of ARF increases approximately 3 times ($p<0.05$) if CPB duration exceeds these terms and such high values remain further. Based on these results we can conclude that there is ischemic glomerular injury within 90 minutes. This reduces the glomerular filtration rate, what causes acute renal failure.

Likely to be initially «traumatized» nephrons are being damaged and CPB only promotes their rapid dysfunction. Preserved renal tissue compensates affected nephrons' function and severity of acute renal failure depends on their amount. It may be also assumed that the damaged nephrons dying not simultaneously, but gradually, but this process becomes irreversible. CPB duration over 90 minutes only increases the volume of simultaneous destruction of «injured» nephrons, what is being reflected in the degree of serum creatinine augmentation postoperatively. This theory requires further investigations.

Acute pulmonary injury causing respiratory failure (RF) which requires prolonged mechanical ventilation after surgery with CPB develops in 3—9% of patients on the average [7, 20, 31]. Cardiac surgery with local cooling and CPB leads to: (1) changes in the pulmonary microcirculation due to ischemic damage of capillary walls, (2) release of proinflammatory cytokines, (3) increased ductance of pulmonary tissue, (4) interstitial edema, (5) intrapulmonary shunts opening and as a result (6) formation of microthrombi [9, 18, 26, 27, 32]. All this leads to tissular gas exchange violation. The complexity of the problem contributes to long-term maintenance of the pathological process requiring mechanical ventilation and consequently prolonged ICU stay [13].

In our study 6.6% of patients had RF after CPB duration of 90 minutes. Increased terms of CPB up to 3 hours were associated with increased incidence of RF, but statistical significance was not obtained ($p=0.12$). In the group with CPB time over 3 hours we observed a clear increase of RF incidence (up to 25% — almost 4 times compared with patients of group 1) ($p<0,05$). Such changes may be characterized by two factors: a direct correlation between pulmonary lesion and time of CPB. In this case a three-hour period is critical for this complication. More frequent combined heart disease in this group with severe chronic heart failure which can also cause lung damage may be assumed as the second reason [7, 12].

Postoperative mortality also depends on CPB duration. In one study the authors examined mortality after aortic valve surgery [8]. They divided all patients into groups according to CPB duration (30, 60 and 90 minutes) and showed that mortality increases nearly 6 times (3.6%), if CPB time exceeds 90 minutes relatively to 30-minute perfusion (0,64%). In our analysis surgical results are presented in case of CPB time over 180 minutes. Data processing revealed almost 4-fold statistically significant ($p<0.05$) augmentation of mortality if CPB was prolonged to 90 minutes and more, and 6-fold — in case of 180 minutes and more ($p<0.05$).

Due to the total number of complications postoperative ICU and appropriate department stay increases depending on CPB duration.

Using correlation analysis we have demonstrated that CPB time influences on blood loss volume, acute renal failure incidence, need for inotropic and vasopressor support, frequency of encephalopathy and postoperative hospital stay.

Based on presented data we consider that surgeon planning the operation should be limited to perform adequate correction of leading pathology and desist from attempts to restore cardiac lesions completely in order to achieve an optimal result of treatment. It will further permit to compensate symptoms of heart failure. Ideally CPB time during operation should not exceed 90 minutes. Another option is individual surgical physician's acquirements allowing him to make complete correction of pathology during this time.