

На правах рукописи



Свирко Юлия Станиславовна

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПРИМЕНЕНИЯ КРОВЕСБЕРЕГАЮЩИХ МЕТОДИК
У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

14.00.16 – патологическая физиология

14.00.06 – кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Томск – 2008

Работа выполнена в Государственном учреждении Научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный деятель науки РФ

Шипулин
Владимир Митрофанович

доктор медицинских наук

Подоксенов
Юрий Кириллович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Агафонов
Владимир Иванович

доктор медицинских наук

Наследникова
Ирина Олеговна

доктор медицинских наук

Аптекарь
Владимир Дмитриевич

Ведущая организация: ФГУ Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина Росмедтехнологий

Защита состоится: «___» _____ 200 г. на заседании диссертационного совета Д 208.096.01 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава (634050, г. Томск, Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Автореферат разослан «___» _____ 200__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Суханова Г.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Трансфузионная тактика при проведении кардиохирургических операций в последние годы существенно изменилась (L.T. Goodnough et al., 2001, 2003; А.А. Бунатян, Н.А. Трекова, 2005; P.A. Carless et al., 2006; G.J. Murphy, 2006). Накопленный опыт широкого применения препаратов донорской крови свидетельствует о том, что наряду с лечебным эффектом перелитая кровь может оказывать весьма выраженное отрицательное воздействие (Ю.В. Шевченко с соавт., 2000; P.C. Акчурин с соавт., 2002; M. Kuduvalli et al., 2005; S.D. Surgenor et al., 2006; C.G. Koch et al., 2006; M.K. Banbury, 2006). Поскольку переливание компонентов крови является по сути трансплантацией чужеродной ткани, оно сопряжено с риском развития различных посттрансфузионных реакций. Существует опасность заражения вирусными заболеваниями, количество которых постоянно растет. Доказанным является факт иммуносупрессивного воздействия аллогемотрансфузий на организм реципиента, что может повлечь за собой рост гнойно-септических осложнений оперативного лечения (Ю.В. Шевченко с соавт., 2000; M.H. Cross, 2001; P.C. Акчурин с соавт., 2002; T. Ishida et al., 2002; Ю.В. Таричко, 2003; G.J. Murphy, 2006; M.K. Banbury, 2006).

Наиболее оправданной признается трансфузионная тактика, основанная на существенном ограничении показаний к переливанию препаратов аллокрови и широком применении кровесберегающих технологий (А.Г. Румянцев с соавт., 1997; D.R. Spahn et al., 2000; E.P. Stover et al., 2000; Ю.В. Таричко, 2002; I.D. Graham et al., 2002; Ю.В. Шевченко с соавт., 2000; А.А. Бунатян с соавт., 2005; J. Guay, 2006; G.J. Myers, 2007). Для этого требуется целый комплекс хирургических, трансфузиологических и анестезиологических методик, использование специальных лекарственных средств, эффективных кровезаменителей и других средств борьбы с анемией и кровопотерей. Необходимо изменить идеологию и взгляды на кровопотерю и трансфузионную терапию как хирургов, так и анестезиологов-реаниматологов.

По определению А.П. Зильбера (1999), совокупность методов и принципов, направленных на отказ от аллогемотрансфузий и максимальное сбережение собственной крови оперируемого пациента, объединены в понятие «бескровная хирургия». В 1980-е годы в США и Европе были организованы первые центры бескровной хирургии, которые разрабатывали и использовали различные программы, направленные на сбережение крови и развитие бескровной медицины. Первоначально идея заключалась в представлении квалифицированной медицинской помощи членам общины Свидетелей Иеговы, отказывающимся от аллотрансфузий по религиозным мотивам. Однако в дальнейшем были обнаружены и многие другие преимущества этого направления – предотвращение передачи опасных вирусных инфекций,

снижение числа гнойно-септических осложнений, сокращение сроков пребывания больных на хирургической койке, снижение финансовых затрат, разработка и внедрение новой аппаратуры и лекарственных препаратов (G. Niranjana et al., 2006; M.K. Banbury et al., 2006; W. Dietrich et al., 2006, 2007; G.J. Murphy et al., 2006).

Аутокровь обладает бесспорным преимуществом перед донорской кровью. Она не депонируется, сразу включается в процесс кислородного транспорта, не вызывает нарушений в иммунной системе организма. Для достижения адекватного эффекта ее требуется меньше, чем донорской крови даже малых сроков хранения. Эти факторы особенно важны при проведении операций на открытом сердце с искусственным кровообращением (ИК), которое обуславливает возникновение различных нарушений гомеостаза, вызывая повреждение тканей, способствующее массивному протеолизу и активации каскадных протеолитических систем плазмы крови (Р.С. Акчурина с соавт., 2002; D. Paparella, 2002; С.А. Партигулов, 2005).

Однако до недавних пор не только инфекционные поражения сердца (эндокардиты и миокардиты), но и его пороки в стадии суб- и декомпенсации считались абсолютными противопоказаниями к аутодонорству крови и ее компонентов. На фоне достаточно изученных частных особенностей влияния заготовки крови на организм пациентов вопросы организации аутодонорства в кардиохирургии практически не разработаны (Ю.В. Шевченко с соавт., 2000).

Для организма пациента заготовка аутокрови является фактически кровопотерей и сопровождается напряжением механизмов адаптации (А.П. Зильбер, 1984; Ю.В. Шевченко с соавт., 2000; А.М. Караськов, В.В. Ломиворотов, 2004). Происходящие при этом изменения у конкретного пациента могут носить как физиологический, приспособительный, так и патологический характер и могут оказаться клинически значимыми не только в ближайшее время после заготовки аутокрови, но и в периоперационном периоде, поскольку операция представляет собой сложное воздействие, которое ставит организм пациента в условия чрезвычайной напряженности, приводит в состояние так называемого операционного стресса, который является ничем иным, как описанным Г. Селье (1960) стресс-синдромом, интенсивным и затянутым во времени. Окончательный исход операции зависит от большого числа факторов, включающих непосредственно хирургическое и анестезиологическое воздействие на организм пациента. Важнейшую роль играет резистентность организма пациента, уровень его компенсаторных возможностей, которые в условиях операционного стресса либо позволяют обеспечить поддержание гомеостаза на адекватном уровне, либо могут оказаться несостоятельными (А.П. Зильбер, 1984; J.W. Kirklin, 1993). При безупречной операционной технике и адекватном анестезиологическом

обеспечении состояние резистентности организма пациента приобретает первостепенное значение и определяет исход операции.

В связи с вышеизложенным все более актуальными становится разработка новых патофизиологически обоснованных принципов и методов сбережения крови, комплексное исследование особенностей влияния кровесберегающих методик на организм кардиохирургических пациентов, всестороннее научное осмысление накопленных знаний.

Цель исследования: установить общие закономерности, характерные особенности и механизмы развивающихся изменений при использовании аллотрансфузий и кровесберегающих методик у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца, разработать критерии применения последних в кардиохирургической практике.

Задачи исследования

1. Дать комплексную оценку параметров адаптационного резерва организма к гипоксии и кровопотере и разработать патогенетически обоснованный алгоритм использования предоперационной заготовки аутокрови и послеоперационной тактики гемотрансфузионной терапии у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца.

2. Вскрыть механизмы предоперационного повышения резистентности к кровопотере, периоперационной анемии и интраоперационной гемодилюции при сочетанном использовании адаптационной гипокситерапии и нутритивной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца.

3. Установить общие закономерности и механизмы изменений, возникающих в организме у пациентов с ишемической болезнью сердца в периоперационном периоде при проведении предоперационной и предперфузионной заготовки аутокрови.

4. Выявить особенности системной воспалительной реакции при использовании кровесберегающих методик у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца в периоперационном периоде.

5. Оценить состояние свертывающей системы крови у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца в периоперационном периоде при использовании кровесберегающих методик.

6. На основании анализа состояния исследуемых параметров у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца оценить эффективность применяемых кровесберегающих методик и патогенетически обосновать режимы и характеристики применяемых методик.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное изучение особенностей течения периоперационного периода у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях применения спектра кровесберегающих методик. При этом прослежены состояние и изменения гемодинамических параметров,

показателей периферического звена эритрона, гормонально-метаболических показателей, маркеров системной воспалительной реакции, показателей свертывающей системы крови, а также особенности инотропной реакции миокарда, которые свидетельствуют об эффективности используемых кровесберегающих методик.

Впервые на основе изучения индивидуальных особенностей адаптационного резерва организма к гипоксии и кровопотере определена высокая, средняя, низкая толерантность к гипоксическому воздействию и непереносимость гипоксии. Установлено, что у пациентов с ишемической болезнью сердца степень толерантности к гипоксии является важным фактором в выборе рациональной гемотрансфузионной терапии во время кардиохирургической операции и в раннем послеоперационном периоде. Предложена схема патогенетически обоснованной гемотрансфузионной терапии в периоперационном периоде у пациентов с ишемической болезнью сердца на основе выявления индивидуальной чувствительности к гипоксии.

Впервые выявлено предоперационное повышение резистентности пациентов с ишемической болезнью сердца к анемии, обусловленное использованием комплексной терапии, включающей адаптационную гипокситерапию и нутритивную терапию. При этом повышение показателей периферического звена эритрона, общего белка и альбумина, улучшение гемодинамических параметров явились важными факторами, лежащими в основе предоперационного повышения резистентности пациентов к анемии.

Обнаружено усиление эритропоэза у пациентов с ишемической болезнью сердца при использовании предоперационной и предперфузионной заготовки аутокрови. Кроме того, у пациентов, прооперированных с использованием заготовки аутокрови, выявлено уменьшение индекса кортизол/инсулин, характеризующее снижение стрессорного воздействия оперативного вмешательства по сравнению с группой пациентов, прооперированных с применением препаратов донорской крови.

Получены новые данные, свидетельствующие о снижении выраженности системной воспалительной реакции благодаря использованию кровесберегающих методик у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца. Установлено снижение синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8) при использовании предоперационной и предперфузионной заготовки аутокрови в раннем послеоперационном периоде по сравнению с группой пациентов, прооперированных с использованием препаратов донорской крови. Показано, что применение метода ультрафильтрации крови приводит к удалению провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 β , ФНО- α), не оказывая влияния на противовоспалительный пул цитокинов, тем самым препятствует развитию чрезмерной активации системной воспалительной реакции.

Впервые установлено снижение спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, повышение антиагрегационной активности сосудистой стенки у пациентов с ишемической болезнью сердца при использовании адаптационной терапии в комплексе с нутритивной терапией. Помимо этого применение комплексной терапии, а также предоперационной и предперфузионной заготовки аутокрови, ультрафильтрации крови приводит к нормализации функционирования свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем в раннем послеоперационном периоде у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Получены новые данные, указывающие на отсутствие изменений экстрасистолического и постсистолического инотропного ответа миокарда при проведении предоперационной и предперфузионной заготовки аутокрови.

По результатам клинических исходов оперативного лечения доказана эффективность использования кровесберегающих методик у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные данные расширяют существующие на сегодняшний день представления о патогенетических механизмах изменений, возникающих при использовании кровесберегающих методик у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца. Показана значимая роль усиления эритропоза при использовании заготовки аутокрови и адаптационной терапии в комплексе с нутритивной терапией. Кроме того, было обнаружено снижение интенсивности стресс-реакции на операционное воздействие при использовании заготовки аутокрови, уменьшение выраженности системной воспалительной реакции при использовании заготовки аутокрови и ультрафильтрации, нормализация показателей гемокоагуляции при использовании адаптационной гипокситерапии в комплексе с нутритивной терапией, заготовки аутокрови и ультрафильтрации. Результаты исследования теоретически обосновывают и практически доказывают возможность включения в кардиохирургическую практику разработанных кровесберегающих методик. Результаты исследования могут служить основой для изучения патогенетических механизмов применения других кровесберегающих методик, а также для разработки аналогичных методик у других категорий кардиохирургических пациентов.

Исследования, выполненные на основе выявления индивидуальных особенностей адаптационного резерва кислородного баланса у пациентов с ишемической болезнью сердца, позволили определить тип гипоксического реагирования и разработать патогенетически обоснованную гемотрансфузионную терапию в периоперационном периоде (патент на изобретение № 2308722 от 20.10.2007 г. «Способ предоперационного

прогнозирования тактики гемотрансфузионной терапии в интра- и послеоперационном периодах у кардиохирургических больных»).

Изучение механизмов используемых нами кровесберегающих методик явилось основанием для разработки конкретных режимов и принципов применения адаптационной гипокситерапии в комплексе с нутритивной терапией (патент на изобретение № 2230562 от 10.06.2004 г. «Способ предоперационной подготовки кардиохирургических больных»), предоперационной и предперфузионной заготовок аутокрови (Патент на изобретение № 2288010 от 27.11.2006 г. «Способ предоперационной заготовки аутокрови у кардиохирургических больных»), ультрафильтрации крови в кардиохирургическом отделе ГУ НИИ кардиологии. Подтверждением безопасности применяемых технологий у пациентов с признаками атеросклеротического поражения сосудов головного мозга явилась оценка цереброваскулярного резерва (Патент на изобретение № 53881 от 10.06.2006 г. «Устройство для оценки цереброваскулярного резерва»).

Положения, выносимые на защиту

1. В основе рациональной, патогенетически обоснованной предоперационной заготовки аутокрови и послеоперационной тактики гемотрансфузионной терапии у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца лежит комплексная оценка параметров адаптационного резерва организма к гипоксии и кровопотере.

2. При комплексном использовании адаптационной гипокситерапии и нутритивной терапии у пациентов с клинико-лабораторными признаками анемии и белковой недостаточности обнаружено закономерное повышение резистентности к кровопотере, периоперационной анемии и интраоперационной гемодилуции в предоперационном периоде, обусловленное стимуляцией костно-мозгового эритропоэза и повышением уровня белка.

3. Механизмы воздействия предоперационной и предперфузионной заготовки аутокрови у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца связаны с активацией эритропоэза, повышением уровня резистентности к гипоксии, снижением интенсивности стресс-реакции и выраженности системной воспалительной реакции.

4. Комплексное влияние ультрафильтрации основано, с одной стороны, на гемоконцентрации, способствующей увеличению показателей красной крови и белка, с другой стороны, на уменьшении содержания медиаторов воспаления, способствующего снижению выраженности системной воспалительной реакции у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца.

5. Воздействие адаптационной гипокситерапии в комплексе с нутритивной терапией способствует снижению спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и повышению антиагрегационной

активности сосудистой стенки у кардиохирургических пациентов с ИБС. Изменения параметров гемокоагуляции под влиянием изучаемых кровесберегающих методик носят однонаправленный характер и свидетельствуют о нормализации свертывающей и противосвертывающей систем крови, повышении активности фибринолиза, снижении концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов в раннем послеоперационном периоде.

6. Результаты оперативного лечения при использовании кровесберегающих методик характеризуются преобладанием числа благоприятных исходов, отнесенных к категории «относительное благополучие», что позволяет утверждать об эффективности применения кровесберегающих методик у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца.

Апробация и реализация работы

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на V научно-практической конференции по актуальным вопросам кардиологии (Красноярск, 2000), конференции «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии» (Томск, 2001), VIII, IX, X, XI и XII Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН (Москва, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007), III и V научных чтениях, посвященных памяти академика Е.Н. Мешалкина, с международным участием (Новосибирск, 2002, 2006), Всероссийской конференции «Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные и клинические аспекты» (Новосибирск, 2002), Всероссийском научно-практическом симпозиуме с международным участием (Сочи, 2003), Седьмой ежегодной сессии НЦХ им. А.Н. Бакулева (Москва, 2003), IV и V Всероссийских съездах по экстракорпоральным технологиям (Дмитров, 2004; Москва, 2006), XI Европейском конгрессе по экстракорпоральным технологиям (Оросеи, Италия, 2005), региональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой хирургии» (Кемерово, 2006).

Основные положения и выводы диссертационной работы включены в лекционный курс по патологической физиологии (кафедра фундаментальных основ клинической медицины) для студентов лечебного и педиатрического факультетов ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава. Обсуждаемые в работе кровесберегающие методики, такие как адаптационная гипокситерапия и нутритивная терапия, предоперационная и предперфузионная заготовка аутокрови, ультрафильтрация крови при планирующемся многососудистом шунтировании, внедрены в клиническую практику кардиохирургического отделения НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 42 научных работы, из них 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК, получено 4 авторских свидетельства.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 290 страницах машинописного текста и состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 22 рисунками и 8 фотографиями. Список литературы включает 364 источника (169 отечественных и 195 иностранных).

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа основана на анализе лечения 311 кардиохирургических пациентов с ИБС I–IV функциональных классов (ФК) в соответствии с Канадской классификацией, находившихся в кардиохирургическом отделе НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН в 2000-2004 годах, в том числе 196 мужчин (63%) и 115 женщин (36%) в возрасте от 37 до 68 лет (средний возраст $(53,4 \pm 5,1)$ лет). В основную группу включено 226 пациентов с ИБС I-IV ФК, в том числе 136 мужчин (60%) и 90 женщин (40%) в возрасте от 40 до 68 лет, которым использовали различные варианты кровесберегающих мероприятий. В группу сравнения было включено 85 пациентов с ИБС I-IV ФК, в том числе 52 мужчин (61%) и 33 женщины (39%) в возрасте от 37 до 65 лет, которым в периоперационном периоде использовали переливание препаратов донорской крови по традиционным показаниям.

Риск хирургического лечения пациентов обеих групп превышал 4 балла, что относит этих пациентов к категории среднего и высокого риска по общепринятой в настоящее время классификации EuroSCORE (D.J. Wheatley, 2000). В группах не было достоверной разницы в возрасте, наличии стенокардии, инфаркта миокарда в анамнезе, в показателях фракции выброса левого желудочка и количестве анастомозов. Во всех группах определяли длительность операции, длительность ИК и ишемии миокарда, характер восстановительного периода. В течение всей операции осуществляли непрерывный мониторный контроль и регистрацию ЭКГ, ЧСС, ЦВД, измеряли АД прямым методом, оценивали насыщение крови кислородом методом пульсоксиметрии, измеряли температуру тела в прямой кишке и пищеводе. Мониторирование и регистрацию этих показателей осуществляли с использованием кардиомониторов Sirecust 7000XL, 9000XL, (Siemens, Германия).

Всем пациентам были выполнены операции аорто- и маммарокоронарного шунтирования в условиях ИК. Искусственная вентиляция лёгких после эндотрахеальной интубации проводилась с помощью аппарата Servo^S (Maquet, Швеция). Анальгезию поддерживали фентанилом (3-5 мкг/кг/ч),

кетамином (0,05-0,08 мкг/кг/мин). Перед подключением к аппарату ИК проводили общую гепаринизацию в дозе 3 мг/кг. Мониторинг адекватности антикоагуляции проводили с помощью прибора для измерения времени активированного свертывания крови Hemochron (ИТС, США), которое поддерживалось на уровне не ниже 450 с. Для осуществления ИК использовали мембранные оксигенаторы (DIDECO, Италия) и роликовые насосы (STOCKERT, Германия). ИК проводили в режиме нормотермии. Среднее АД поддерживалось на уровне не ниже 50 мм рт.ст. Кардиоплегия осуществляли начальным антеградным введением 400-800 мл холодного (4°C) р-ра госпиталя Св.Томаса в корень аорты с повторными антеградными инфузиями 400 мл того же раствора после выполнения каждого дистального анастомоза (за исключением последнего). Для проведения ультрафильтрации использовали ультрафильтры Bentley НемоСон (Baxter, США) с диаметром пор 20 кД. После прекращения ИК эффект гепарина нейтрализовали введением протамина сульфата.

Применяемые нами кровесберегающие методики включали следующие мероприятия.

1. В предоперационном периоде:

- проведение общей гипоксической пробы для прогнозирования переносимости пациентами интраоперационной гемодилюции, кровопотери и постгеморрагической анемии, а также для определения тактики гемотрансфузионной терапии;

- предоперационное повышение концентрации гемоглобина и резистентности пациентов к гипоксии посредством проведения адаптационной гипокситерапии и нутритивной терапии;

- однократную (до 10% объема циркулирующей крови (ОЦК)) заготовку аутокрови за 1 день до операции, двукратную (до 15% ОЦК) заготовку аутокрови за 2-3 дня до предполагаемого вмешательства с предварительным расчетом полученного после взятия крови гемоглобина. Объем заготовленной аутокрови определялся индивидуально на основании результатов общей гипоксической пробы.

2. В операционном периоде:

- предперфузионную заготовку аутокрови (до 15% ОЦК) с гемодилюцией;

- ультрафильтрацию крови в конце операции либо после ИК.

Помимо указанных способов кровесбережения кардиохирургическая бригада использовала тщательный хирургический гемостаз, а также минимальный объем первичного заполнения аппарата ИК: вакуумный венозный дренаж, модификацию схемы ИК, оптимизацию диаметра и длины магистралей.

3. В раннем послеоперационном периоде придерживались рестриктивной тактики гемотрансфузионной терапии, основанной на знании показателей

кислородного баланса конкретного пациента. Существенным подспорьем в проведении таковой были возврат дренажного отделяемого, контроль и коррекция системы гемостаза, а также нутритивная терапия.

С целью подтверждения безопасности применяемых технологий у пациентов с признаками атеросклеротического поражения сосудов головного мозга оценивали цереброваскулярный резерв.

В предоперационном периоде мы использовали общую гипоксическую пробу у пациентов с ИБС для определения толерантности пациентов к гипоксии и прогнозирования переносимости пациентами интраоперационной гемодилюции, кровопотери и постгеморрагической анемии. Проба выполнялась всем пациентам в группе с использованием кровесберегающих методик и представляла собой сеанс дыхания гипоксической газовой смесью с 14% содержанием кислорода (ГГС-14), 12% (ГГС-12) или 10% (ГГС-10) содержанием кислорода в течение 40 минут (Ю.М. Караш с соавт., 1988; Ю.К. Подоксенов, 2001). На основании полученных данных определяли индивидуальную тактику гемотрансфузионной терапии у кардиохирургических пациентов с ИБС.

Проведение адаптационной гипокситерапии осуществляли на основании рекомендаций МЗ СССР №10-11/119 (Стрелков Р.Б. с соавт., 1988), результатов современных исследователей (Горанчук В.В. с соавт., 2003; Колчинская А.З. с соавт., 2003), а также собственных разработок, успешно применяемых нами с 1997 года (Подоксенов Ю.К., 2001). Методика адаптационной гипокситерапии представляла собой сеансы вдыхания пациентами гипоксической газовой смеси циклами, в которых 5-ти минутное вдыхание смеси чередовалось с 5-ти минутным дыханием атмосферным воздухом. Сеанс состоял из 5-10 циклов ежедневно в течение от одной до трех недель.

У ослабленных пациентов с низким уровнем белка, альбумина и гемоглобина проводили нутритивную терапию. Нутритивная терапия включала назначение гиперкалорической питательной смеси “Нутридринк” фирмы Nutricia три раза в день по 200 мл.

Помимо общепринятых гематологических и биохимических методик в нашей работе были использованы следующие методы исследования: определение насыщения гемоглобина венозной крови кислородом, дефицита/избытка оснований и концентрации в крови лактата с помощью анализатора газов крови и электролитов Stat Profile M (Nova Biomedical, USA); исследование микрореологических свойств клеток крови путем изучения особенностей поверхностной архитектоники эритроцитов методом сканирующей электронной микроскопии (Г.И. Козинец, Ю.А. Симоварт, 1984); исследование особенностей фосфолипидного состава липидного бислоя мембран эритроцитов с помощью тонкослойной хроматографии (J. Folch, 1957); определение цитокинов иммуноферментным методом; определение кортизола и

инсулина радиоиммунным методом; исследование скорости поглощения кислорода изолированными митохондриями кардиомиоцитов полярографическим методом (F. Pallotti, 2001), а также проводили исследование инотропной реакции миокарда пациентов с ИБС.

Статистическую обработку результатов выполняли с применением интегрированной системы статистического анализа и обработки результатов STATISTICA® 5.0. фирмы Stat Soft® Inc., USA, 1984-95. Нормальность распределения оценивали с использованием Shapiro-Wilk W-статистики. В качестве границы статистической значимости принимали значение $p=0,05$. Оценку статистической достоверности проводили с помощью непараметрических критериев – T test Wilcoxon, U test Mann-Whitney. Для выяснения взаимосвязей между показателями применяли метод линейного корреляционного анализа по Спирмену. Результаты представляли как среднее и среднеквадратичное отклонение ($\bar{X} \pm S_x$) (А.В. Лакин, 1980).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности воздействия общей гипоксической пробы на организм кардиохирургических пациентов

Изучение особенностей влияния общей гипоксической пробы показало, что гипоксический стимул оказывал мощное действие на систему транспорта кислорода. У пациентов с ИБС на основании проведения гипоксической пробы была обнаружена различная толерантность к гипоксии – высокая, средняя, низкая и непереносимость гипоксии. Критериями для определения пациентов в ту или иную группу явились значения показателей кислородного баланса: насыщение гемоглобина венозной крови кислородом (SvO_2) не менее 60%, индекс экстракции кислорода (O_2EI) не более 30% и отсутствие роста концентрации лактата на фоне 40 минут дыхания гипоксической газовой смесью. Помимо этого воздействие гипоксического стимула было основано на изучении гемодинамических параметров системы транспорта кислорода и показателей тканевого дыхания. По результатам исследования 56 пациентов с ИБС были отнесены в группу с высокой толерантностью к гипоксии, 10 пациентов – со средней, 14 пациентов – с низкой и у 12 пациентов была отмечена непереносимость гипоксической пробы. Отсутствие реакции со стороны кислородных показателей во время проведения гипоксической пробы с 10% содержанием кислорода у пациентов с высокой толерантностью к гипоксии расценивали как признак сохранности компенсаторных резервов организма. Исходя из сбалансированности кислородного статуса, мы сочли возможным у этих пациентов перед операцией заготавливать аутокровь в количестве 10% ОЦК.

При рассмотрении механизмов развития того или иного ответа организма на действие экстремального фактора, каким является гипоксическое воздействие, необходимо учитывать, что способность системы противостоять

таковому определяется ее функциональным резервом. В сложной функциональной системе транспорта кислорода, включающей в себя комплекс механизмов по обеспечению оптимального для метаболизма уровня кислородных показателей, адаптационный потенциал является суммарным показателем способности каждого элемента этой системы создавать свой функциональный резерв (В.А. Дудко, А.А. Соколов, 2000). Функционирование компенсаторных механизмов, таких как усиление легочной вентиляции, перераспределение кровотока, увеличение кислородной емкости крови, было направлено на сохранение стабильности кислородных показателей, и ткани не страдали от недостатка кислорода. Вероятно, у пациентов с высокой толерантностью к гипоксии сформировался сбалансированный тип энергетического метаболизма, позволяющий противостоять гипоксическому воздействию благодаря включению механизмов компенсации к гипоксии (рис. 1). У 10 пациентов на фоне дыхания гипоксической газовой смесью с 10% содержание кислорода имело место снижение SvO_2 до 60% и менее и повышение O_2EI до 30% и более. Допустимые значения показателей кислородного баланса наблюдались в ходе пробы с ГГС-12, что позволило выделить группу пациентов со средней толерантностью к гипоксии. У них забирали аутокровь не более 7% объема циркулирующей крови. У пациентов с низкой толерантностью забирали аутокровь в объеме не более 5% ОЦК. У этих пациентов снижалась эффективность предоперационной заготовки крови, поскольку объем заготавливаемой крови был настолько мал, что легко перекрывался в ходе предперфузионного забора во время ИК, когда уже не требовалось напряжения кардиореспираторной системы.

В условиях дефицита кислорода во внешней среде у пациентов со средней и низкой толерантностью к гипоксии включение компенсаторно-приспособительных реакций не соответствовало потребности организма в энергии и требовалось повышение процента кислорода во вдыхаемой смеси. Решающим моментом для возникновения гипоксических состояний является доставка кислорода из внешней среды к клетке, где он участвует в реакциях аэробного образования энергии, так как является субстратом терминального фермента митохондриальной дыхательной цепи – цитохромоксидазы. Поэтому дефицит кислорода в определенных условиях может приводить к ограничению либо полному подавлению аэробного образования энергии. Видимо, у этих категорий пациентов преобладающим типом энергетического реагирования явился гликолитический путь (см. рис. 1). В процессе исследования была выявлена группа пациентов, которым не представлялось возможным использовать гипоксическую пробу в целях выявления функциональных резервов организма, поскольку через 2-5 минут от начала дыхания ГГС-14 наступал выраженный дисбаланс исследуемых показателей кислородного

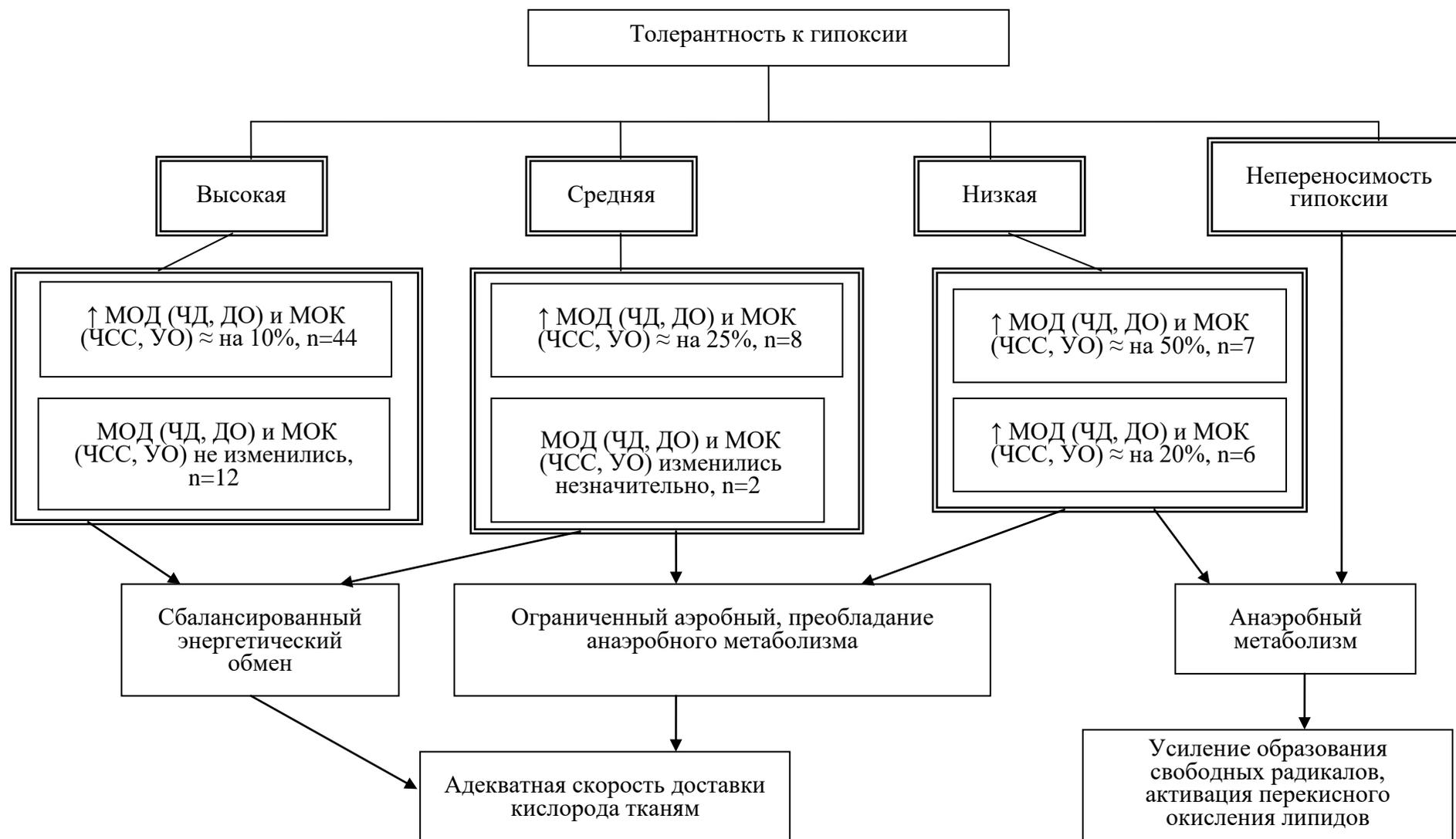


Рис. 1. Схема вариантов метаболического ответа при проведении общей гипоксической пробы у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца (по данным Л.Д. Лукьяновой (2001), А.З. Колчинской (2003), С.А. Румянцевой (2002) и результатам собственных исследований, выделенных двойными линиями); МОД – минутный объем дыхания, ЧД – частота дыхания, ДО – дыхательный объем, МОК – минутный объем кровообращения, ЧСС – частота сердечных сокращений, УО – ударный объем

статуса. Непереносимость гипоксической пробы расценивалась как снижение компенсаторных резервов организма и, следовательно, невозможность использования у этих пациентов предоперационной заготовки аутокрови. Вероятно, на фоне существующей основной патологии либо быстро развившейся вследствие невозможности мобилизации приспособительных механизмов во время проведения гипоксической пробы тканевой гипоксии у пациентов этой группы активизировался патологический путь утилизации кислорода (см. рис. 1). Необходимо отметить, что в результате исследования гемодинамических параметров при использовании общей гипоксической пробы у пациентов с разной толерантностью (92 человека) выделилась группа пациентов (20 человек), изменения гемодинамических показателей у которых были незначительны. Этот факт определил дальнейший ход исследования. Представлялось интересным выяснить особенности окислительно-восстановительных процессов, происходящих в дыхательной цепи митохондрий кардиомиоцитов, предположительно объясняющие развитие компенсаторно-приспособительных реакций у пациентов со стабильными гемодинамическими параметрами в ответ на проведение гипоксической пробы. К сожалению, в рамках настоящей работы нам не удалось изучить этот вопрос и исследовать разные категории толерантности к гипоксическому воздействию. Кроме того, результаты, полученные у пациентов с низкой толерантностью к гипоксии, оказались весьма малочисленны.

Выявленная нами различная чувствительность к гипоксии у пациентов с ИБС определила дальнейшую тактику проведения гемотрансфузионной терапии. Прогнозировать толерантность организма кардиохирургических больных к интраоперационной гемодилуции, кровопотере и постгеморрагической анемии более всего позволяют показатели кислородного баланса, поскольку основной функцией гемоглобина в организме является кислородтранспортная, которая прямо зависит от концентрации гемоглобина в крови. По нашему мнению, определенная с помощью гипоксической пробы толерантность к гипоксии соответствует такой же толерантности организма пациентов к интраоперационной гемодилуции, кровопотере и постгеморрагической анемии. Нами разработана схема гемотрансфузионной терапии, представленная на рис. 2.

Особенности влияния адаптационной гипокситерапии и нутритивной терапии на показатели красной крови, белка и альбумина у пациентов с ишемической болезнью сердца

В состав группы с комплексной терапией, включающей адаптационную гипокситерапию и нутритивную терапию, так же как и в группу сравнения, входили пациенты с клинико-лабораторными признаками анемии и белковой недостаточности. Проведенные исследования показали, что через 3 недели от



Рис. 2. Схема использования общей гипоксической пробы для определения тактики гемотрансфузионной терапии: ГП – гипоксическая проба; ГГС 10, 12, 14 – гипоксическая газовая смесь с 10%, 12%, 14% содержанием кислорода; Нв – гемоглобин; Нt – гематокрит; ИК – искусственное кровообращение

начала комплексной терапии у пациентов отмечалась тенденция повышения гемоглобина и гематокрита (табл.1). Обращало на себя внимание значительное увеличение количества ретикулоцитов – с $(1,91 \pm 0,68)\%$ перед терапией до $(8,80 \pm 0,90)\%$ ($p < 0,01$) после проведения терапии и $(7,22 \pm 0,81)\%$ ($p < 0,01$) после проведения операции. На следующие сутки после операции значения гемоглобина и гематокрита не отличались от исходных значений (перед проведением терапии), в то же время эти показатели оказались на 10,5% ($p < 0,05$) выше аналогичных показателей у пациентов в группе сравнения. Продукция эритроцитов регулируется. Подобная тенденция наблюдалась и с белковыми показателями: незначительное увеличение после проведения терапии и достоверное повышение этих показателей на следующие сутки после операции по сравнению с аналогичным этапом исследования в группе сравнения (см. табл. 1).

Таблица 1

Влияние адаптационной гипокситерапии и нутритивной терапии
на показатели красной крови и белковые показатели

у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца, $\bar{X} \pm S_x$

Группы пациентов		Исследуемые показатели				
		Гемоглобин (г/л)	Гематокрит (%)	Ретикулоциты (‰)	Белок (г/л)	Альбумин (г/л)
Группа сравнения (n=17)	Исходные данные (перед терапией)	117,46±4,43	35,43±3,27	2,26±0,71	58,53±4,53	36,16±3,34
	1-е сут после операции	95,44±3,15*	28,62±2,74*	5,07±0,73*	48,44±3,66*	28,47±3,53*
Группа пациентов с комплексной терапией (n=23)	Исходные данные (перед терапией)	118,22±5,33	34,14±3,52	1,91±0,68	61,42±4,25	38,54±3,92
	После проведения терапии	126,60±4,83	40,23±3,81	8,80±0,90*	65,31±4,60	42,33±3,74
	1-е сут после операции	105,45±5,19* ^{#Δ}	30,80±3,25 [#]	7,22±0,81*	56,48±3,13 ^{#Δ}	33,45±3,53 [#]

Примечание:

* - $p < 0,01$ по сравнению с исходными данными в аналогичной группе;

- $p < 0,05$ по сравнению с этапом «после проведения терапии»;

Δ - $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным этапом в группе сравнения.

Изменениям показателей картины красной крови и белковых показателей предшествовал процесс формирования адаптации к гипоксическому воздействию, осуществляемый на уровне как отдельных органов и

физиологических систем, так и на тканевом уровне – в тканях и клетках (рис. 3) посредством колебаний насыщения тканей кислородом, т.е. контуром обратной связи, приводимой в действие степенью оксигенации тканей. Логично предположить, что колебания кислородного режима в условиях целостного организма влияют на эритропоэз опосредованно через органы, участвующие в образовании эритропоэтина. Видимо, стимуляция эритропоэза – результат гипокситерапии. Полученные нами изменения показателей общего белка и альбумина явились, вероятно, следствием воздействия комплекса факторов адаптационной гипокситерапии и компонентов нутритивной поддержки, который способствовал нормализации нейровегетативного звена обменных процессов.

Результатом восстановления нарушенного нутритивного статуса пациентов явилась возможность активации компенсаторно-приспособительных механизмов и их участие в реакции организма на внешние воздействия.

Состояние периферического звена эритрона и некоторых биохимических показателей у пациентов с ишемической болезнью сердца при использовании кровесбергающих методик

В зависимости от подготовленности к гипоксии либо переносимости таковой у пациентов использовалась однократная и двукратная предоперационная, а также предперфузионная заготовка аутокрови. Сравнительный анализ показателей красной крови при однократной и предперфузионной заготовке аутокрови на этапе «30 минут от начала ИК» свидетельствовал о снижении гемоглобина в группе с кровесберегающими методиками по сравнению с группой сравнения, тесно связанном с выведением эритроцитов из циркуляции при заборе аутокрови и соответственно большим разведением крови оперируемых пациентов (рис. 4). Однако гемодилюция во время проведения ИК не сказалась на содержании гематокрита при межгрупповом сравнении. Усиленная активность эритропоэза на этом и последующих этапах исследования была более выраженной в группе с использованием заготовки аутокрови, у пациентов же с использованием препаратов донорской крови подобный факт увеличения молодых форм эритроцитов отмечен только во время проведения ИК (см. рис. 4). Исследование показателей красного крови у пациентов после двукратной заготовки аутокрови перед операцией выявило снижение гемоглобина и гематокрита на 18% по сравнению с этими же показателями перед взятием аутокрови (табл. 2). Следует отметить, что снижение показателей красной крови перед операцией происходило в полном соответствии с проведенными предварительными расчетами, что позволяло проанализировать полученные значения исследуемых показателей до начала процедуры.

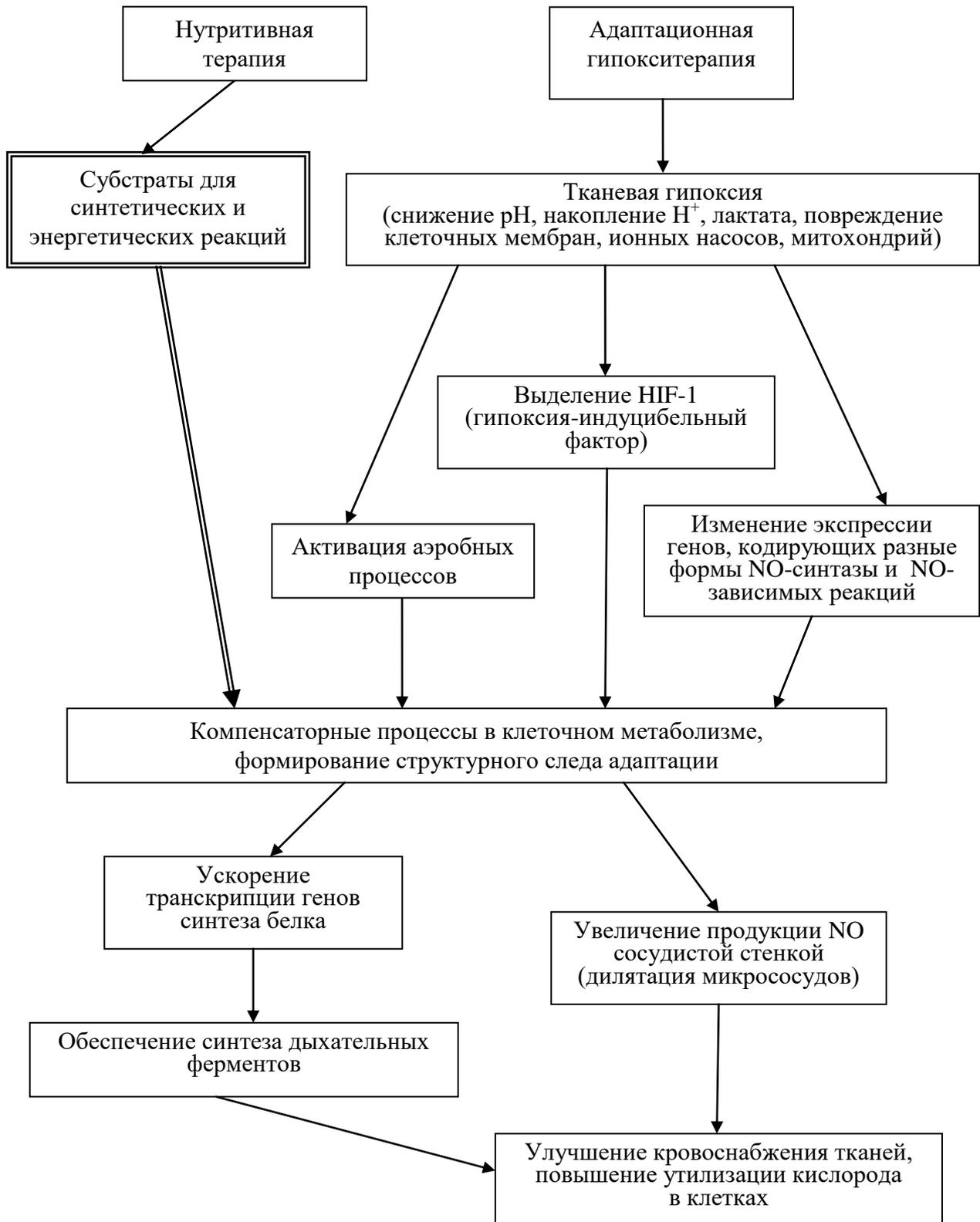


Рис. 3. Механизм адаптации к гипоксии в комплексе с нутритивной терапией на тканевом уровне (по данным N. Curzen et al. (1997), В.И. Блажкова с соавт. (2005) и результатам собственных исследований, выделенных двойными линиями)

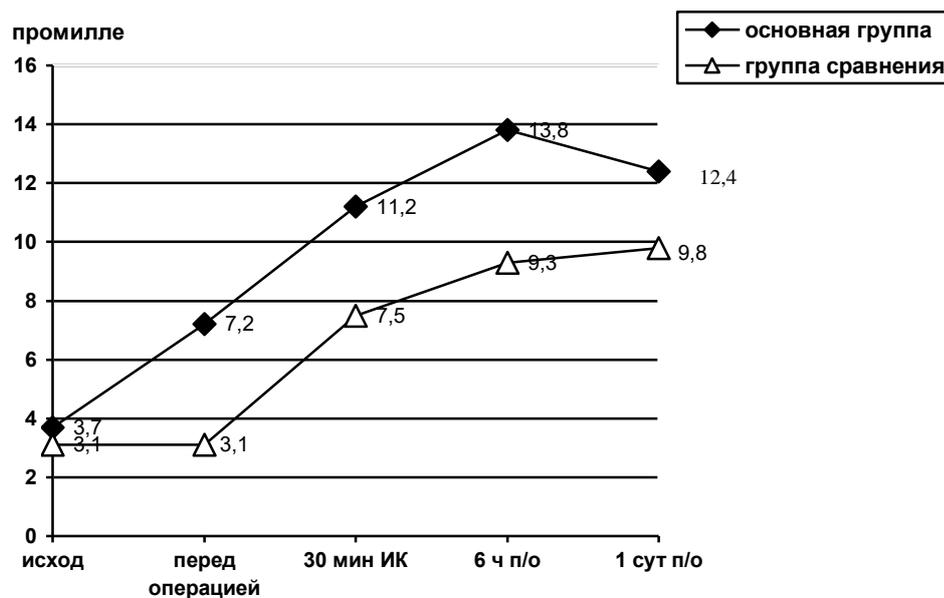


Рис. 4. Динамика числа ретикулоцитов у кардиохирургических пациентов

Таблица 2

Характеристика показателей красной крови при двукратной и предперфузионной заготовке аутокрови у пациентов с ишемической болезнью сердца, $\bar{X} \pm S_x$

Этапы	Пациенты с ИБС	Hb (г/л)	Ht (%)	Ретикулоциты (‰)	O ₂ EI (%)	Лактат (моль/л)
Исходные данные (перед взятием 1-й дозы аутокрови)	Группа с заготовкой аутокрови (n=18)	146,53±4,11	42,50±3,42	3,93±0,80	34,2±3,82	0,62±0,05
	Группа сравнения (n=16)	152,23±5,34	44,11±3,86	2,52±0,54	36,1±4,06	0,51±0,06
После возврата 1-й дозы аутокрови (перед взятием 2-й дозы)	Группа с заготовкой аутокрови	135,43±5,12	39,47±2,60	5,43±0,91	31,2±4,63	0,45±0,07
Перед операцией (после двукратной заготовки)	Группа с заготовкой аутокрови	120,29±4,34*	34,07±2,82*	7,33±1,25*	33,3±3,90	0,71±0,04
30 мин от начала ИК	Группа с заготовкой аутокрови	78,52±4,12*#	22,42±2,43*#	12,16±1,50*#	38,5±4,30	0,82±0,09
	Группа сравнения	85,44±3,26*	25,12±2,34*	9,30±0,73*	36,6±3,21	0,65±0,06

Окончание табл. 2

Этапы	Пациенты с ИБС	Hb (г/л)	Ht (%)	Ретикулоциты (‰)	O ₂ EI (%)	Лактат (моль/л)
1-е сут после операции	Группа с заготовкой аутокрови	115,1±4,92*	34,22±4,07*	14,13±1,60* [#]	42,1±4,20	0,61±0,07
	Группа сравнения	110,35±5,26 [#]	32,18±3,34 [#]	11,38±1,51* [#]	45,7±3,46*	0,72±0,06
7-е сут после операции	Группа с заготовкой аутокрови	116,13±5,16*	35,35±3,64*	7,44±0,94*	45,2±3,71*	1,09±0,09* [#]
	Группа сравнения	115,34±5,12*	35,56±3,43*	6,21±0,92*	47,1±4,52 [#]	1,20±0,08*
14-е сут после операции	Группа с заготовкой аутокрови	124,34±4,36*	35,61±3,54*	4,25±0,83 [#]	36,1±4,46	1,41±0,09* [#]
	Группа сравнения	122,54±4,88*	35,29±3,67*	5,21±0,90*	38,4±4,59	1,53±0,08*

Примечание:

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными в аналогичной группе;

[#] - $p < 0,05$ по сравнению с этапом «перед операцией».

Более того, после возврата первой дозы аутокрови у пациентов (перед взятием второй) была отмечена тенденция повышения количества ретикулоцитов, трансформированная на следующем этапе (после двукратной заготовки аутокрови перед операцией) в увеличение их количества в 2 раза, что свидетельствовало об активации эритроидного ростка костного мозга еще в предоперационном периоде (см. табл. 2). Выявленная с помощью индекса экстракции согласованность доставки и утилизации кислорода во время и после заготовки аутокрови подтвердила сбалансированное функционирование системы транспорта кислорода. Доказательством отсутствия гипоксических изменений в тканях и поддержания метаболических процессов на достаточном уровне явился стабильный уровень лактата в процессе заготовки аутокрови.

При рассмотрении патогенетических механизмов влияния заготовки аутокрови наше внимание закономерно было обращено на морфологические свойства эритроцитов. У пациентов с ИБС, прооперированных с использованием заготовки аутокрови, на следующие сутки после операции выявлено снижение числа трансформированных эритроцитов как жизнеспособных обратимых переходных форм, так и функционально неполноценных предгемолитических и дегенеративных форм за счет незначительного увеличения численности субпопуляции двояковогнутых дискоцитов (табл. 3).

Особенности морфологического статуса эритроцитов у пациентов
с ишемической болезнью сердца

(по данным сканирующей электронной микроскопии), $\bar{X} \pm S_x$

Группы исследования		Морфологические формы эритроцитов, %			
		Двояко- вогнутые дискоциты	Переходные формы	Предгемо- литические формы	Дегенера- тивные формы
Здоровые доноры (n=12)		87,41±1,36	9,73±0,97	2,47±0,27	0,39±0,07
Пациенты с ИБС		81,09±3,15 [#]	13,62±1,98 [#]	3,44±0,45 [#]	0,53±0,09
Группа сравнения (n=11)	1-е сут после операции	82,24±2,19	13,15±1,05 [#]	3,88±0,33 [#]	0,98±0,10* [#]
	7-е сут после операции	85,26±3,77	13,67±1,22 [#]	3,64±0,37 [#]	1,07±0,11* [#]
	14-е сут после операции	83,49±2,21	14,51±1,06 [#]	3,91±0,40 [#]	0,92±0,09* [#]
Группа с заготовкой аутокрови (n=11)	1-е сут после операции	86,31±3,26	10,26±0,88 ^Δ	2,26±0,22* ^Δ	0,66±0,05* ^Δ
	7-е сут после операции	83,65±3,74	11,84±1,63	3,44±0,38 [#]	0,76±0,08 [#]
	14-е сут после операции	81,92±3,79	13,36±1,09 [#]	4,33±0,33 [#]	0,79±0,06* [#]

Примечание:

[#] - p < 0,05 по сравнению со здоровыми донорами;

* - p < 0,05 по сравнению с исходными данными у пациентов с ИБС;

^Δ - p < 0,05 по сравнению с аналогичным этапом в группе сравнения.

Не исключено, что повышение количества дискоцитов может являться следствием поступления в кровотоки функционально полноценных эритроцитов, заготовленных накануне. В условиях послеоперационной гипоксии такие эритроциты активнее реализуют кислородтранспортную функцию, чем эритроциты у пациентов с использованием аллокрови. Это предположение основывается на факте отсутствия изменений в значениях индекса экстракции кислорода на следующие сутки после операции у пациентов, которым выполнена заготовка аутокрови (см. табл. 2). В послеоперационном периоде признаки кислородного дисбаланса были выявлены у пациентов обеих обследованных групп, что говорит о повышенном потреблении кислорода тканями в этом периоде хирургического лечения. Поскольку послеоперационный период является завершающим этапом хирургического лечения и связан с мобилизацией функциональных резервов организма пациента, повышение потребления кислорода тканями явилось типичной реакцией организма на операционный стресс и, по всей видимости, не обусловлено заготовкой аутокрови. Нормализация показателей кислородного

баланса в группах пациентов с использованием заготовки аутокрови и с использованием препаратов донорской крови была достигнута через 2 недели после операции (см. табл. 2).

Один из основных механизмов ультрафильтрации – гемоконцентрация – предопределил включение этого метода в наше исследование. В реализации эффектов ультрафильтрации, выражающихся в увеличении показателей красной крови, уровней белка и альбумина, главным действующим фактором явилось быстрое удаление избытка интерстициальной жидкости, что позволило характеризовать ультрафильтрацию как кровесберегающий метод.

Изменения гормонально-метаболических показателей под воздействием кровесберегающих методик у пациентов с ишемической болезнью сердца

Изучение адаптационных реакций и состояние резистентности организма под влиянием предоперационной и предперфузионной заготовок аутокрови у кардиохирургических пациентов в периоперационном периоде было основано на исследовании динамики адаптивных гормонов (кортизола и инсулина), индекса гормональной адаптации, а также лимфосегментарного индекса (ЛСИ). Показано, что использование заготовки аутокрови перед операцией не привело к развитию стресс-реакции и снижению уровня резистентности организма пациентов, поскольку содержание и соотношение исследуемых гормонов, а также уровень лимфосегментарного индекса не изменились по сравнению с исходными данными (табл. 4). Помимо этого выявлено, что в группе пациентов, прооперированных с использованием компонентов донорской крови, состояние гормонального гомеостаза соответствовало обычной реакции на операционный стресс и сохранялось на вторые сутки после операции. В группе пациентов, прооперированных с использованием заготовки аутокрови, динамика исследуемых гормонов была менее выражена и характеризовалась сохраняющимся балансом гормональной регуляции (см. табл. 4). Мы полагаем, что обнаруженные эффекты заготовки аутокрови опосредовались через изменение индекса кортизол/инсулин, которое, по мнению Л.Е. Панина (1983), свидетельствует о снижении интенсивности стресс-реакции в раннем послеоперационном периоде. Лимфосегментарный индекс, также характеризующий адаптационные реакции организма, в первые сутки после операции в обеих группах предположительно снижался (см. табл. 4). На вторые сутки наблюдалось повышение ЛСИ в группе с использованием заготовки аутокрови по сравнению с предыдущим этапом исследования ($(0,30 \pm 0,04)$ $p < 0,05$), что указывает на ослабление стрессорного воздействия оперативного вмешательства. По мнению Л.Х. Гаркави (1979), этот факт соответствует адекватной адаптационной реакции в отличие от показателей группы сравнения

(0,23±0,05), где вторые сутки после операции по-прежнему характеризуются стресс-реакцией (ЛСИ<0,3).

Таблица 4

Показатели адаптационной реакции у пациентов
с ишемической болезнью сердца, $\bar{X} \pm S_x$

Этап	Группы	Инсулин (мкЕД/мл)	Кортизол (нмоль/л)	Кортизол/ инсулин	ЛСИ
Исход	Группа сравнения (n=15)	12,60±2,78	389,3±36,72	27,51±4,82	0,49±0,09
	Группа с заготовкой аутокрови (n=16)	14,41±3,69	369,72±43,03	25,39±4,45	0,53±0,09
Через 20 мин после взятия первой дозы аутокрови	Группа с заготовкой аутокрови	15,22±4,05	401,63±40,23	26,49±4,04	0,69±0,12
Через 20 мин после взятия второй дозы аутокрови	Группа с заготовкой аутокрови	14,15±3,77	390,42±52,03	25,67±4,87	0,63±0,22
Перед операцией	Группа с заготовкой аутокрови	15,32±1,53	430,24±48,80	28,85±4,71	0,52±0,12
1-е сутки после операции	Группа сравнения	23,17±7,10*	812,23± 66,17*	37,34± 3,31*	0,18± 0,03*
	Группа с заготовкой аутокрови	25,20±5,09*	765,91± 79,39*	32,63±4,02	0,21± 0,04*
2-е сутки после операции	Группа сравнения	21,16±4,28*	650,39± 58,39*	39,46± 3,26*	0,23± 0,05*
	Группа с заготовкой аутокрови	22,46±6,60*	600,15± 45,24*#	30,81± 4,04 ^Δ	0,30± 0,04*#

Примечание:

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными в аналогичной группе;

^Δ - $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным этапом в группе сравнения;

- $p < 0,05$ по сравнению с этапом 1-е сут после операции в аналогичной группе.

Результаты исследования фосфолипидного состава мембран эритроцитов здоровых доноров и исследуемых пациентов представлены в табл. 5. Необходимо отметить, что уже в исходном состоянии мембраны эритроцитов пациентов характеризовались изменением процентного содержания исследуемых фракций фосфолипидов. В литературе можно встретить достаточно противоречивые данные о содержании отдельных фосфолипидных фракций в сыворотке крови и мембранах эритроцитов пациентов с ИБС. Однако не вызывает сомнения, что стабильность количественного соотношения фракций фосфолипидов является неперенным условием нормального

функционирования мембран эритроцитов (В.В. Новицкий с соавт., 2004). При заготовке аутокрови (через сутки после 1-го забора аутокрови) мы отмечали повышение фракции сфингомиелина до значений $(16,35 \pm 5,52)\%$, соответствующих таковым у здоровых доноров. Незначительным изменениям подверглись фракции фосфатидилхолина, фосфатидилсерина и фосфатидилэтаноламина, практически не отличаясь от показателей здоровых доноров и пациентов с ИБС. Значительно снизилась доля фосфотидилинозитола: на 10% по сравнению с исходными значениями – до $(13,77 \pm 3,12)\%$ ($p < 0,05$) и стала сравнима со значением этого фосфолипида у здоровых доноров (см. табл. 5). Выявленные тенденции в изменении доли фосфолипидов сохранились и на следующем этапе исследования. Однако наблюдалось достоверное повышение фракции фосфатидилхолина.

Таблица 5

Особенности фосфолипидного спектра мембран эритроцитов
у пациентов с ишемической болезнью сердца
при использовании заготовки аутокрови (в %), $\bar{X} \pm S_x$

Группы пациентов	Сфинго- миелин	Фосфати- дилхолин	Фосфати- дилсерин	Фосфатидил- инозитол	Фосфатидил- этаноламин	
Здоровые доноры (n=10)	18,10±3,54	18,32±2,85	17,64± 2,02	16,63±3,72	29,34±3,72	
Пациенты с ИБС (n=11)	Исход	4,08±1,02 [#]	13,04±3,32	23,45± 4,83	34,10±7,23 [#]	29,46±4,91
	Через сут после 1-го забора	16,35±5,52	22,16±6,51	16,74± 4,43	13,77±3,12*	31,10±6,64
	Перед операцией	20,22±6,51	27,40± 4,05* [#]	19,81± 5,34	11,91±3,25*	20,77±5,25
	1-е сут п/о	20,46±5,03	24,23±4,31*	14,35± 2,90*	16,23±4,64*	24,84±4,32

Примечание:

[#] - $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами;

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными у пациентов с ИБС.

На следующие сутки после операции значения фосфолипидного спектра мембран красных кровяных клеток были сравнимы с таковыми у здоровых доноров. Полученные результаты позволяют утверждать о нормализации фосфолипидного спектра мембран эритроцитов у пациентов с ИБС после выполнения заготовки аутокрови. Видимо, значительная роль в этом процессе отводится поступлению в кровяное русло новых эритроцитов, стимулированных как кровопотерей, связанной с заготовкой аутокрови, так и операционной кровопотерей.

Характеристика маркеров системной воспалительной реакции при использовании кровесберегающих методик у пациентов с ишемической болезнью сердца

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с ИБС в группе с использованием препаратов донорской крови наблюдалась гиперактивация провоспалительного пула медиаторов. Продемонстрирована меньшая степень активации воспалительной реакции у пациентов, которым осуществлялась заготовка аутокрови (рис. 5,6,7,8).

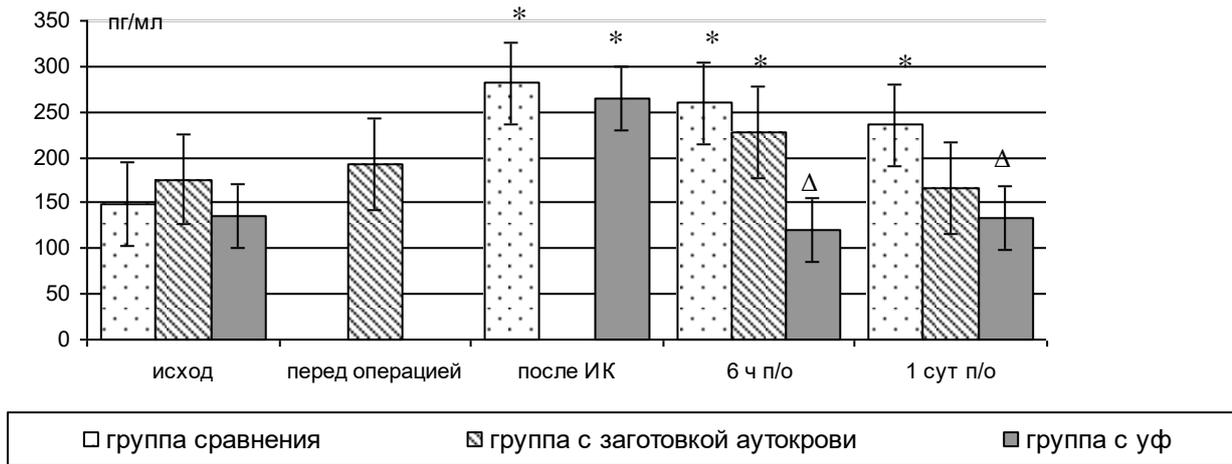


Рис. 5. Изменение концентрации ИЛ-1β (в пг/мл) у кардиохирургических пациентов с ИБС в зависимости от метода кровесбережения:

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением;

Δ - $p < 0,05$ по сравнению со значением в группе сравнения на аналогичном этапе исследования

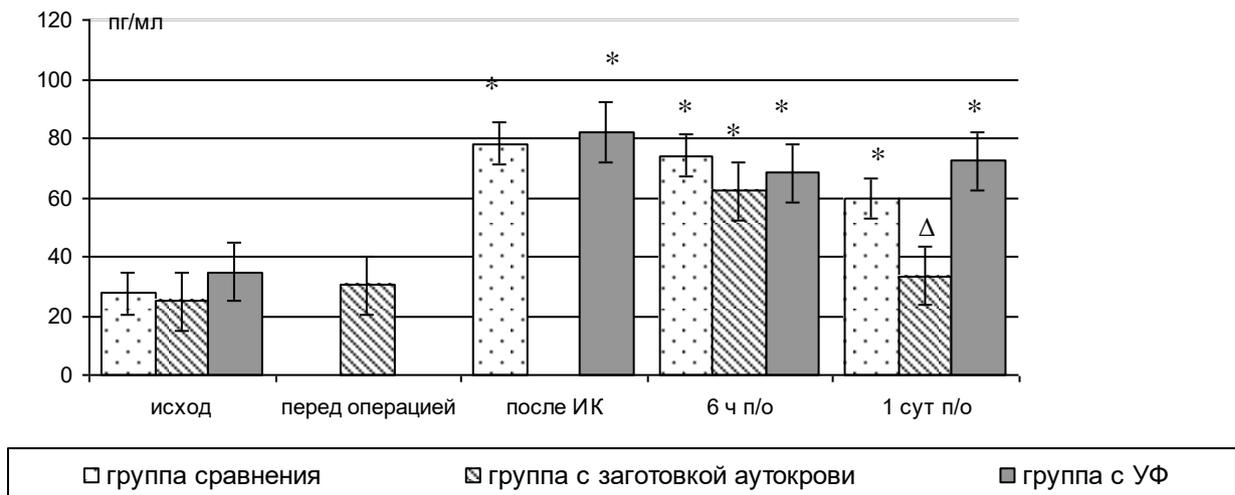


Рис. 6. Изменение концентрации ИЛ-6 (в пг/мл) у кардиохирургических пациентов с ИБС в зависимости от метода кровесбережения:

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением;

Δ - $p < 0,05$ по сравнению со значением в группе сравнения на аналогичном этапе

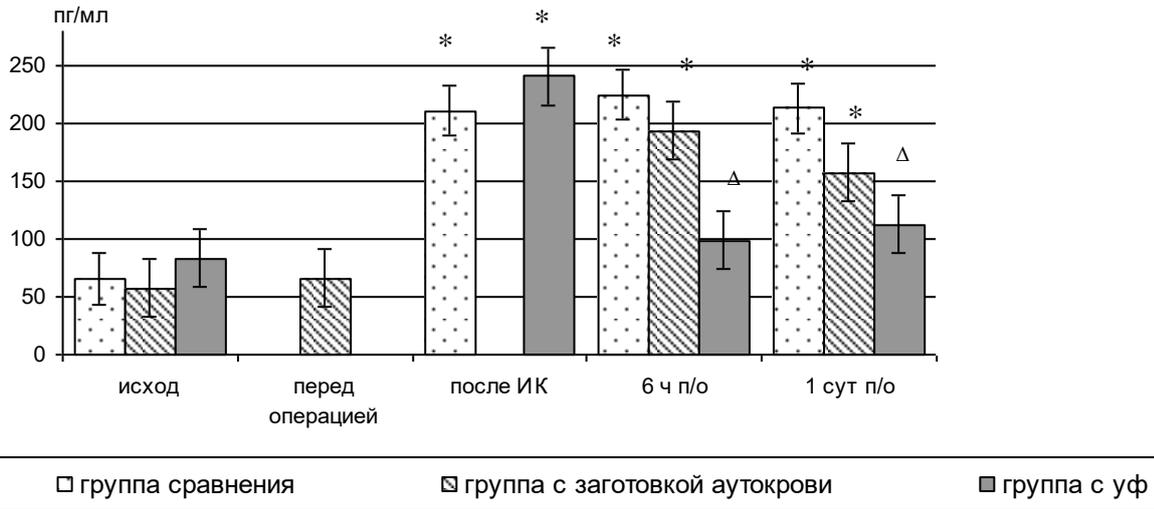


Рис. 7. Изменение концентрации ФНО- α (в пг/мл) у кардиохирургических пациентов с ИБС в зависимости от метода кровесбережения:

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением;

Δ - $p < 0,05$ по сравнению со значением в группе сравнения на аналогичном этапе исследования.

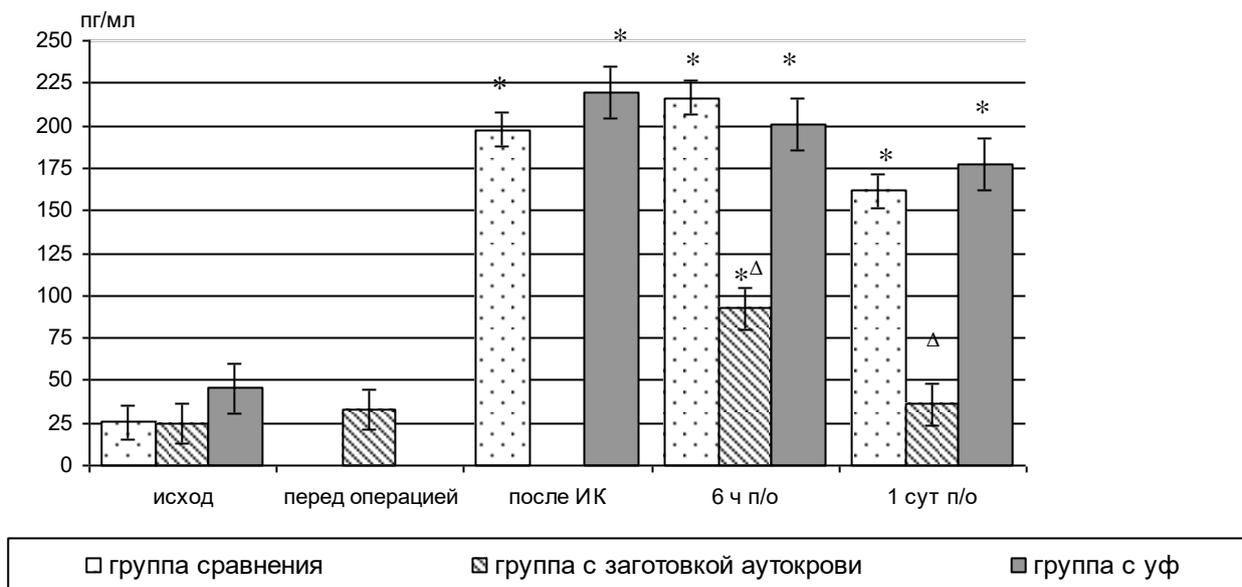


Рис.8. Изменение концентрации ИЛ-8 (в пг/мл) у пациентов с ИБС:

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением;

Δ - $p < 0,05$ по сравнению со значением в группе сравнения на аналогичном этапе исследования

Так, у пациентов группы с применением заготовки аутокрови через сутки после операции содержание провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 возвращалось к предоперационным значениям. Исключением оказался ФНО- α , концентрация которого, увеличившись через 6 часов после операции, не вернулась к исходному уровню, превышая таковой в 2,9 раза. Видимо, сказалось влияние ключевых факторов (ИК, ишемия, реперфузия),

запускающих синтез этого важнейшего медиатора воспаления и указывающих на решающую роль ИК в развитии системной воспалительной реакции. Нами была показана эффективность процедуры ультрафильтрации в плане снижения уровня провоспалительных цитокинов в крови. Так, у пациентов группы с применением ультрафильтрации через 6 часов после операции снизились уровни ИЛ-1 β , ФНО- α , через сутки после операции приближались к концентрациям таковых в группе сравнения.

Уменьшение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-8 не происходило. ИЛ-6 – более крупный пептид, чем ИЛ-1 β и ФНО- α (19-34 кД), слабо просеивается через мембрану ультрафильтра и практически недоступен для элиминации (L. Schuleunzen et al., 1998; О.А. Миролубова с соавт., 2001). По своей кинетике ИЛ-8 является провоспалительным медиатором отсроченного типа действия, наработка которого стимулируется ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α .

Возможно, в связи с его более поздним поступлением в макроциркуляцию, удаление этого цитокина путем ультрафильтрации затруднено. Повышенные послеоперационные значения ИЛ-6 и ФНО- α и гетерогенность продукции противовоспалительных медиаторов провоцируют постоянную наработку ИЛ-8.

Результаты изучения ИЛ-4 (рис. 9) в группе пациентов с использованием заготовки аутокрови показали отсутствие изменений этого цитокина как на этапах исследования, так и между группами на аналогичных этапах, в то время как отмечено снижение ИЛ-1 α через 6 часов после операции (рис. 10). Незначительное снижение содержания ИЛ-4 и отсутствие адекватного роста ИЛ-1 α после ультрафильтрации могут усугубить существующее нарушение баланса между про- и противовоспалительными цитокинами и осложнить послеоперационный период органной дисфункцией и недостаточностью. При удалении антагонистов медиаторов воспаления во время ультрафильтрации следует учитывать кинетику их наработки (пиковые значения ИЛ-4 наблюдаются через 24-48 ч, ИЛ-1 α – через 16-18 ч) и большую продолжительность действия.

Необходимо отметить, что вопрос, полезно ли удаление цитокинов из организма и каким образом необходимо поддерживать баланс между про- и противовоспалительными цитокинами, остается дискуссионным. Тем не менее целесообразность проведения процедуры ультрафильтрации очевидна для улучшения клинической ситуации, а также для снижения и профилактики избыточной воспалительной реакции.

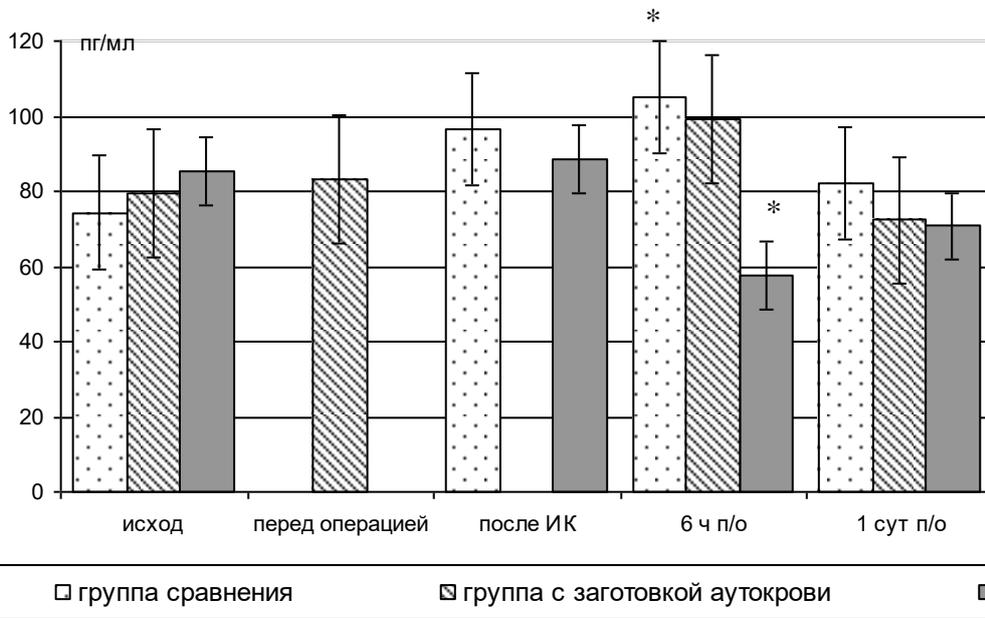


Рис. 9. Изменение концентрации ИЛ-4 (в пг/мл) у кардиохирургических пациентов с ИБС в зависимости от метода кровесбережения: * - $p < 0,05$ по сравнению с исходом

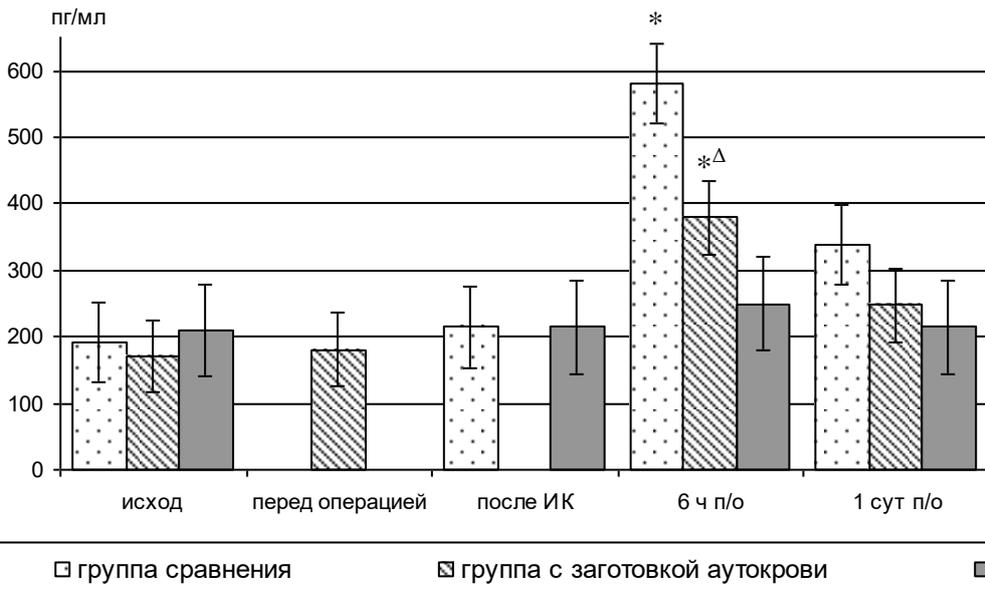


Рис. 10. Изменение концентрации ИЛ-6 (в пг/мл) у кардиохирургических пациентов с ИБС в зависимости от метода кровесбережения:

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходным значением;

Δ - $p < 0,05$ по сравнению со значением в группе сравнения на аналогичном этапе исследования

Особенности состояния свертывающей системы крови при использовании кровесберегающих методик у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца

Система гемостаза, как и любая из систем организма, активно участвует в реализации адаптивных функций. Исследуя параметры тромбоцитарного гемостаза при использовании комплексной терапии, включающей адаптационную и нутритивную терапию, мы выявили снижение спонтанной и

АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и повышение антиагрегационной активности сосудистой стенки у пациентов с ИБС (табл. 6). Механизм нормализующего действия этого комплекса на функциональную активность тромбоцитов и эндотелия, возможно, связан с ингибированием доминирующей роли тромбоксана A_2 в системе метаболитов арахидоновой кислоты. Помимо этого известен и механизм усиления продукции оксида азота сосудистой стенкой в результате воздействия адаптационной гипокситерапии, являющегося основным стимулятором образования цГМФ. Видимо, комплексная терапия реализует свое действие посредством усиления продукции оксида азота сосудистой стенкой, а также посредством сбалансированного синтеза простаглицина и тромбоксана A_2 .

Таблица 6

Функциональная активность тромбоцитов при проведении комплексной терапии у кардиохирургических пациентов, $\bar{X} \pm S_x$

Группы пациентов	Показатель спонтанной агрегации, отн.ед.	Степень АДФ-агрегации, %	Показатель АДФ-агрегации, отн. ед.	Анти-агрегационная активность стенки сосудов, усл. ед.
Здоровые доноры (n=14)	1,20±0,08	28,51±4,20	4,55±1,24	1,40±0,29
Пациенты с ИБС (до терапии) (n=16)	2,22±0,35*	42,48±5,08*	7,72±1,18	0,87±0,17*
Пациенты с ИБС (после терапии) (n=13)	1,54±0,27 [#]	34,16±3,37 [#]	5,63±1,22	1,24±0,25 [#]

Примечание:

*- $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами;

[#] - $p < 0,05$ по сравнению с данными у пациентов с ИБС до терапии.

Показатели свертывающей системы в группе пациентов с комплексной терапией в послеоперационном периоде претерпевали изменения по сравнению с группой пациентов, получавших традиционную терапию. Выявленное снижение спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, а также повышение антиагрегационной активности эндотелия у пациентов с ИБС под воздействием адаптационной гипокситерапии и нутритивной терапии не могло не сказаться на последующих процессах свертывания крови. Из литературных источников известно, что система свертывания крови на любое стрессорное воздействие отвечает усилением прокоагулянтной активности (Е.В. Ройтман, 2007). Однако исследователи эффектов периодической адаптации к гипоксии указывают, что при последовательном предъявлении стрессирующего раздражителя ответ на последующий может быть модифицирован под влиянием предыдущего (М.А. Гилинский, 2004). Видимо, условия,

возникающие к моменту повторного действия раздражителя, в нашем случае гипоксического и метаболического, позволяют снизить его стрессогенный эффект. Благодаря этому мы отметили некоторое нормализующее влияние комплексной терапии на показатели гемостаза. Динамика показателей свертывающей системы в группе пациентов с комплексной терапией в послеоперационном периоде представлена в табл. 7. Выявлена нормализация АЧТВ, отвечающего за внутренний механизм свертывания, а также концентрации фибриногена, активности антитромбина III, уровня РФМК. Эти результаты свидетельствовали о восстановлении функционирования механизма, позволяющего нормализовать про- и антикоагуляционную активность эндотелия. В итоге воздействие комплексной терапии способствовало формированию сбалансированной регуляции приспособления организма к действию факторов операционной агрессии в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов с ИБС.

Таблица 7

Показатели свертывающей системы крови
при использовании комплексной терапии
у кардиохирургических пациентов с ИБС, $\bar{X} \pm S_x$

Группы пациентов		Исследуемые показатели					
		АЧТВ (с)	ПВ (с)	Фибриноген (г/л)	ФА (с)	Антитромбин III (%)	РФМК (мкг/мл)
Группа сравнения (n=31)	Исходные данные	36,42±4,21	12,02±2,06	4,15±0,63	432,47±77,48	98,63±6,95	55,19±8,27
	1-е сут после операции	47,34±3,43*	13,26±2,24	4,23±0,67	1750,33±242,45*	84,27±7,64	114,37±10,90*
Группа пациентов с комплексной терапией (n=17)	Исходные данные (до терапии)	35,47±4,80	11,50±2,27	4,02±0,60	448,60±83,21	95,24±7,02	59,31±9,25
	После терапии	37,33±5,63	12,06±1,49	3,87±0,76	361,22±48,26	108,83±9,71	39,94±9,12
	1-е сут после операции	34,65±2,51 [#]	12,28±1,40	3,63±0,71 ^{*#}	982,64±115,72 ^{*#}	94,25±8,36	57,42±8,71 [#]

Примечание:

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными в аналогичной группе;

[#] - $p < 0,05$ по сравнению с аналогичным этапом в группе сравнения.

Влияние заготовки аутокрови отразилось на системе гемостаза в раннем послеоперационном периоде следующим образом: нормализация свертывающей и противосвертывающей систем, повышение активности фибринолиза, снижение продуктов паракоагуляции у пациентов с ИБС. Механизм реализации такого воздействия, возможно, основан на появлении в кровеносном русле после основного этапа операции и ИК заготовленной накануне аутокрови, содержащей собственные факторы свертывающей и

противосвертывающей систем, а также факторы, ответственные за активацию фибринолиза. Кроме того, отсутствие дестабилизирующего влияния препаратов донорской крови содействовало снижению выраженности воспалительной реакции, в свою очередь активирующей прокоагулянтную активность.

Аналогичные результаты были получены нами при исследовании влияния ультрафильтрации на показатели гемокоагуляции – нормализация показателей как свертывающей, так и противосвертывающей систем, восстановление функционирования фибринолитической системы и в конечном итоге нивелирование тромбинемии и снижение концентрации фибрин-мономеров.

Особенности инотропной реакции миокарда пациентов с ишемической болезнью сердца в связи с заготовкой аутокрови

Главной проблемой при проведении аутодонорских мероприятий у пациентов с ИБС является коронарная и сердечная недостаточность, нередко сопровождающаяся нарушениями сердечного ритма (рис. 11).

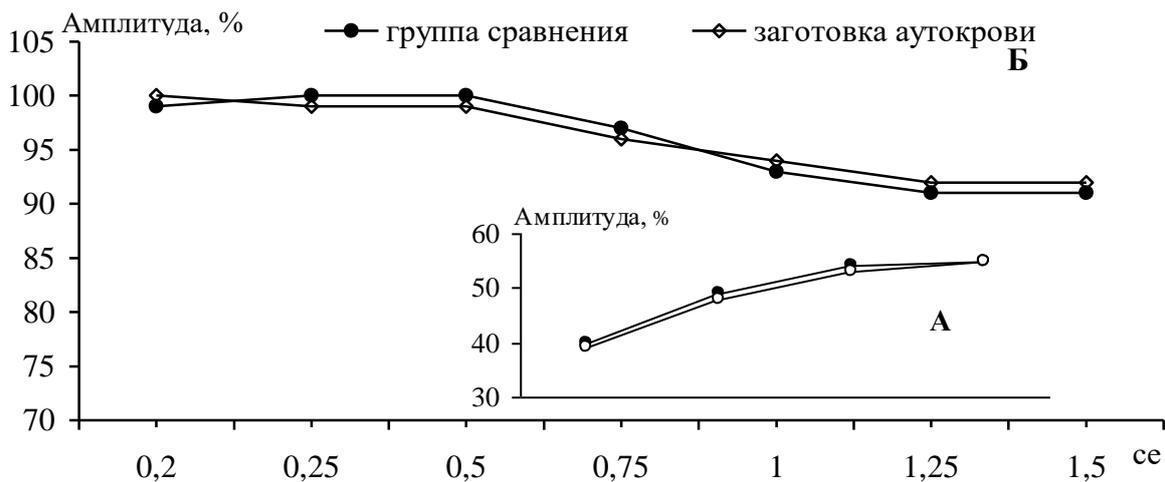


Рис. 11. Изменение амплитуды экстрасистолических (А) и постэкстрасистолических (Б) сокращений миокарда пациентов с ИБС после проведения заготовки аутокрови. По оси ординат: амплитуда сокращений в процентах по отношению к амплитуде регулярного цикла. По оси абсцисс: время, через которое наносили внеочередной импульс

В связи с существованием таких нежелательных последствий гемотрансфузий перед нами возникла задача – выяснить характер влияния заготовки аутокрови у пациентов с ИБС на хроноинотропные реакции миокарда. Исследование показало, что мышечные полоски пациентов обеих групп практически не различались по характеру их экстра- и постсистолического инотропного ответа. Это обстоятельство дает основание говорить, что возбудимость кардиомиоцитов и работа механизмов,

ответственных за работу внутриклеточных Са-транспортирующих систем при проведении мероприятий по заготовке аутокрови, принципиально не изменились.

На рис. 12 представлены исходы оперативного лечения у пациентов с ИБС. Показано, что у пациентов, прооперированных с применением кровесберегающих методик, произошли изменения в структуре исходов операций в сторону благополучных. Значительное число послеоперационных исходов (55%) вошло в группу «относительное благополучие», в то время как в группе пациентов, прооперированных с применением препаратов донорской крови, основное количество послеоперационных исходов (45%) было отнесено в группу «компенсированная недостаточность».

В целом выраженное воздействие кардиохирургического вмешательства на организм пациента вносит существенные трудности установления всех причинно-следственных отношений в процессе и после выполнения кровесберегающих мероприятий.

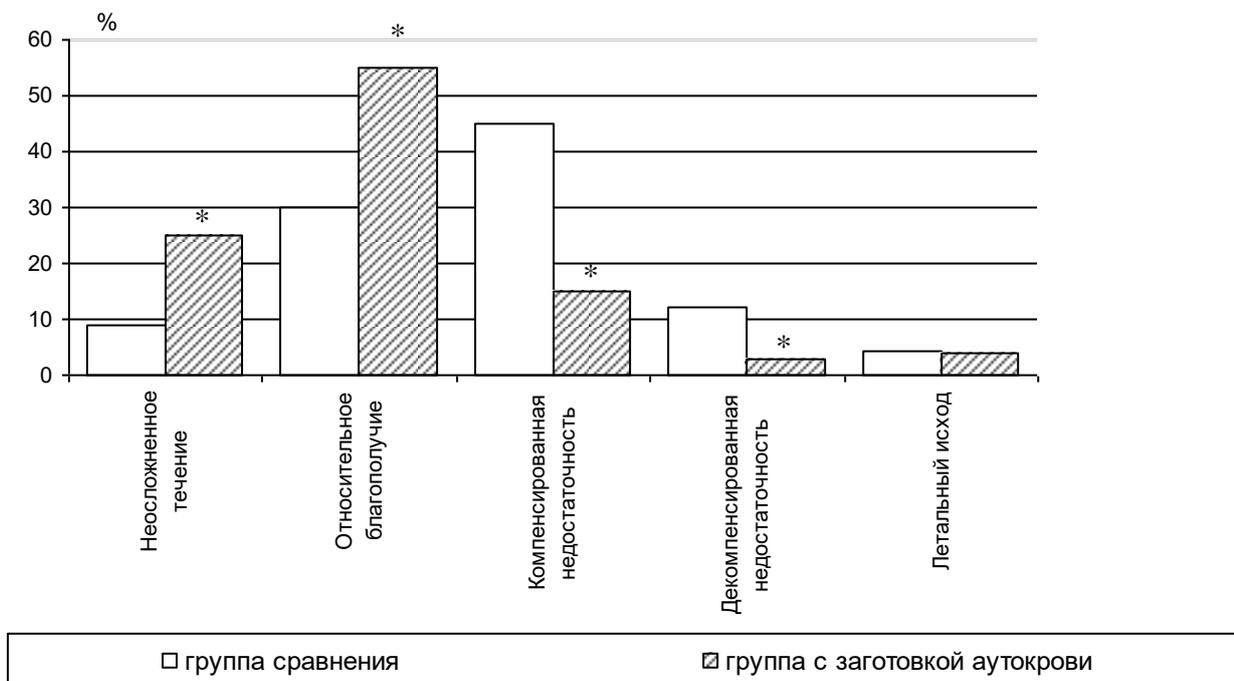


Рис. 12. Исходы операций у пациентов с ишемической болезнью сердца основной группы и группы сравнения (в % от общего количества пациентов в группе); * - $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении.

Однако проведенное исследование особенностей течения периоперационного периода с позиций показателей периферического звена эритрона, гормонально-метаболических показателей, маркеров системной воспалительной реакции, состояния свертывающей системы, особенностей инотропной реакции миокарда, а также исходов оперативного лечения закономерно приводят к выводу о необходимости использования

кровесберегающих мероприятий у кардиохирургических пациентов с ИБС. Следует подчеркнуть, что одним из важных практических итогов настоящего исследования является пересмотр показаний, в том числе и психологических, к назначению аллотрансфузий.

ВЫВОДЫ

1. Особенности толерантности организма пациентов с ишемической болезнью сердца к периоперационной анемии и интраоперационной гемодилуции обусловлены индивидуальным адаптационным резервом, определяемым с помощью общей гипоксической пробы, что лежит в основе выбора рациональной тактики проведения периоперационной гемотрансфузионной терапии.

2. Воздействие сочетанного применения адаптационной гипокситерапии с нутритивной терапией сопровождается стимуляцией эритроидного роста кроветворения и повышением уровня белка у пациентов с ишемической болезнью сердца в предоперационном периоде.

3. У пациентов с ишемической болезнью сердца при использовании предоперационной и предперфузионной заготовки аутокрови обнаружено повышение содержания ретикулоцитов в периферической крови, снижение числа трансформированных эритроцитов, изменение структуры фосфолипидного состава мембран эритроцитов, что свидетельствует об усилении эритропоэза по сравнению с пациентами, прооперированными с использованием препаратов донорской крови.

4. В механизмах снижения интенсивности стресс-реакции у пациентов с ишемической болезнью сердца в раннем послеоперационном периоде вследствие использования заготовки аутокрови важным звеном является снижение индекса гормональной адаптации и развитие адекватной адаптационной реакции (реакции тренировки), способствующих повышению резистентности организма к операционному стрессу и кровопотере.

5. Предоперационная и предперфузионная заготовка аутокрови, позволяющая исключить из трансфузиологического пособия компоненты донорской крови, приводит к снижению синтеза провоспалительных цитокинов и уменьшению проявления системной воспалительной реакции. В результате применения ультрафильтрации из кровотока удаляются провоспалительные медиаторы (ИЛ-1 β , ФНО- α), что способствует снижению степени выраженности системной воспалительной реакции у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца.

6. Применение адаптационной гипокситерапии в комплексе с нутритивной терапией приводит к снижению спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и повышению антиагрегационной активности сосудистой стенки у кардиохирургических пациентов с

ишемической болезнью сердца. Воздействие адаптационной гипокситерапии в комплексе с нутритивной терапией, предоперационной и предперфузионной заготовок аутокрови, ультрафильтрации сопровождается нормализацией параметров свертывающей и противосвертывающей систем, повышением активности фибринолиза, снижением концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов в раннем послеоперационном периоде.

7. Предоперационная и предперфузионная заготовка аутокрови не оказывает прямого отрицательного влияния на особенности экстрасистолического и постсистолического инотропного ответа миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца.

8. У пациентов, прооперированных с применением кровесберегающих методик, 55% исходов оперативного лечения относится к категории «относительное благополучие», 25% исходов – к категории «неосложненное течение», 15% - к категории «компенсированная недостаточность» и 3% - к категории «декомпенсированная недостаточность». Анализ структуры исходов операций у пациентов сравниваемых групп свидетельствует об эффективности применяемых кровесберегающих методик.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Прогнозирование гемотрансфузионной терапии у кардиохирургических пациентов с ИБС, основанное на определении толерантности пациентов к гипоксии, рекомендуется осуществлять с помощью общей гипоксической пробы. Показатели кислородного баланса, такие как, насыщение гемоглобина венозной крови кислородом не менее 60%, индекс экстракции кислорода не более 30% и отсутствие роста концентрации лактата на фоне 40 минут дыхания гипоксической газовой смесью, являются критериями для определения толерантности к гипоксии у пациентов с ИБС.

2. Пациентам с высокой толерантностью к гипоксии, когда значения кислородных показателей соответствуют ранее установленным ($SvO_2 > 60\%$, $O_2EI < 30\%$ и отсутствие роста концентрации лактата на фоне 40 минут дыхания гипоксической газовой смесью с 10% содержанием кислорода), в периоперационном периоде не рекомендуется переливать препараты аллокрови при концентрации гемоглобина более 80 г/л, а во время искусственного кровообращения считать допустимой гемодилуцию до значения гематокрита 20%.

3. Пациентам со средней толерантностью к гипоксии, когда указанные значения показателей кислородного баланса имеют место при использовании гипоксической газовой смеси с содержанием кислорода не менее 12%, предлагается проведение в периоперационном периоде гемотрансфузионной терапии при снижении концентрации гемоглобина ниже 90 г/л, а во время

искусственного кровообращения допустимая степень гемодилюции должна соответствовать значению гематокрита не ниже 25%.

4. Пациентам с низкой толерантностью к гипоксии (при достижении указанных значений показателей кислородного баланса в условиях применения гипоксической газовой смеси с содержанием кислорода не менее 14%) рекомендуется переливать препараты аллокрови при уменьшении концентрации гемоглобина ниже 100 г/л в периоперационном периоде, а во время искусственного кровообращения считать допустимой гемодилюцию до значения гематокрита не ниже 30%.

5. Кардиохирургическим пациентам с клинико-лабораторными признаками анемии и белковой недостаточности (гемоглобин ниже 120 г/л, гематокрит ниже 35%, общий белок ниже 60 г/л, альбумин ниже 35 г/л) целесообразно в предоперационном периоде проводить адаптационную гипокситерапию в комплексе с нутритивной терапией. Результатом такой комплексной терапии является увеличение средних концентраций показателей красной крови, белка и альбумина, позволяющее провести оперативное вмешательство без использования препаратов донорской крови.

6. Перед кардиохирургическим вмешательством рекомендуется проведение заготовки аутокрови. Однократная предоперационная заготовка аутокрови за день до операции и предперфузионная заготовка аутокрови делают возможным проведение кардиохирургической операции без использования препаратов донорской крови. В случае предполагаемой значительной кровопотери либо наличия у пациента «редкой» группы крови либо членам общины Свидетелей Иеговы при отсутствии противопоказаний обосновано использование двукратной предоперационной заготовки аутокрови.

7. Предперфузионный забор аутокрови у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца оправданно проводить в течение 2-3 минут из магистральной контуры аппарата искусственного кровообращения, поскольку такой вариант не приводит к изменению соотношения уровней кортизола и инсулина и показателей гемодинамики. Длительный предперфузионный забор аутокрови (течение 40-60 минут) из магистральной вены не рекомендуется применять в связи с повышением уровня кортизола и индекса гормональной адаптации в сочетании с гемодинамической нестабильностью.

8. Во время кардиохирургического вмешательства в условиях искусственного кровообращения при планирующемся многососудистом шунтировании, которое связано с длительным искусственным кровообращением, превышающим 120 минут и продолжительностью ишемии миокарда свыше 90 минут, целесообразно использование ультрафильтрации крови в целях гемоконцентрации и снижения выраженности системной воспалительной реакции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние метода ультрафильтрации на показатели системы гемостаза в кардиохирургии [Текст] / Ю.С. Свирко, Ю.К. Подоксенов, В.М. Шипулин [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2001. – № 1. – С. 72-75.
2. Влияние модифицированной ультрафильтрации на некоторые биохимические показатели у детей с врожденными пороками сердца в постперфузионном периоде [Текст] / Ю.С. Свирко, Ю.К. Подоксенов, В.М. Шипулин [и др.] // Сб. тез. докл. – “Актуальные проблемы экспериментальной и клинической фармакологии”. – Томск, 2001. – С.134.
3. Подоксенов, Ю.К. Адаптационная гипокситерапия в комплексе подготовки кардиохирургических больных [Текст] / Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко, В.О. Киселев // Сибирский медицинский журнал. – 2001. – № 1. – Т.16 – С. 20-23.
4. Гемостазиологические аспекты адаптационной гипокситерапии больных ИБС в связи с операцией аорто-коронарного шунтирования [Текст] // В.М. Шипулин, Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2001. – № 2. – С. 56-59.
5. Вспомогательное кровообращение в лечении критической послеоперационной миокардиальной недостаточности [Текст] / В.М. Шипулин, В.О. Киселев, Ю.К. Подоксенов, И.В. Пономаренко, А.В. Евтушенко, Ю.С. Свирко // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2001. – № 5. – С. 29-33.
6. Комплексное применение кровесберегающих технологий в кардиохирургии [Текст] / Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко, С.М. Джаффаров [и др.] // Материалы VIII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 2002. – С. 255.
7. Кровесберегающие технологии в детской кардиохирургии [Текст] / В.Е. Гинько, А.Н. Николишин, Ю.С. Свирко [и др.] // Материалы VIII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 2002. – С. 254.
8. Функциональные и морфологические показатели воспалительного ответа при кардиохирургической операции с применением искусственного кровообращения [Текст] / Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко, В.М. Шипулин [и др.] // Материалы VIII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 2002. – С. 252.
9. Влияние предоперационной заготовки крови на показатели гомеостаза у кардиохирургических больных [Текст] / Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко, В.М. Шипулин [и др.] // Сб. тез. «III научные чтения, посвященные памяти академика Е.Н. Мешалкина». – Новосибирск, 2002. – С. 44-45.
10. Экономическая эффективность применения бескровных технологий при кардиохирургических операциях [Текст] / С.М. Джаффаров, Ю.К.

Подоксенов, Ю.С. Свирко [и др.] // Сб. тез. «III научные чтения, посвященные памяти академика Е.Н. Мешалкина». – Новосибирск, 2002. – С. 47- 48.

11. Влияние искусственного кровообращения и модифицированной ультрафильтрации крови на содержание цитокинов при хирургической коррекции врожденных пороков сердца [Текст] / А.А. Мерунко, В.А. Пак, Т.Е. Сулова, Ю.К. Подоксенов, И.А. Ковалев, Ю.С. Свирко [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2002.– №3. – С.19-23.

12. Состояние систолической функции левого желудочка на различных этапах операции коронарного шунтирования с использованием аппарата «Octorus» [Текст] / Б.Н. Козлов, Ю.Ю. Вечерский, Е.В. Шишневa, Ш.Д. Ахмедов, А.Б. Тривоженко, В.Х. Ваизов, Г.К. Джавадова, Ю.С. Свирко [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2002. – № 4. – С. 34-38.

13. Биохимический и электрофизиологический контроль ишемического повреждения миокарда при АКШ на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения [Текст] / Б.Н. Козлов, М.Л. Кандинский, И.В. Антонченко, Е.В. Шишневa, Ю.С. Свирко [и др.] // Progress in Biomedical Reserch. – 2002. - № 7. – Suppl.A. – С. 33-39.

14. Свирко, Ю.С. Возможность объективной оценки адаптационных реакций организма кардиохирургических больных [Текст] / Ю.С. Свирко, Ю.К. Подоксенов, В.М. Шипулин // Материалы Всероссийской конференции. Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные и клинические аспекты. – Новосибирск, 2002. – С. 341-342.

15. Влияние искусственного кровообращения на морфологию вилочковой железы [Текст] / Т.И. Фомина, И.В. Суходоло, Г.В. Карпова, Ю.С. Свирко [и др.] // Материалы IX Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 2003. – С. 237.

16. Оценка эффективности защиты миокарда при операциях АКШ с искусственным кровообращением [Текст] / Е.В. Шишневa, Б.Н. Козлов, Ю.С. Свирко [и др.] // Материалы IX Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 2003. – С. 245.

17. Показатели кислородного баланса в условиях нормоволемической гемодилюции [Текст] / Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко, Т.Е. Емельянова [и др.] // Материалы IX Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 2003. – С. 237.

18. Системная воспалительная реакция у кардиохирургических больных, оперированных с использованием кровесберегающих технологий [Текст] / Т.В. Емельянова, Ю.С. Свирко, Ю.К. Подоксенов [и др.] // Материалы IX Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 2003. – С. 273.

19. Влияние бескровных технологий на периоперационные показатели системы гемостаза у кардиохирургических больных [Текст] / Ю.С. Свирко,

Ю.К. Подоксенов, В.М. Шипулин [и др.] // Материалы Всероссийского научно-практического симпозиума с международным участием. – Сочи, 2003. – С. 198.

20. Влияние кровесберегающих технологий на показатели системного воспалительного ответа у кардиохирургических пациентов [Текст] / Т.В. Карнаух, Ю.С. Свирко, Ю.К. Подоксенов [и др.] // Материалы Всероссийского научно-практического симпозиума с международным участием. – Сочи, 2003. – С. 172.

21. Кровесберегающие технологии в кардиохирургии [Текст] / Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко, Т.Е. Сулова [и др.] // Материалы Всероссийского научно-практического симпозиума с международным участием. – Сочи, 2003. – С. 79.

22. Дозированная гепаринизация при операциях с использованием искусственного кровообращения [Текст] / Ю.К. Подоксенов, Т.В. Карнаух, Е.В. Шишневая, Ю.С. Свирко [и др.] // Материалы VII ежегодной сессии НЦХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. – Москва, 2003. – С. 119.

23. Биохимический и электрофизиологический контроль ишемического повреждения миокарда при аортокоронарном шунтировании [Текст] / Б.Н. Козлов, М.Г. Кандинский, И.В. Антонченко, Е.В. Шишневая, Ю.С. Свирко [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2004. - № 1(15). – С. 33-36.

24. Шипулин, В.М. Альтернативы переливания крови [Текст] / В.М. Шипулин, Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2004. – № 2. – С. 62-65.

25. Влияние предоперационной заготовки крови на выраженность системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных [Текст] / Т.В. Емельянова, Ю.С. Свирко, Ю.К. Подоксенов [и др.] // Материалы IV Всероссийского съезда по экстракорпоральным технологиям. – Дмитров, 2004. – С. 28.

26. Влияние предоперационной заготовки аутокрови на показатели гомеостаза у кардиохирургических больных [Текст] / Ю.С. Свирко, В.М. Шипулин, Ю.К. Подоксенов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2004. – № 4. – С. 31-35.

27. Подоксенов, Ю.К. Альтернативы переливания крови в кардиохирургии [Текст] / Ю.К. Подоксенов, В.М. Шипулин, Ю.С. Свирко // Материалы X Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 2004. – С. 268.

28. Предоперационная заготовка аутокрови у кардиохирургических больных [Текст] / Ю.С. Свирко, Ю.К. Подоксенов, В.М. Шипулин [и др.] // Материалы X Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 2004. – С. 270.

29. Адаптационные аспекты заготовки аутокрови у кардиохирургических больных [Текст] / Ю.С. Свирко, Ю.К. Подоксенов, В.М. Шипулин [и др.] // Материалы XI Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 2005. – С. 248.

30. Подоксенов, Ю.К. Предоперационная заготовка аутокрови у кардиохирургических больных [Текст] / Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко, В.М. Шипулин // Материалы XI Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 2005. – С. 248.

31. Shipulin, V. Effect of preoperative blood collection on systemic inflammatory response in cardiac surgery patients [Text] / V. Shipulin, T. Emelyanova, Y. Svirko [et al.] // Abstr. 11th European Congress on Extracorporeal Circulation Technology. – Orosei, Italy, 2005. – P. 119.

32. Подоксенов, Ю.К. Способ предоперационной заготовки аутокрови у кардиохирургических больных [Текст] / Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко, В.М. Шипулин // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2006. – № 1. – С. 36-39.

33. Особенности инотропной реакции миокарда пациентов с ишемической болезнью сердца в связи с заготовкой аутокрови [Текст] / Ю.К. Подоксенов, С.А. Афанасьев, Д.С. Кондратьева, Ю.С. Свирко [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2006. – № 2. – С. 65-68.

34. Влияние заготовки аутокрови на периферическое звено эритрона у кардиохирургических больных [Текст] / Ю.С. Свирко, Ю.К. Подоксенов, В.М. Шипулин [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2006. – № 5. – С. 19-23.

35. Влияние заготовки аутокрови на морфологию эритроцитов и фосфолипидный спектр их мембран у кардиохирургических больных с ИБС [Текст] / Ю.С. Свирко, Ю.К. Подоксенов, В.М. Шипулин [и др.] // Материалы XII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 2006. – С. 223.

36. Влияние различных методов обеспечения кардиохирургических операций на выраженность системной воспалительной реакции у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения [Текст] / Т.В. Емельянова, Ю.С. Свирко, Ю.К. Подоксенов [и др.] // Материалы XII Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 2006. – С. 222.

37. Наш опыт кровесбережения у кардиохирургических пациентов с ИБС [Текст] / Ю.К. Подоксенов, В.М. Шипулин, Ю.С. Свирко [и др.] // Материалы региональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии». – Кемерово, 2006. – С. 170.

38. Влияние заготовки аутокрови на периферическое звено эритрона у кардиохирургических больных с ИБС [Текст] / Ю.С. Свирко, Ю.К. Подоксенов,

В.М. Шипулин [и др.] // Тез. V научных чтений, посвященных памяти Е.Н. Мешалкина с международным участием. – Новосибирск, 2006. – С. 245.

39. Свирко, Ю.С. Оценка некоторых методов кровесбережения в кардиохирургии [Текст] / Ю.С. Свирко, Ю.К. Подоксенов, С.М. Джаффаров // Тез. V научных чтений, посвященных памяти Е.Н. Мешалкина с международным участием. – Новосибирск, 2006. – С. 215.

40. Шипулин, В.М. Кровесберегающие методики и исследование механизмов их воздействия на организм кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца [Текст] / В.М. Шипулин, Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – № 5. – С. 27-32.

41. Влияние заготовки аутокрови на адаптационные показатели гомеостаза у кардиохирургических пациентов [Текст] / В.М. Шипулин, Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2008. – № 1. – С. 50-53.

42. Свирко, Ю.С. Особенности функциональной активности тромбоцитов и антиагрегационной активности эндотелия в условиях использования кровесберегающих методик у кардиохирургических пациентов с ИБС [Текст] / Ю.С. Свирко // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2008. – № 4. – С. 50-53.

ПАТЕНТЫ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ

43. Способ предоперационной подготовки кардиохирургических больных [Текст]: пат. 2230562 Рос. Федерация / Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко, В.О. Киселев, В.М. Шипулин. – Заявл. 10.07.2002; опубл. 20.04.2004, Бюл. № 17.

44. Способ предоперационной заготовки аутокрови у кардиохирургических больных [Текст]: пат. 2288010 Рос. Федерация / Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко, В.М. Шипулин [и др.]. – Заявл. 12.04.2005; опубл. 27.11.2006, Бюл. № 33.

45. Устройство для оценки цереброваскулярного резерва [Текст]: пат. 53881 Рос. Федерация / Е.Г. Рипп, Т.М. Рипп, В.Е. Шипаков, Ю.К. Подоксенов, А.В. Шипакова, Ю.С. Свирко [и др.]. – Заявл. 26.07.2005; опубл. 10.06.2006, Бюл. № 16.

46. Способ предоперационного прогнозирования тактики гемотрансфузионной терапии в интра- и послеоперационном периодах у кардиохирургических больных [Текст]: пат. 2308722 Рос. Федерация / Ю.К. Подоксенов, Ю.С. Свирко, В.М. Шипулин [и др.]. – Заявл. 08.12.2005; опубл. 20.10.2007, Бюл. № 29.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
ГГС-10	гипоксическая газовая смесь с 10% содержанием кислорода
ГП	гипоксическая проба
ДО	дыхательный объем
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИК	искусственное кровообращение
ИЛ-1 β	интерлейкин-1бета
ИЛ-1ra	рецепторный антагонист интерлейкина-1бета
ИЛ-4	интерлейкин-4
ИЛ-6	интерлейкин-6
ИЛ-8	интерлейкин-8
ЛСИ	лимфосегментарный индекс
МОД	минутный объем дыхания
МОК	минутный объем кровообращения
ОЦК	объем циркулирующей крови
УО	ударный объем
УФ	ультрафильтрация
ФК	функциональный класс
ФНО- α	фактор некроза опухоли альфа
ЦВД	центральное венозное давление
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиограмма
Нб	гемоглобин
Нт	гематокрит
O ₂ EI	индекс экстракции кислорода
S _v O ₂	насыщение венозной крови кислородом

Тираж 100. Заказ № 1200.
Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40