

ВЛИЯНИЕ РАСТВОРА ХЛОРИДА НАТРИЯ И ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА (200/0,5) НА ФУНКЦИЮ ЛЕГКИХ И ГЕМОДИНАМИКУ БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

В. В. Ломиворотов, Е. В. Фоминский, В. А. Непомнящих, С. М. Ефремов, А. М. Чернявский, В. Н. Ломиворотов, А. Н. Шилова, А. М. Караськов

ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздравсоцразвития России, Новосибирск

Effect of NaCl/Hydroxyethyl Starch 200/0.5 on Lung Function and Hemodynamics in Patients Operated on under Extracorporeal Circulation

V. V. Lomivorotov, E. V. Fominsky, V. A. Nepomnyashchikh, S. M. Efremov, A. M. Chernyavsky, V. N. Lomivorotov, A. N. Shilova, A. M. Karaskov

Academician E. N. Meshalkin Research Institute of Circulatory Pathology, Ministry of Health and Social Development of Russia, Novosibirsk

Цель исследования — изучение влияния 7,2% NaCl/гидроксиэтилированного крахмала 200/0,5 (ГР/ГЭК) на внесосудистую воду легких, дыхательную и сердечно-сосудистую систему у больных ИБС после реваскуляризации миокарда в условиях ИК. **Материал и методы.** Проведено проспективное, рандомизированное исследование 40 больных ИБС. В основной группе (20 пациентов) вводили 7,2% NaCl/гидроксиэтилированный крахмал 200/0,5; в контрольной группе (20 пациентов) — 0,9% NaCl в дозе 4 мл/кг до начала искусственного кровообращения в течение 30 мин. Вне-сосудистую воду легких, показатели центральной гемодинамики оценивали с помощью транспульмональной термодилуции и катетера Свана-Ганца; респираторную функцию — с помощью индекса оксигенации, альвеолярно-артериальную разницу — по кислороду и фракции венозного шунта. Осмолярность и концентрацию Na плазмы крови — на аппарате Osmostat 030®. **Заключение.** Интраоперационное применение 7,2% NaCl/гидроксиэтилированного крахмала 200/0,5 у пациентов ИБС приводит к достоверному снижению внесосудистой воды легких после реваскуляризации миокарда, обеспечивая тем самым эффективную защиту оксигенирующей функции легких. Однократное введение 7,2% NaCl/ГЭК вызывает кратковременное повышение сердечного индекса (СИ) и является относительно безопасным в отношении развития неврологических расстройств и сердечной недостаточности. **Ключевые слова:** 7,2% NaCl/гидроксиэтилированный крахмал 200/0,5; внесосудистая вода легких, респираторная функция, сердечный индекс, осмолярность.

Objective: to study the effect of 7.2% NaCl/hydroxyethyl starch 200/0.5 on extravascular lung water and respiratory and cardiovascular systems in patients with coronary heart disease (CHD) after myocardial revascularization under extracorporeal circulation (EC). **Subjects and methods.** A prospective, randomized study was conducted in 40 patients with coronary artery disease. A study group ($n=20$) received 7.2% NaCl/hydroxyethyl starch 200/0.5; a control group ($n=20$) had 0.9% NaCl in a dose of 4 ml/kg within 30 min before EC. Extravascular lung water and central hemodynamic parameters were assessed using transpulmonary thermodilution and a Swan-Ganz catheter; respiratory function was estimated by the arterial oxygenation index, alveolar-arterial oxygen tension difference, and venous shunt fraction. Plasma osmolality and Na concentration were determined using an Osmomat 030 device. **Conclusion.** The intraoperative use of 7.2% NaCl/hydroxyethyl starch 200/0.5 in patients with CHD leads to a significant reduction in extravascular lung water after myocardial revascularization, thereby effectively protecting pulmonary oxygenizing function. The single administration of 7.2% NaCl/hydroxyethyl starch causes a short-term increase in cardiac index and it is a relatively safe in preventing neurological disorders and heart failure. **Key words:** 7.2% NaCl/hydroxyethyl starch 200/0.5; extravascular lung water, respiratory function, cardiac index, osmolality.

Операция на открытом сердце приводит к накоплению избыточной воды в тканях. Патофизиология данного феномена связана с широким спектром неблагоприятных физиологических и иммунологических эффектов искусственного кровообращения (ИК). ИК приводит к хорошо известному синдрому системного воспалительного ответа, особое место в патогенезе которого занимает активация системы комплемента. Активированный комплемент взаимодействует с рецепторами нейтрофилов, вызывая их хемотаксис, агрегацию и образование супероксида с последующим по-

гоприятных физиологических и иммунологических эффектов искусственного кровообращения (ИК). ИК приводит к хорошо известному синдрому системного воспалительного ответа, особое место в патогенезе которого занимает активация системы комплемента. Активированный комплемент взаимодействует с рецепторами нейтрофилов, вызывая их хемотаксис, агрегацию и образование супероксида с последующим по-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Фоминский Евгений Васильевич (Fominskiy E. V.)
E-mail: evfominskiy@gmail.com

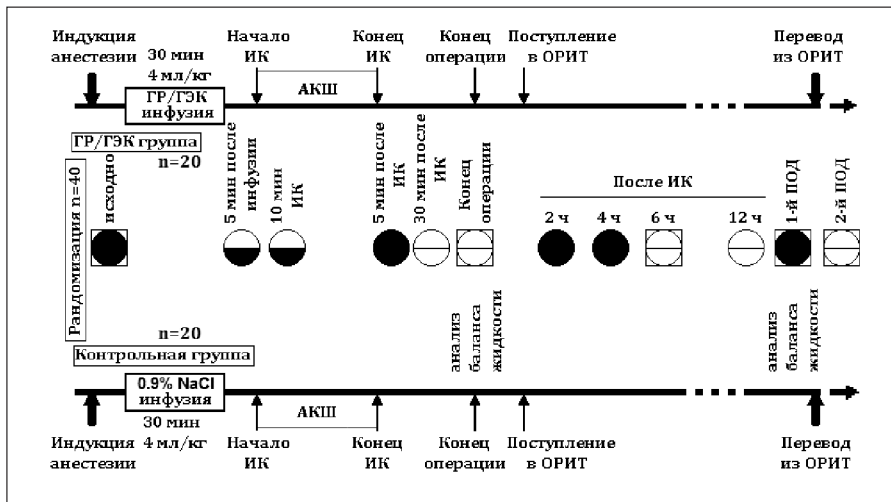


Рис. 1. Дизайн исследования. ГР/ГЭК, раствор 7,2% NaCl и 6% гидроксипропилированного крахмала 200/0,5; ИК, искусственное кровообращение; АКШ, аортокоронарное шунтирование; ОРИТ, отделение реанимации и интенсивной терапии; ПОД, послеоперационный день; ИВСВЛ, индекс внесосудистой воды легких.

Анализ: ИВСВЛ; центральной гемодинамики (за исключением 2-го ПОД); Респираторных параметров; Осмолярности и натрия; Тропонина I.

вреждением эндотелия. В результате увеличения микрососудистой проницаемости происходит избыточное накопление жидкости в интерстициальном пространстве с нарушением микроциркуляции и оксигенации тканей [1–3]. При достаточной выраженности отек тканей вызывает органную дисфункцию, в частности, повреждение легких [4], сердца [5] и головного мозга [6]. Повышенная капиллярная проницаемость имеет наибольшую выраженность к концу операции и может приводить к гиповолемии, которая, наряду с явлениями миокардиальной дисфункции, усиливает гемодинамическую нестабильность пациентов [7].

Одним из методов уменьшения тканевого отека является использование гипертонических растворов и, в частности, — гипертонического раствора хлорида натрия. Для увеличения продолжительности действия гипертонического раствора хлорида натрия (7,2% NaCl) комбинируют с коллоидными препаратами. Так, комбинированный раствор 7,2% NaCl и 6% гидроксипропилированного крахмала 200/0,5 (ГР/ГЭК) представляет собой гипертонический изоонкотический раствор (ГиперХАЕС, FreseniusKabi, Германия). Известно, что ГР/ГЭК у экспериментальных животных приводит к заметному уменьшению тканевой жидкости легких после ИК [8]. Клинический опыт применения ГР/ГЭК в кардиохирургии весьма малочислен. Имеются сведения, что инфузия ГР/ГЭК у детей, которым выполнена пластика септальных дефектов сердца, сопровождается транзитным уменьшением внесосудистой воды легких с одновременным повышением сердечного выброса [9]. R. Vuono и соавт. (2004) показали, что применение ГР/ГЭК у пациентов с приобретенными пороками сердца приводит к заметному улучшению респираторной функции и уменьшению суммарного баланса жидкости после протезирования клапанов сердца [10]. V. L. Kvalheim и соавт. (2010) установили, что введение ГР/ГЭК у пациентов ИБС не

приводит к изменению внесосудистой воды легких и улучшению их оксигенирующей функции после реваскуляризации миокарда [11].

Таким образом, имеющиеся единичные сообщения об эффективности применения ГР/ГЭК в кардиохирургии носят противоречивый характер. Поэтому целью данной работы явилось исследование влияния ГР/ГЭК на внесосудистую воду легких, дыхательную и сердечно-сосудистую систему у пациентов ИБС после реваскуляризации миокарда в условиях ИК.

Материал и методы

Проведено проспективное, рандомизированное, слепое исследование 40 больных ИБС с ноября 2011 по апрель 2012 года. Протокол исследований был одобрен этическим комитетом института, и информированное согласие было получено от каждого пациента. Критериями исключения из исследования являлись возраст старше 70 лет, фракция выброса (ФВ) левого желудочка менее 40%, инфаркт миокарда давностью менее 6 месяцев, хронические обструктивные заболевания легких, скорость клубочковой фильтрации менее 85 мл/кг. После рандомизации в основную группу (20 пациентов) вводили ГР/ГЭК, в контрольной группе (20 пациентов) — 0,9% NaCl в дозе 4 мл/кг в течение 30 мин после индукции анестезии до начала ИК. Помимо исследуемого и контрольного растворов интраоперационно в обеих группах вводили кристаллоидные растворы со скоростью 3 мл/кг/ч. В отделении реанимации для возмещения перспирационных потерь, диуреза, также проводили стандартную инфузионную терапию кристаллоидными растворами. Показанием для введения коллоидных растворов была гиповолемия. Для нормализации волемического статуса применяли 4% раствор модифицированного желатина (Гелофузин, В. Braun, Германия).

Всем пациентам была выполнена реваскуляризация миокарда в условиях нормотермического ИК. Хирургическое вмешательство проводили с применением стандартного анестезиологического протокола. Заполнение контура ИК осуществляли с использованием 500 мл модифицированного желатина сукцината (Гелофузин, В. Braun, Германия), 500 мл кристаллоидных растворов, 200 мл 10% раствора маннитола и 150 мл 4,2% раствора натрия гидрокарбоната. ИК проводили с объемной скоростью перфузии 2,4–2,5 л/мин/м² и уровнем среднего АД (сАД) 70–80 мм рт. ст. С целью защиты миокарда применяли дробную фармакохолодовую кристаллоидную кардиopleгию. Во время ИК у всех пациентов использовали стандартный протокол ультрафильтрации с целью удаления жидкости первичного заполнения контура ИК и кардиopleгического раствора. Глюкокортикоидные гормоны в данной работе не использовали.

Дизайн работы представлен на рис. 1. На протяжении исследования тканевую жидкость в легких изучали при помощи индекса внесосудистой воды легких (ИВСВЛ). Данный индекс, а также ЧСС, сАД, сердечный индекс (СИ), индекс ударного объема (ИУО) оценивали методом транспульмональной термодилуции, используя аппарат PiCCOplus (Pulsion Medical Systems, Германия). Среднее давление легочной артерии (сДЛА), давление заклинивания легочных капилляров

Характеристика пациентов

Показатели (ед. измерения)	Значения показателей в группах		
	контрольная, n=20	опытная, n=20	p
Число пациентов	20	20	
Возраст (лет)	57 (51–63)	59 (54–63)	0,665
Пол (м)	95% (75–100%)	75% (51–91%)	0,182
Индекс массы тела (кг/м ²)	31,2 (28,1–32,9)	28,9 (26,3–31,6)	0,149
Фракция выброса ЛЖ (%)	59 (54–64)	64 (56–67)	0,287
ПИКС	75% (51–91%)	80% (56–94%)	1,000
ХСН (НУНА)	2 (2–3)	3 (2–3)	0,249
Стеноз БЦА	20% (6–44%)	15% (3–38%)	1,000
ОНМК в анамнезе	10% (1–32%)	0% (0–17%)	0,487
Стенокардия напряжения (%)			
0 ФК	10% (1,23–31,7%)	0% (0–16,84%)	
I ФК	0% (0–16,84%)	0% (0–16,84%)	
II ФК	20% (5,73–43,66%)	20% (5,73–43,66%)	0,211
III ФК	50% (27,2–72,8%)	60% (36,05–80,88%)	
IV ФК	15% (3,21–37,89%)	0% (0–16,84%)	
Нестабильная стенокардия	5 (0,13–24,87)	20 (5,73–43,66)	
EuroSCORE, баллы	2 (0–5)	2 (1–4)	0,546
Количество шунтов (%)			
1	5% (0,13–24,87%)	0% (0–16,84%)	
2	40% (19,12–63,95%)	25% (8,66–49,1%)	0,489
3	50% (27,2–72,8%)	60% (36,05–80,88%)	
4	5% (0,13–24,87%)	15% (3,21–37,89%)	
Эндартерэктомия (%)	0% (0–17%)	20% (6–44%)	0,106
Время ИК (мин)	58 (48–75)	58 (44–73)	0,714
Время окклюзии аорты (мин)	36 (27–42)	33 (26–44)	0,628
Объем кардиоплегии (мл)	1050 (950–1250)	1050 (950–1250)	1,000

Примечание. Здесь и в табл. 2: данные представлены как медиана (25–75-й перцентили); качественные признаки приведены в % как доля от числа всех наблюдений (*p* – границы 95%-го доверительного интервала).

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; БЦА – брахиоцефальные артерии; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИК – искусственное кровообращение; EuroSCORE – Европейская Шкала Оценки Риска Кардиохирургической операции.

(ДЗЛК), центральное венозное давление (ЦВД), индекс системного сосудистого сопротивления (ИССС), индекс легочного сосудистого сопротивления (ИЛСС) мониторировали при помощи катетера Свана-Ганца. Оценка вышеперечисленных параметров была выполнена на следующих этапах: после индукции анестезии (Т1); 5 мин после инфузии исследуемых растворов (Т2); 5 мин после ИК (Т3); 30 мин после ИК (Т4); конец операции (Т5); 2 ч (Т6), 4 ч (Т7), 6 ч (Т8), 12 ч (Т9) после ИК, первый послеоперационный день (Т10). Респираторную функцию изучали с помощью индекса оксигенации (PaO₂/FiO₂), альвеолярно-артериальной разницы по кислороду (AaDO₂) и фракции венозного шунта (Qs/Qt) в следующих точках: Т1, Т3, Т6, Т7, Т10. Анализ уровня тропонина I (сTnI) проводили в Т1, Т5, Т8, Т10 и на 2-й послеоперационный день с помощью иммуно-хемилюминесцентного метода набором реагентов фирмы Biomedica (Bratislava, Словакия). Осмолярность и концентрацию Na плазмы крови изучали на этапах Т1, Т2, Т3, Т6, Т7, Т10, а также на 10 мин ИК с использованием Osmostat 030® (Gonotec, Германия). Проводили анализ течения послеоперационного периода: длительность ИВЛ и нахождения в ОРИТ, возникновение нарушений ритма, развитие инфаркта миокарда, потребность в инотропной поддержке, величина послеоперационных дренажных потерь, инфекционные осложнения, внутрибольничная смертность.

Для оценки нормальности распределения количественных признаков применяли визуальную оценку частотного распределения (по гистограмме и графику нормальности) с последующим использованием критериев Шапиро–Уилка. Нормального распределения признаков не наблюдали, поэтому использовали методы непараметрической статистики. Количественные признаки приведены в виде медианы и границ межквартильного интервала (в скобках). Для качественных

признаков приведены доля в процентах от числа всех наблюдений и границы 95%-го доверительного интервала (в скобках). Сравнительный анализ количественных признаков выполнен с помощью критерия Фишера–Питмана. Сравнение качественных признаков проводили по критерию Фишера. Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (*p*) не превышала ошибку первого рода. Статистический анализ данных проведен с использованием лицензионной программы Stata 12 (StatCorp, США).

Результаты и обсуждение

Основные демографические и клинические характеристики обеих групп представлены в табл. 1 и достоверно между собой не различались. Данные послеоперационного периода представлены в табл. 2. Продолжительность легочной вентиляции, объем кровопотери, частота инотропной поддержки и длительности нахождения в ОРИТ были сопоставимы в обеих группах.

Динамика показателей ИВСВЛ представлена на рис. 2. Исходные значения ИВСВЛ были сопоставимы в обеих группах. Через 30 мин после окончания ИК и во всех последующих точках исследования в опытной группе отмечено достоверно меньшее содержание внесосудистой воды легких по сравнению с контрольной.

Таблица 2

Показатели, (ед. измерения)	Характеристика послеоперационного периода		p
	Значения показателей в группах		
	контрольная, n=20	опытная, n=20	
Длительность ИВЛ (ч)	7 (5–8)	6 (5–7)	0,688
Кровопотеря в 1-й ПОД (мл/кг)	3,97 (2,67–5,73)	4,97 (3,60–5,54)	0,435
Инотропная поддержка(%)	40% (19–64%)	15% (3–38%)	0,155
Фибрилляция предсердий	15% (3–38%)	20% (6–44%)	1,000
Кол-во дней в ОРИТ	2 (1–3)	1 (1–2)	0,443
Длительность госпитализации (день)	18 (16–20)	18 (15–21)	1,000

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ПОД – послеоперационный день; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

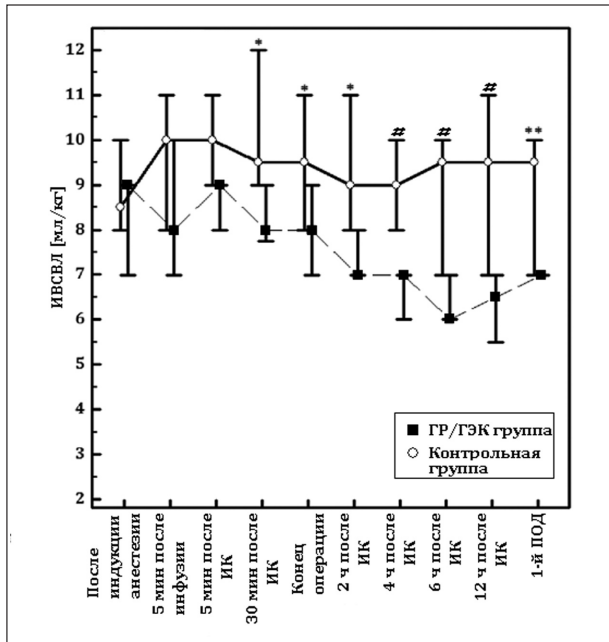


Рис. 2. Динамика индекса внесосудистой воды легких. (ИВСВЛ, норма: 3–7 мл/кг).

Данные представлены как медиана (25–75-й проценти). ГР/ГЭК, раствор 7,2% NaCl и 6% гидроксэтилированного крахмала 200/0,5; ИК, искусственное кровообращение; ПОД, послеоперационный день. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; # – $p < 0,001$ достоверные различия между группами согласно критерия Фишера–Питмана.

При исследовании исходных респираторных параметров достоверных различий между группами не установлено. Однако в дальнейшем в основной группе показатели PaO_2/FiO_2 на 5 мин, через 2 и 4 часа после ИК были существенно выше. Величина $AaDO_2$ в основной группе на 5 мин, через 2 и 4 часа после ИК была достоверно ниже по сравнению с контрольной. Значения Q_s/Q_t в основной и контрольной группах во всех точках исследования достоверно не различались (табл. 3).

Оценка параметров системной гемодинамики свидетельствовала, что СИ, ИУО, ЦВД и ДЗЛК были достоверно выше на 5 мин после инфузии ГР/ГЭК по сравнению с аналогичными показателями после введения физиологического раствора. Характерно, что в этой же точке ИССС был значительно ниже в опытной группе по сравнению с контрольной. Среди других гемодинамических показателей достоверных различий между двумя группами на протяжении исследования не выявлено (табл. 4).

При изучении водно-солевого обмена установлено, что осмолярность плазмы через 5 мин после инфузии ГР/ГЭК и на 10 мин ИК была выше по сравнению с контрольной группой. Отметим, что через 5 мин, 2 часа, 4 часа и спустя сутки после ИК осмолярность плазмы в обеих группах достоверно не отличалась (табл. 5). Характерно, что содержание натрия было достоверно выше практически во всех точках исследования после введения ГР/ГЭК по сравнению с контрольной группой

Таблица 3

Показатели, (ед. измерения)	Динамика респираторной функции				
	Значения показателей на этапах исследования				
	После индукции анестезии	После ИК			1-й ПОД
		5 мин	2 ч	4 ч	
PaO_2/FiO_2 (мм рт. ст.)					
ОГ	378 (336–434)	298 (226–404)**	310 (232–362)*	383 (303–417)*	333 (305–394)
КГ	334 (296–422)	206 (156–286)	235 (163–308)	316 (250–354)	302 (279–379)
$AaDO_2$ (мм рт. ст.)					
ОГ	134 (106–168)	197 (131–231)**	168 (140–203)**	126 (114–169)*	46 (34–83)
КГ	164 (119–203)	244 (213–313)	199 (188–294)	191 (135–238)	50 (41–71)
Q_s/Q_t (%)					
ОГ	8,4 (5,5–12,5)	18,6 (14,7–26,4)	15,2 (10,5–17,8)	10,8 (7,7–13,1)	12,3 (9,2–19)
КГ	12,2 (8,8–15,6)	21,4 (17,3–25,2)	14,4 (12,5–18,2)	12,5 (9,3–16,2)	14,6 (10,1–23)

Примечание. Данные представлены как медиана (25–75-й проценти). * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ достоверные различия между группами согласно критерия Фишера–Питмана. Аббревиатуры: PaO_2/FiO_2 – индекс оксигенации; $AaDO_2$ – альвеолярно-артериальная разница по кислороду; Q_s/Q_t – фракция венозного шунта; ПОД – послеоперационный день; ОГ – опытная группа; КГ – контрольная группа.

Динамика показателей гемодинамики

Таблица 4

Показатели, ед. измерения	Значения показателей на этапах исследования										
	После индукции анестезии	5 мин после инфузии	5 мин после ИК	30 мин после ИК	Конец операции	2 ч	4 ч	6 ч	12 ч	1-й ПОД	
ЧСС (сокр./мин)	ОГ	65 (58–71)	77 (67–80)	85 (80–90)	82 (79–88)	85 (81–92)	91 (81–96)	84 (74–90)	79 (77–91)	84 (79–89)	85 (76–94)
	КТ	71 (62–76)	71 (61–75)	83 (78–93)	84 (79–91)	87 (81–94)	86 (80–96)	84 (76–93)	82 (77–89)	80 (77–90)	82 (79–94)
САД (мм рт. ст.)	ОГ	83 (78–87)	80 (76–87)	80 (76–82)	73 (70–84)	78 (75–82)	76 (72–83)	78 (72–81)	81 (75–87)	83 (80–86)	84 (77–91)
	КТ	83 (78–87)	84 (77–88)	77 (75–86)	80 (75–85)	76 (71–83)	80 (74–85)	73 (70–80)	73 (68–78)	75 (70–79)	82 (79–87)
ДЗЛК (мм рт. ст.)	ОГ	11 (9–12)	13 (11–14)*	12 (11–13)	12 (10–13)	11 (11–13)	10 (8–12)	11 (10–12)	11 (10–13)	11 (11–12)	12 (11–14)
	КТ	10 (8–11)	12 (10–13)	12 (11–13)	12 (11–13)	12 (11–13)	11 (9–13)	13 (12–15)	13 (11–14)	12 (10–14)	13 (11–14)
сДЛА (мм рт. ст.)	ОГ	16 (14–18)	19 (18–21)	18 (16–21)	18 (16–22)	19 (17–20)	19 (16–21)	20 (18–21)	21 (19–23)	20 (17–24)	21 (18–23)
	КТ	17 (15–19)	19 (16–20)	18 (17–21)	19 (19–21)	19 (18–21)	18 (16–21)	20 (17–21)	20 (19–22)	20 (18–22)	22 (20–24)
ПВД (мм рт. ст.)	ОГ	7 (5–8)	8 (7–10)*	9 (9–10)	9 (8–11)	10 (9–12)	9 (8–10)	9 (8–11)	11 (9–12)	10 (9–11)	10 (9–12)
	КТ	7 (7–8)	8 (7–8)	10 (9–11)	10 (9–11)	11 (10–12)	9 (8–11)	10 (9–12)	11 (9–11)	10 (9–11)	11 (10–12)
ИЛСС (дин•с•см ⁵ /м ²)	ОГ	189 (158–246)	157 (118–210)	142 (110–178)	167 (136–227)	193 (136–230)	194 (168–286)	208 (172–244)	217 (159–301)	206 (168–273)	201 (153–242)
	КТ	222 (123–283)	176 (162–255)	140 (110–211)	172 (156–217)	183 (131–228)	189 (151–270)	160 (112–227)	200 (149–251)	204 (158–237)	219 (186–248)
ИУО (мл/м ²)	ОГ	36 (33–40)	45 (39–50)*	45 (38–48)	37 (35–43)	38 (33–42)	35 (32–39)	37 (33–41)	37 (33–44)	38 (33–44)	35 (33–42)
	КТ	38 (34–40)	42 (33–45)	41 (36–45)	36 (33–41)	35 (34–38)	32 (28–38)	37 (31–44)	40 (30–47)	41 (35–48)	40 (34–46)
ИССС (дин•с•см ⁵ /м ²)	ОГ	2605	1724	1515	1763	1761	1754	1859	1993	1879	1946
	КТ	(2114–3067)	(1607–1996)**	(1300–1854)	(1440–2054)	(1432–2128)	(1449–2005)	(1446–2158)	(1478–2212)	(1636–2231)	(1676–2412)
СИ (г•мин/м ²)	ОГ	2,36	3,24	3,76	3,10	3,15	3,12	2,99	3,07	3,02	3,05
	КТ	(2,06–2,56)	(2,95–3,73)***	(3,15–4,17)	(2,80–3,50)	(2,64–3,64)	(2,78–3,64)	(2,57–3,46)	(2,61–3,39)	(2,78–3,45)	(2,77–3,42)
КТ	ОГ	2,61	2,73	3,28	2,95	3,00	2,71	2,92	3,14	3,32	3,30
	КТ	(2,31–2,86)	(2,43–2,90)	(3,03–4,06)	(2,78–3,37)	(2,79–3,37)	(2,44–3,34)	(2,65–3,49)	(2,53–3,86)	(2,70–3,66)	(2,93–3,72)

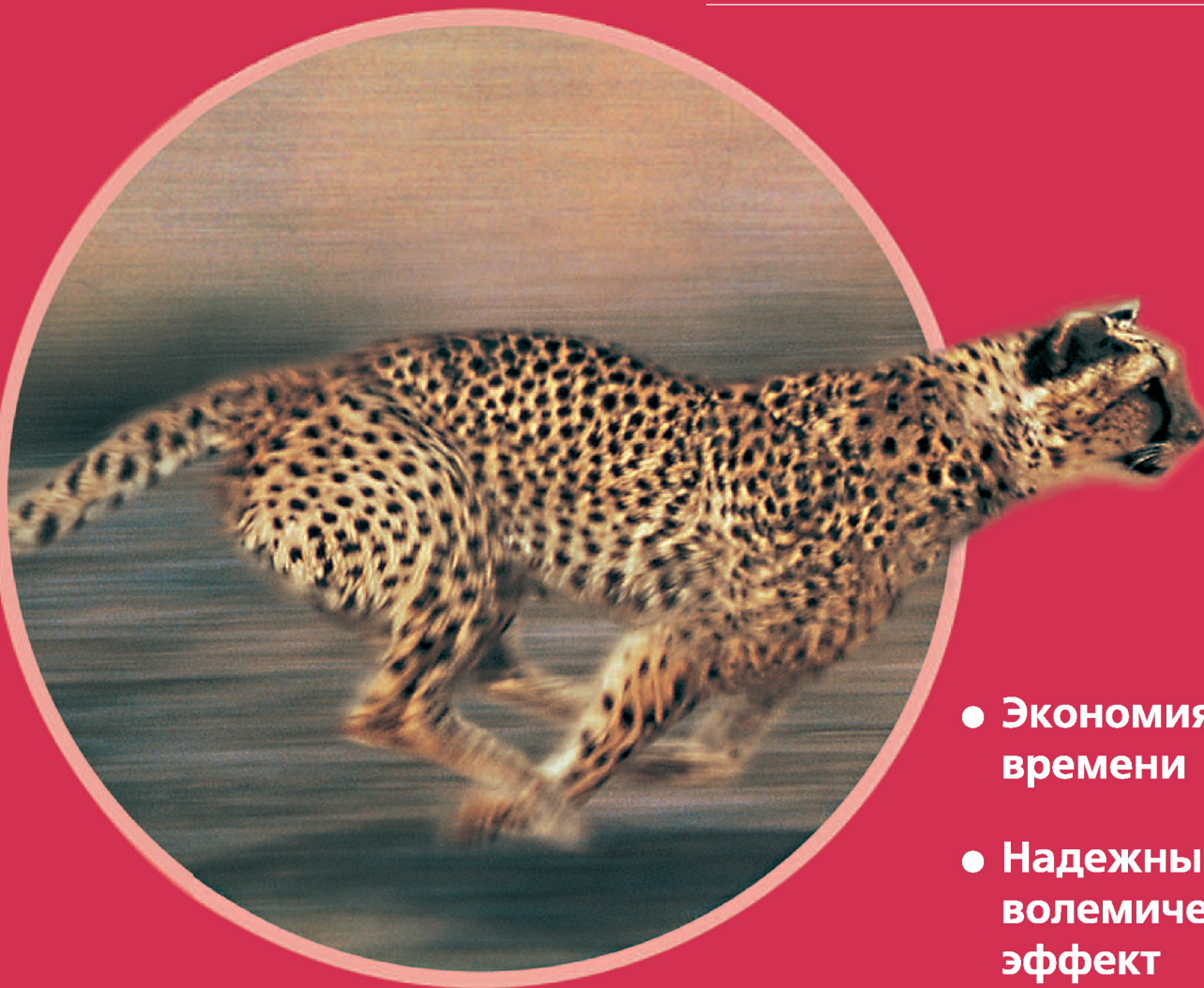
Примечание. Данные представлены как медиана (25-й-75-й процентили). * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ достоверные различия между группами согласно критерию Фишера-Питмана.

Аббревиатуры: СИ – сердечный индекс; ИК – искусственное кровообращение; ПВД – центральное венозное давление; ИВСВД – индекс внесосудистой воды легких; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – среднее артериальное давление; сДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров; ИЛСС – индекс легочного сосудистого сопротивления; ИССС – индекс системного сосудистого сопротивления; ИУО – индекс ударного объема; ОГ – опытная группа; КТ – контрольная группа.

**Спасение жизни
за мгновение...**

ГиперХАЕС

**Новый подход в области
волемиической терапии**



- **Экономия времени**
- **Надежный волемиический эффект**
- **Гарантия успешной терапии**

К О Л Л О И Д Ы

Представительство «Фрезениус Каби Дойчланд Гмбх»
119435, Москва, Большой Саввинский пер., д.12, стр.5
Тел.: (495) 950-57-14
Факс: (499) 246-02-50
E-mail: freka@fresenius-kabi.ru
www.fresenius-kabi.ru



**FRESENIUS
KABI**
caring for life

Показатели, ед. измерения	Динамика осмолярности и Na						
	Значения показателей на этапах исследования						
	после индукции анестезии	5 мин после инфузии	10 мин ИК	5 мин	После ИК		
				2 ч	4 ч	1-й ПОД	
Осмолярность (мосмоль/л)							
ОГ	304 (301–311)	331 (325–337)*	336 (330–340)*	337 (333–340)	339 (332–341)	336 (332–343)	326 (320–330)
КГ	306 (306–314)	309 (304–316)	321 (316–324)	323 (319–324)	326 (321–327)	327 (320–346)	321 (311–328)
Na (моль/л)							
ОГ	137 (136–140)	147 (144–149)#	143 (140–146)#	144 (142–147)#	150 (147–152)#	149 (147–150)#	146 (142–148)*
КГ	137 (136–137)	137 (136–138)	137 (135–139)	137 (135–139)	141 (140–143)	141 (140–144)	142 (139–144)

Примечание. Данные представлены как медиана (25–75-й процентиля). ОГ – опытная группа; КГ – контрольная группа; ПОД – послеоперационный день. * – $p < 0,01$; # – $p < 0,001$ достоверные различия между группами согласно критерия Фишера-Питмана.

Показатели, ед. измерения	Динамика периоперационного баланса жидкости	
	Значения показателей на этапах исследования	
	Конец операции	1-й ПОД
Баланс кристаллоидных растворов (мл)		
Основная	900 (900–1100)	2095 (1550–2450)
Контрольная	1150 (1000–1300)	1550 (1225–2060)
Баланс коллоидных растворов (мл)		
Основная	350 (275–425) $p < 0,05^*$	500 (225–1135)
Контрольная	500 (500–640)	500 (500–1025)
Суммарный баланс жидкости (мл)		
Основная	-1069 (-1550; -625) $p < 0,001^*$	-325 (-875; 195)
Контрольная	-275 (-550; -25)	-325 (-785; 565)
Диурез (мл)		
Основная	2125 (1700–2475)	2775 (2325–2980)
Контрольная	1600 (1300–2050)	2425 (2175–2575)

Примечание. Данные представлены как медиана (25–75-й процентиля). Баланс кристаллоидных растворов равен сумме объемов всех введенных кристаллоидных растворов. Баланс коллоидных растворов равен сумме объемов всех введенных коллоидных растворов. Суммарный баланс жидкости к концу операции равен разнице между всеми введенными растворами и диурезом. Суммарный баланс жидкости к 1-му послеоперационному дню равен разнице между всеми введенными растворами, диурезом и кровопотерей. ПОД – послеоперационный день. * – достоверные различия между группами согласно критерия Фишера-Питмана.

(табл. 5). Соответственно, суммарный баланс жидкости к концу операции был значительно меньше в опытной группе по сравнению с контрольной (табл. 6).

Исследование миокардиального повреждения свидетельствовало, что концентрация сТnI после инфузии ГР/ГЭК была ниже во всех точках исследования по сравнению с контрольной группой. При этом достоверных различий между показателями сТnI в основной и контрольной группе не установлено (рис. 3).

В данном клиническом исследовании впервые показано, что применение ГР/ГЭК у больных ИБС до начала ИК сопровождается менее выраженным накоплением внесосудистой воды легких после реваскуляризации миокарда. Полученные данные вполне объяснимы увеличением осмотического давления плазмы вследствие введения ГР/ГЭК, которое приводит к перемещению жидкости из интерстициального пространства во внутрисосудистый компартмент легких. Известно, что избыточное накопление интерстициальной жидкости приводит к нарушению перфузии и оксигенации тканей с последующим развитием органной недостаточности, включая респираторную дисфункцию [12, 13].

Поэтому закономерным результатом уменьшения тканевого отека при применении ГР/ГЭК является менее значимое нарушение оксигенирующей функции легких ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, AaDO_2) по сравнению с контрольной группой. Безусловно, что на развитие отека тканей влияет не только повышение микроваскулярной проницаемости, инициируемое ССВО. Доказано, что содержание интерстициальной воды в легких зависит от гидростатического давления в легочных капиллярах [14, 15], состава первичного заполнения аппарата ИК [16], а также ультрафильтрации [17]. Однако в данном исследовании в обеих группах использовался идентичный протокол перфузии, кристаллоидная кардиоплегия и ультрафильтрация, что позволило исключить влияние дополнительных факторов на внесосудистую воду в легких.

Отметим, что представленные данные об уменьшении внесосудистой воды и улучшении оксигенирующей функции легких отличаются от результатов V. L. Kvalheim и соавт. (2010), которые не получили достоверных различий в показателях ИВСВЛ

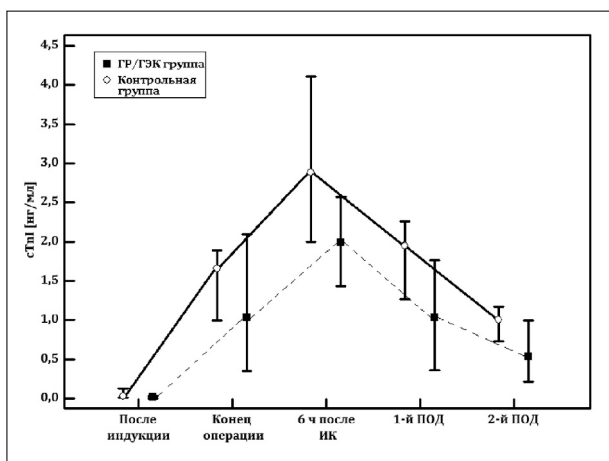


Рис. 3. Динамика Тропонина I. (сTnI, норма: <0,1 нг/мл). Данные представлены как медиана (25–75-й процентиля). ГР/ГЭК, раствор 7,2% NaCl и 6% гидроксипропилированного крахмала 200/0,5; ИК, искусственное кровообращение; ПОД, послеоперационный день.

после применения ГР/ГЭК [11]. Характерно, что авторы вводили ГР/ГЭК в течение 4 часов во время операции со скоростью 1 мл/кг/ч. Однако это исследование существенно отличается от нашей работы, в которой инфузия ГР/ГЭК проводилась в течение 30 минут до начала ИК в дозе 4 мл/кг.

В настоящей работе установлено, что введение ГР/ГЭК приводит к кратковременному повышению сократительной способности миокарда. Очевидно, что увеличение преднагрузки так же, как и уменьшение постнагрузки играют определенную роль в транзитном увеличении СИ. Отметим, что ряд авторов демонстрирует прямое положительное инотропное действие ГР/ГЭК [18]. Однако экспериментальные работы на изолированном сердце не подтверждают данное свойство этого раствора [19, 20]. Возможно, одним из механизмов увеличения СИ является способность ГР/ГЭК уменьшать количество интерстициальной жидкости миокарда, которая, накапливаясь в ткани сердца после ИК, уменьшает комплаенс миокарда и повышает его потребность в энергетических субстратах [5, 21].

В данном исследовании показано, что больные основной группы имеют существенно меньший суммарный баланс жидкости к концу операции. Это вполне объяснимо законами осмоса, когда введение ГР/ГЭК приводит к перемещению жидкости из интерстиция и внутриклеточного пространства (эритроцитов и эндотелиальных клеток) во внутрисосудистый компартмент организма [22, 23].

Литература

- Warren O. J., Smith A. J., Alexiou C., Rogers P. L., Jawad N., Vincent C., Darzi A. W., Athanasiou T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1—mechanisms of pathogenesis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 23 (2): 223–231.
- Day J. R., Taylor K. M. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *Int. J. Surg.* 2005; 3 (2): 129–140.
- Мороз В. В., Голубев А. М., Марченко Ю. В., Сундуков Д. В., Гордонишкова Ю. А., Зорина Ю. Г., Лысенко Д. В., Шамаев П. Морфологические признаки острого повреждения легких различной этиологии (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология.* 2010; 6 (3): 29–34.

Одним из побочных эффектов гипертонического раствора NaCl является повышение плазменной концентрации натрия с возможным повреждением нервной системы вследствие клеточной дегидратации. В настоящем исследовании, несмотря на высокую скорость введения ГР/ГЭК, концентрация натрия и осмолярность плазмы не превышали 160 ммоль/л и 350 мосмоль/л, соответственно. При этом случаев неврологических расстройств у больных не зарегистрировано. Другим неблагоприятным эффектом ГР/ГЭК является вероятность объемной перегрузки сердца вследствие внезапного увеличения объема циркулирующей крови [24]. В данном исследовании признаков прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов не наблюдали.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, исследуемая группа включала пациентов с нормальной фракцией выброса, без тяжелой сопутствующей патологии и с непродолжительным ИК. Следовательно, мы не можем относить полученные результаты к более тяжелой категории пациентов ИБС, имеющих низкую ФВ левого желудочка, тяжелые сопутствующие заболевания и длительную перфузию. Во-вторых, нами не проводился мониторинг веса наших пациентов, изменения которого отражают истинный суммарный баланс жидкости. Кроме того, нами не исследовались показатели гемостаза, а также влияние ГР/ГЭК на почечную функцию, что, несомненно, требует дополнительного изучения. Третьим ограничением данной работы является тот факт, что в контрольной группе использовался не ГЭК, а 0,9% раствор NaCl. Очевидно, что присутствие коллоидного компонента (ГЭК 200/0,5) в составе применяемого гипертонического раствора NaCl могло бы способствовать более высокому уровню коллоидно-осмотического давления по сравнению с 0,9% раствором NaCl.

Тем не менее, несмотря на определенные ограничения, результаты нашего исследования свидетельствуют, что применение ГР/ГЭК у пациентов ИБС до начала искусственного кровообращения приводит к достоверному снижению внесосудистой воды легких после реваскуляризации миокарда, обеспечивая тем самым эффективную защиту оксигенирующей функции легких. Однократное введение ГР/ГЭК вызывает кратковременное повышение СИ и является относительно безопасным в отношении развития неврологических расстройств и сердечной недостаточности.

- Apostolakis E., Filos K. S., Koletsis E., Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J. Card. Surg.* 2010; 25 (1): 47–55.
- Dongaonkar R. M., Stewart R. H., Geissler H. J., Laine G. A. Myocardial microvascular permeability, interstitial edema, and compromised cardiac function. *Cardiovasc. Res.* 2010; 87 (2): 331–339.
- Hirleman E., Larson D. F. Cardiopulmonary bypass and edema: physiology and pathophysiology. *Perfusion.* 2008; 23 (6): 311–322.
- Hamada Y., Kawachi K., Nakata T., Tsunooka N., Takano S., Kohtani T. Effects of a phosphodiesterase III inhibitor on circulating blood volume after cardiopulmonary bypass. *Heart Vessels.* 2000; 15 (2): 70–73.
- Farstad M., Haugen O., Kvalheim V. L., Hammersborg S. M., Rynning S. E., Mongstad A., Nygreen E., Husby P. Reduced fluid gain during car-

- diopulmonary bypass in piglets using a continuous infusion of a hyperosmolar/hyperoncotic solution. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2006; 50 (7): 855–862.
9. *Schroth M., Plank C., Meissner U., Eberle K. P., Weyand M., Cesnjevar R., Dötsch J., Rascher W.* Hypertonic-hyperoncotic solutions improve cardiac function in children after open-heart surgery. *Pediatrics.* 2006; 118 (1): e76–e84.
 10. *Bueno R., Resende A. C., Melo R., Neto V. A., Stolf N. A.* Effects of hypertonic saline-dextran solution in cardiac valve surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77 (2): 604–611.
 11. *Kvalheim V. L., Farstad M., Steien E., Mongstad A., Borge B. A., Kvitting P. M., Husby P.* Infusion of hypertonic saline/starch during cardiopulmonary bypass reduces fluid overload and may impact cardiac function. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010; 54 (4): 485–493.
 12. *Герасимов Л. В., Мороз В. В., Исакова А. А.* Микрореологические нарушения при критических состояниях. *Общая реаниматология.* 2010; 6 (1): 74–78.
 13. *Clark S. C.* Lung injury after cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2006; 21 (4): 225–228.
 14. *Haugen O., Farstad M., Kvalheim V., Rynning S. E., Mongstad A., Husby P.* Low arterial pressure during cardiopulmonary bypass in piglets does not decrease fluid leakage. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2005; 49 (9): 1255–1262.
 15. *Wolfer R. S., Bishop G. G., Burdett M. G., Shigemitsu K., Freeman J. P., Krasna M. J., McLaughlin J. S., Brunner M. J.* Extravascular fluid uptake during cardiopulmonary bypass in hypertensive dogs. *Ann. Thorac. Surg.* 1994; 57 (4): 974–980.
 16. *Kvalheim V., Farstad M., Haugen O., Brekke H., Mongstad A., Nygreen E., Husby P.* A hyperosmolar-colloidal additive to the CPB-priming solution reduces fluid load and fluid extravasation during tepid CPB. *Perfusion.* 2008; 23 (1): 57–63.
 17. *Huang H., Yao T., Wang W., Zhu D., Zhang W., Chen H., Fu W.* Continuous ultrafiltration attenuates the pulmonary injury that follows open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76 (1): 136–140.
 18. *Wildenthal K., Mierzwiaik D. S., Mitchell J. H.* Acute effects of increased serum osmolality on left ventricular performance. *Am. J. Physiol.* 1969; 216 (4): 898–904.
 19. *Brown J. M., Grosso M. A., Moore E. E.* Hypertonic saline and dextran: impact on cardiac function in the isolated rat heart. *J. Trauma.* 1990; 30 (6): 646–650.
 20. *Waagstein L., Haljamäe H., Ricksten S. E., Sahlman L.* Effects of hypertonic saline on myocardial function and metabolism in nonischemic and ischemic isolated working rat hearts. *Crit. Care Med.* 1995; 23 (11): 1890–1897.
 21. *Kahles H., Mezger V. A., Hellige G., Spieckermann P. G., Bretschneider H. J.* The influence of myocardial edema formation on the energy consumption of the heart during aerobiosis and hypoxia. *Basic Res. Cardiol.* 1982; 77 (2): 158–169.
 22. *Mazzoni M. C., Borgström P., Arfors K. E., Intaglietta M.* Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 1988; 255 (3 Pt 2): H629–H637.
 23. *Mazzoni M. C., Borgström P., Intaglietta M., Arfors K. E.* Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ. Shock.* 1990; 31 (4): 407–418.
 24. *Siriex D., Hongnat J. M., Delayance S., D'Attellis N., Vicaut E., Bérrébi A., Paris M., Fabiani J. N., Carpentier A., Baron J. F.* Comparison of the acute hemodynamic effects of hypertonic or colloid infusions immediately after mitral valve repair. *Crit. Care Med.* 1999; 27 (10): 2159–2165.
- References**
1. *Warren O. J., Smith A. J., Alexiou C., Rogers P. L., Jawad N., Vincent C., Darzi A. W., Athanasiou T.* The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1—mechanisms of pathogenesis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 23 (2): 223–231.
 2. *Day J. R., Taylor K. M.* The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *Int. J. Surg.* 2005; 3 (2): 129–140.
 3. *Moroz V. V., Golubev A. M., Marchenkov Yu. V., Sundukov D. V., Gorodovikova Yu. A., Zorina Yu. G., Lysenko D. V., Shaman P.* Morfologicheskie priznaki ostrogo povrezhdeniya legkikh razlichnoy etiologii (eksperimentalnoe issledovanie). [Morphological signs of acute lung injury of varying etiology (an experimental study)]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2010; 6 (3): 29–34. [In Russ.]
 4. *Apostolakis E., Filos K. S., Koletsis E., Dougenis D.* Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J. Card. Surg.* 2010; 25 (1): 47–55.
 5. *Dongaonkar R. M., Stewart R. H., Geissler H. J., Laine G. A.* Myocardial microvascular permeability, interstitial edema, and compromised cardiac function. *Cardiovasc. Res.* 2010; 87 (2): 331–339.
 6. *Hirleman E., Larson D. F.* Cardiopulmonary bypass and edema: physiology and pathophysiology. *Perfusion.* 2008; 23 (6): 311–322.
 7. *Hamada Y., Kawachi K., Nakata T., Tsunooka N., Takano S., Kohtani T.* Effects of a phosphodiesterase III inhibitor on circulating blood volume after cardiopulmonary bypass. *Heart Vessels.* 2000; 15 (2): 70–73.
 8. *Farstad M., Haugen O., Kvalheim V. L., Hammersborg S. M., Rynning S. E., Mongstad A., Nygreen E., Husby P.* Reduced fluid gain during cardiopulmonary bypass in piglets using a continuous infusion of a hyperosmolar/hyperoncotic solution. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2006; 50 (7): 855–862.
 9. *Schroth M., Plank C., Meissner U., Eberle K. P., Weyand M., Cesnjevar R., Dötsch J., Rascher W.* Hypertonic-hyperoncotic solutions improve cardiac function in children after open-heart surgery. *Pediatrics.* 2006; 118 (1): e76–e84.
 10. *Bueno R., Resende A. C., Melo R., Neto V. A., Stolf N. A.* Effects of hypertonic saline-dextran solution in cardiac valve surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77 (2): 604–611.
 11. *Kvalheim V. L., Farstad M., Steien E., Mongstad A., Borge B. A., Kvitting P. M., Husby P.* Infusion of hypertonic saline/starch during cardiopulmonary bypass reduces fluid overload and may impact cardiac function. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010; 54 (4): 485–493.
 12. *Герасимов Л. В., Мороз В. В., Исакова А. А.* Микрореологические нарушения при критических состояниях. [Microreological disorders in critical conditions]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2010; 6 (1): 74–78. [In Russ.]
 13. *Clark S. C.* Lung injury after cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2006; 21 (4): 225–228.
 14. *Haugen O., Farstad M., Kvalheim V., Rynning S. E., Mongstad A., Husby P.* Low arterial pressure during cardiopulmonary bypass in piglets does not decrease fluid leakage. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2005; 49 (9): 1255–1262.
 15. *Wolfer R. S., Bishop G. G., Burdett M. G., Shigemitsu K., Freeman J. P., Krasna M. J., McLaughlin J. S., Brunner M. J.* Extravascular fluid uptake during cardiopulmonary bypass in hypertensive dogs. *Ann. Thorac. Surg.* 1994; 57 (4): 974–980.
 16. *Kvalheim V., Farstad M., Haugen O., Brekke H., Mongstad A., Nygreen E., Husby P.* A hyperosmolar-colloidal additive to the CPB-priming solution reduces fluid load and fluid extravasation during tepid CPB. *Perfusion.* 2008; 23 (1): 57–63.
 17. *Huang H., Yao T., Wang W., Zhu D., Zhang W., Chen H., Fu W.* Continuous ultrafiltration attenuates the pulmonary injury that follows open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76 (1): 136–140.
 18. *Wildenthal K., Mierzwiaik D. S., Mitchell J. H.* Acute effects of increased serum osmolality on left ventricular performance. *Am. J. Physiol.* 1969; 216 (4): 898–904.
 19. *Brown J. M., Grosso M. A., Moore E. E.* Hypertonic saline and dextran: impact on cardiac function in the isolated rat heart. *J. Trauma.* 1990; 30 (6): 646–650.
 20. *Waagstein L., Haljamäe H., Ricksten S. E., Sahlman L.* Effects of hypertonic saline on myocardial function and metabolism in nonischemic and ischemic isolated working rat hearts. *Crit. Care Med.* 1995; 23 (11): 1890–1897.
 21. *Kahles H., Mezger V. A., Hellige G., Spieckermann P. G., Bretschneider H. J.* The influence of myocardial edema formation on the energy consumption of the heart during aerobiosis and hypoxia. *Basic Res. Cardiol.* 1982; 77 (2): 158–169.
 22. *Mazzoni M. C., Borgström P., Arfors K. E., Intaglietta M.* Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 1988; 255 (3 Pt 2): H629–H637.
 23. *Mazzoni M. C., Borgström P., Intaglietta M., Arfors K. E.* Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ. Shock.* 1990; 31 (4): 407–418.
 24. *Siriex D., Hongnat J. M., Delayance S., D'Attellis N., Vicaut E., Bérrébi A., Paris M., Fabiani J. N., Carpentier A., Baron J. F.* Comparison of the acute hemodynamic effects of hypertonic or colloid infusions immediately after mitral valve repair. *Crit. Care Med.* 1999; 27 (10): 2159–2165.

Поступила 05.06.12