

**ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт  
патологии кровообращения имени академика Е. Н. Мешалкина»  
Минздрава России**

На правах рукописи

**Мороз Глеб Борисович**

**Целенаправленная инфузионная терапия при  
операциях реваскуляризации миокарда в  
условиях искусственного кровообращения**

**14.01.20 анестезиология и реаниматология**

Диссертация на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:  
д.м.н., проф. Ломиворотов В. В.**

**Новосибирск 2016**

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Введение .....</b>	<b>6</b>
<b>Глава I. Обзор литературы .....</b>	<b>10</b>
1.1 Особенности патофизиологии искусственного кровообращения .....	10
1.2 Влияние ИК на водный гомеостаз при проведении кардиохирургических операций .....	12
1.3 Инфузионная терапия в кардиохирургии .....	15
1.3.1 Применение кристаллоидных растворов в кардиохирургии .....	15
1.3.2 Применение коллоидных растворов в кардиохирургии .....	16
1.3.2 Сравнительная оценка коллоидов и кристаллоидов .....	19
1.4 Методы оценки волемического статуса .....	19
1.5 Целенаправленная инфузионная терапия .....	20
<b>Глава II Материалы и методы исследования .....</b>	<b>23</b>
2.1 Общая клиническая характеристика больных .....	23
2.2 Дизайн исследования .....	25
2.3 Анестезиологическое обеспечение операций АКШ в условиях искусственного кровообращения .....	27
2.4 Статистические методы анализа .....	29
<b>Глава III. Результаты собственных исследований .....</b>	<b>31</b>
3.1 Влияние целенаправленной инфузионной терапии различными растворами на гемодинамику .....	31
3.2 Динамика внесосудистой воды легких .....	34
3.3 Динамика маркера повреждения миокарда – Тропонина I .....	35
3.4 Динамика маркера повреждения почек uNGAL, пиковый уровень креатинина .....	36

3.5 Баланса жидкости при инфузионной терапии различными растворами .....	37
3.6 Клиническое течение операционного и послеоперационного периодов .....	39
<b>Глава VI. Обсуждение полученных результатов .....</b>	<b>41</b>
<b>Выводы .....</b>	<b>49</b>
<b>Практические рекомендации .....</b>	<b>50</b>
<b>Список литературы .....</b>	<b>51</b>

## Список сокращений

AKI	acute kidney injury/острое повреждение почек (AKIN criteria)
Cl	хлор
Gel	гелофузин
Ster	стерофундин
ScvO <sub>2</sub>	сатурация кислорода в смешанной венозной крови
Tetr	тетраспан
uNGAL	нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин
БЦА	брехиоцефальные артерии
ВГОК	внутригрудной объем крови
ВУО	вариабельность ударного объема
ВПВ	вариабельность пульсовой волны
ГКДО	глобальный конечный диастолический объем
ГЭК	гидроксиэтилированный крахмал
ГД <sub>к</sub>	капиллярное гидростатическое давление
ГД <sub>т</sub>	тканевое гидростатическое давление
ДЗЛК	давление заклинивания легочных капилляров
ЗПТ	заместительная почечная терапия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИГКДО	индекс глобального конечного диастолического объема
ИВСВЛ	индекс внесосудистой воды легких
ИУО	индекс ударного объема
ИЛСС	индекс легочного сосудистого сопротивления
ИССС	индекс системного сосудистого сопротивления
ИВЛ	искусственная вентиляция легких

$K_f$	коэффициент капиллярной фильтрации
$KOD_p$	коллоидно-осмотическое давление плазмы
$KOD_t$	коллоидно-осмотическое давление тканей
ЛЖ	левый желудочек
ОПП	острое повреждение почек
ОИЖ	изменение объема интерстициальной жидкости
ОЛЖ	количество фильтрующейся лимфатической жидкости
ОСП	объемная скорость перфузии
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ПОД	послеоперационный день
САД	среднее артериальное давление
СИ	сердечный индекс
сДЛА	среднее давление в легочной артерии
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ФК	функциональный класс
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦВД	центральное венозное давление
ЧСС	частота сердечных сокращений

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Инфузионная терапия является важным и неотъемлемым компонентом обеспечения кардиохирургических операций и раннего послеоперационного периода. На сегодняшний день существует большой выбор различных инфузионных растворов, которые в зависимости от своих физико-химических свойств подразделяются на две основные группы: коллоидные и кристаллоидные. Известно, что коллоидные растворы имеют ряд преимуществ над кристаллоидными: для восполнения объема внутрисосудистой жидкости требуется значительно меньший объем раствора, они способствуют более быстрому восполнению объема и не приводят к развитию тканевого отека (Bojar R. 2011; Fink M. et al., 2005), в то время как большие объемы кристаллоидов способны приводить к тканевому отеку, в том числе и отеку легочной ткани (Baum T.D et al., 1990).

Известно, что положительный водный баланс и обусловленный им отек тканей в послеоперационном периоде увеличивают количество осложнений и уровень летальности (Rackow E.C. et al., 1983; Holmes J.H 4th et al., 2002). С другой стороны кристаллоидные растворы не оказывают отрицательного влияния на функцию почек, не способствуют нарушениям коагуляции, не вызывают аллергических реакций, в отличие от коллоидов (Navickis R.J et al., 2012; Niemi T.T et al., 2006).

В работах последних лет ставятся под сомнения перечисленные преимущества коллоидов (Verheij J. A. et al., 2006). В исследованиях у пациентов с сепсисом и септическим шоком выявлено, что для достижения целевых гемодинамических параметров требуется лишь на 30% меньший объем коллоидных растворов по сравнению с кристаллоидными, при этом риск развития тканевого отека сопоставим при использовании обеих групп инфузионных сред

(Verheij J. A. et al., 2006, Finfer S. et al., 2004; Myburgh J.A. et al., 2012). Данные о преимуществах коллоидных растворов над кристаллоидными у кардиохирургических пациентов также противоречивы (Perner A. et al., 2012) что и послужило основанием для выполнения данной работы.

### **Цель исследования**

Дать сравнительную оценку эффективности и оценить влияние на внесосудистую воду легких целенаправленной волемической терапии различными видами коллоидных растворов и сбалансированным кристаллоидным раствором при операциях аорто-коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

### **Задачи исследования**

**1.** Изучить влияние целенаправленной инфузационной терапии с применением различных растворов (сбалансированный кристаллоидный раствор, гидроксиэтилированный крахмал (ГЭК 130), сукцинилированный желатин) на динамику индекса внесосудистой воды легких и основных показателей гемодинамики (частоты сердечных сокращения (ЧСС), среднего артериального давления (САД), центрального венозного давления (ЦВД), среднего давления легочной артерии (сДЛА), давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛК), индекса ударного объема (ИУО), сердечного индекса (СИ), индекса системного сосудистого сопротивления (ИССС)) на этапах операционного и ближайшего послеоперационного периодов.

**2.** Оценить динамику маркеров повреждения миокарда (тропонин I) у больных с использованием различных растворов для инфузационной терапии.

**3.** Дать сравнительную оценку динамики маркера повреждения почек - мочевого липокалина, ассоцииированного с нейтрофильной желатиназой (uNGAL).

**4.** Дать сравнительную оценку клинического течения операционного и послеоперационного периодов (длительность искусственной вентиляции легких, потребность в инотропной поддержке, длительность пребывания в ОРИТ, длительность госпитализации, потребность в проведении заместительной

почечной терапии, наличие острого повреждения почек) у обследованных пациентов.

### **Научная новизна**

Впервые в анестезиологии были получены данные сравнительной оценки эффективности и влияния на внесосудистую воду легких целенаправленной инфузионной терапии различными видами коллоидных растворов и сбалансированным кристаллоидным раствором при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения.

Были изучены параметры центральной гемодинамики, произведена оценка динамики маркеров повреждения миокарда и почек на этапах операционного и послеоперационного периодов и зависимости от вида инфузионной терапии.

Была произведена сравнительная оценка клинического течения операционного и послеоперационного периодов у обследованных больных.

### **Практическая значимость работы и внедрение результатов в практику**

На основании полученных данных установлено, что целенаправленная инфузионная терапия на основе сбалансированного кристаллоидного раствора позволяет поддерживать целевые показатели гемодинамики наравне с коллоидными растворами. При этом применение сбалансированного кристаллоидного раствора в дозах, необходимых для достижения целевых показателей гемодинамики не приводит к увеличению внесосудистой воды легких и не сопровождается нарушением оксигенационной функции легких. Показана безопасность сбалансированного кристаллоидного раствора относительно влияния на функцию почек. Перечисленные факты делают сбалансированный кристаллоидный раствор более предпочтительным для проведения инфузионной терапии при операциях в условиях ИК.

## **Объем и структура диссертации**

Работа состоит из введения, литературного обзора, описания материала, методов, одной главы собственного материала, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Диссертация изложена на 50 страницах машинописного текста, содержит 3 рисунка и 7 таблиц.

Указатель использованной литературы содержит перечень из 9 отечественных и 104 зарубежных источников.

## **На защиту выносятся следующие положения**

- 1.** Целенаправленная инфузионная терапия сбалансированным кристаллоидным раствором позволяет поддерживать целевые показатели гемодинамики наравне с коллоидными растворами (гидроксиэтилированный крахмал (ГЭК 130), сукцинилированный желатин), не приводя к увеличению внесосудистой воды легких.
- 2.** Выбор раствора для проведения инфузионной терапии не оказывает влияния на динамику маркера повреждения миокарда -тропонина I. Применение целенаправленной инфузионной терапии сбалансированным кристаллоидным раствором связано с наличием более низких показателей маркера повреждения почек uNGAL, по сравнению с инфузионной терапией коллоидами.
- 3.** Инфузионная терапия коллоидными растворами и сбалансированным кристаллоидным раствором не оказывает влияния на клиническое течение операционного и послеоперационного периодов.

## Глава I

### Обзор литературы

#### **1.1 Особенности патофизиологии искусственного кровообращения**

Методика искусственного кровообращения является главной составляющей обеспечения большинства кардиохирургических операций. Совершенствование оборудования, улучшение мониторинга антикоагуляции и более глубокое понимание феномена повреждения крови, а также других патофизиологических процессов обуславливают относительную безопасность современного ИК. Основным недостатком ИК является развитие синдрома системной воспалительной реакции и синдрома капиллярной утечки, что в свою очередь способствует развитию дыхательной недостаточности, почечной дисфункции, нарушениям системы гемостаза, различной степени неврологического дефицита (Elgebaly S.A et al., 1994; Holmes J.H 4<sup>th</sup> et al., 2002). Существует ряд специфических факторов, оказывающих системное влияние и характерных для кардиохирургических вмешательств: контакт крови с чужеродной поверхностью контуров аппарата искусственного кровообращения, хирургическая травма, ишемически-реперфузионные повреждения, вызывающие развитие системного воспалительного ответа (активация системы комплемента, выброс цитокинов, активация лейкоцитов, экспрессия молекул адгезии, эндотелинов, выброс оксида азота), гипотермия, гемодиллюция, вследствие использования растворов для кардиоплегии и первичного заполнения контура ИК (Hindman B.J. et al., 1990; Perthel M. et al., 2007); а также нарушения в сосудистом тонусе (Haugen O. et al., 2005; Wolfer R.S. et al., 1994).

Воспалительный каскад может способствовать возникновению осложнений в послеоперационном периоде, включая развитие дыхательной недостаточности, почечной дисфункции, кровотечения, неврологической дисфункции, изменения функции печени, и в конечном итоге, полиорганическую недостаточность (Perthel M. et al., 2007; Haugen O. et al., 2005).

Контакт крови с чужеродной поверхностью контуров аппарата ИК вызывает активацию системы комплемента по альтернативному типу с образованием С3а и С5а (Chenoweth et al., 1981; Utley ,1990), в то время как нейтрализация гепарином протамином идет по классическому варианту с увеличением уровня С4а и последующем увеличением уровня С3а (Cavoracchi et al., 1985; Kirklin et al., 1986; More et al., 1988). Активация системы комплемента обуславливает образование различных веществ, включая анафилотоксины С3ф и С5а, вызывающие выброс гистамина из тучных клеток и базофилов, увеличение капиллярной проницаемости, а также выброс активных форм кислорода и лизосомальных ферментов активированными лейкоцитами. С3а служит мощным стимулятором агрегации тромбоцитов, в то время как С5ф стимулирует агрегацию нейтрофилов и их адгезию эндотелиальными клетками (Uttley, 1990). Активация нейтрофилов во время ИК происходит в результате образования ряда медиаторов, таких как С3а и С5а фрагменты системы комплемента, а также лейкотриена В4.

Экспериментальные исследования показали, что при экспрессии молекул адгезии активированные нейтрофилы вызывают повреждение легких (Gillanov et al., 1994; Dreyer et al., 1955), а также реперфузионное повреждение миокарда (Yourker et al., 1994). Активация лейкоцитов ведет к выбросу большого количества свободных радикалов кислорода, включающих супероксид анион, пероксид водорода и гидроксильный радикал. Это нестабильные соединения, стремящиеся восстановить свою целостность за счет повреждения других структур. Свободные радикалы оказывают влияние на мембранные фосфолипиды, что увеличивает их проницаемость и ведет к нарушению функции миокарда и легких (McCord, 1985; Prased et al., 1990). Лейкотриены являются мощными хемоаттрактантами и увеличивают капиллярную проницаемость. Образование лейкотриенов играет важную роль в генезе полиорганной недостаточности (ПОН) и острого респираторного дистресс- синдрома (Gadal et al , Devis, 1994). Во время ИК происходит большой выброс лейкотриенов, его связывают с увеличением длительности пребывания в стационаре после операции (Gadaleta et al., 1994). Спазм сосудов кишечника во время ИК может вызвать ишемию его слизистой

(Tao et al., 1995), что в свою очередь ведет к изменению интестинальной проницаемости и выбросу эндотоксина в кровоток (Ohri et al., 1993; Andersen et al., 1993; Sinclair et al., 1995). Эндотоксин выступает мощным активатором воспалительного каскада. Циркулирующий уровень эндотоксина повышается во время операций в условиях ИК (Andersan et al., 1987; Jensen et al., 1992).

## 1.2 Влияние ИК на водный гомеостаз при проведении кардиохирургических операций.

Две трети общего содержания воды в организме находится в клетке, в то время как оставшаяся одна треть представлена внеклеточной водой, циркулирующей между плазмой крови, интерстициальным пространством и лимфатическим сосудистым руслом (Witte C.L. et al., 1997). Динамическое равновесие обмена жидкости между водными секторами организма определяется целым рядом факторов, описанных уравнением Старлинга (Starling E.H., 1896):

$$\Delta \text{ОИЖ} = K_{\phi}[(\Gamma D_k - \Gamma D_t) - \sigma(KOD_p - KOD_t)] - OЛЖ,$$

где  $\Delta \text{ОИЖ}$  – изменение объема интерстициальной жидкости.

$K_{\phi}$  – коэффициент капиллярной фильтрации (отражает капиллярную проницаемость и площадь поверхности фильтрации).

$\Gamma D_k$  – капиллярное гидростатическое давление.

$\Gamma D_t$  – тканевое гидростатическое давление.

$\sigma$  – коэффициент отражения растворенных веществ.

$KOD_p$  – коллоидно-осмотическое давление плазмы.

$KOD_t$  – коллоидно-осмотическое давление тканей.

$OЛЖ$  – количество фильтрующейся лимфатической жидкости (Witte C.L. et al., 1997).

Одним из основных неблагоприятных патофизиологических факторов влияющих на баланс жидкости во время ИК является синдром капиллярной утечки. Избыточное накопление жидкости в интерстициальном пространстве приводит к нарушению перфузии на уровне микроциркуляции и транспорт кислорода к тканям (Ziegler W.H. et al., 1970). Формирование отека тканей

способствует повреждению многих органов, включая сердце (Dongaonkar R.M. et al., 2010), легкие (Apostolakis E. Et al., 2010), головной мозг (Hirleman E., Larson D.F., 2008), что в итоге приводит к неблагоприятным исходам (Toraman F. et al., 2004).

Во время кардиохирургических операций с использованием ИК возможными механизмами, приводящими к формированию тканевого отека являются: 1) повышение ГД<sub>к</sub>, 2) уменьшение КОД<sub>п</sub>, 3) повышение КОД<sub>т</sub>, 4) повышение капиллярной проницаемости или площади поверхности фильтрации, 5) уменьшение лимфатического дренажа (Hirleman E. et al., 2008).

Повышение капиллярной проницаемости и уменьшение коллоидно-осмотического давления играют ключевую роль в увеличении внесосудистой воды в организме (Warren O.J., et al., 2009). Повышение капиллярной проницаемости представляет собой неспецифический воспалительный ответ на хирургическую травму, контакт крови с чужеродной поверхностью контура аппарата ИК, и ишемически-реперфузионное повреждение тканей (Farstad M. et al., 2004; Butle L. et al., 1993; Warren O.J. et al., 2009 Day J.R. et al., 2005). В его основе лежат повышение содержания цитокинов и факторов системы комплемента, индукция коагуляционного каскада, а также активация нейтрофилов и эндотелиальных клеток (McGuinness L. et al., 2008).

Также на формирование тканевого отека и на баланс жидкости в организме человека при проведении операции в условиях ИК оказывают влияние гемодилюция (Hindman B.J. et al., 1990; Perthel M. et al., 2007), гипотермия (Heltne J.K. et al., 2001; Farstad M. et al., 2004), изменения скорости перфузии (Haugen O. et al., 2007), а также нарушения сосудистого тонуса (Haugen O. et al., 2005; Wolfer R.S. et al., 1994).

В условиях ИК за счет гемодилюции происходит значительное снижение коллоидно-онкотического давления крови, нормализация которого происходит ко второму часу постперфузионного периода (Ломиворотов В.В. Шмырев В.А., 2007). Показано, что гемодилюция приводит к тканевому отеку миокарда, скелетной мускулатуры и желудочно-кишечного тракта (Hindman B.J. et al., 1990;

Simonardottir L. et al., 2006). При применении гипотермии возможно четырехкратное увеличение экстравазации жидкости (Heltne J.K. et al., 2001; Farstad M. et al., 2004).

Одной из потенциальных причин повышенного капиллярного гидростатического давления во время ИК является высокая объемная скорость перфузии (ОСП). Было обнаружено, что более высокие значения объемной скорости ОСП (110 мл/кг/мин по сравнению с 80 мл/кг/мин) увеличивают суммарный баланс и уровень экстравазации жидкости (Haugen O., 2007). Ряд работ указывает на улучшение микроциркуляции и уменьшение тканевого отека при использовании пульсирующего кровотока во время ИК (Fukae K. et al., 1996; Ji B. et al., 2006).

Важной составляющей в формирования тканевого отека является нарушение функционального состояния лимфатической системы (Vonder Weid P.J. et al., 2004; Aukl and K. et al., 1993). Лекарственные препараты, используемые во время оперативного вмешательства, гемодиллюция регулирующих гуморальных факторов, искусственная вентиляция легких, обездвиженность пациента способны нарушать физиологическое мышечное сокращение и, как результат, ток лимфы (Schmid-Schonbein G.W., 1990). Так, сокращение сердечной мышцы является одной из главных составляющих миокардиального лимфообращения. Поэтому кардиоплегическая остановка сердца может способствовать отеку миокарда через представленный механизм (Davis K.L. et al., 1995; Aukland K. et al., 1993).

Показателем, который позволяет судить о наличии и степени тканевого отека легких является индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ). В настоящее время он может быть измерен методом транспульмональной термодиллюции. Широкое применение эта методика в клинической практике получила с появлением современных гемодинамических мониторов PiCCO (Pulsion, Munich, Germany), позволяющих проводить рутинное измерение данного показателя. В эксперименте на животных чувствительность метода получилась равной 88%, а специфичность - 97%, коэффициент вариации для повторных измерений - 4-8% (Allison R.C et. al., 1985). Известно, что у взрослых пациентов ИВСВЛ достоверно отражает степень

отека легких и коррелирует с исходом заболевания (Michard F. et al., 2003; Cecchetti C. et al., 2008; Chung F.T. et al., 2008; Kuzkov V.V. et al., 2006). Нормальные значения ИВСВЛ от 3 до 7 мл/кг, повышение этого показателя выше 10 считается проявлением отека легочной ткани и подтверждается клинически (Michard F., 2007)

### **1.3 Инфузионная терапия в кардиохирургии**

#### **1.3.1 Применение кристаллоидных растворов в кардиохирургии**

Кристаллоиды представляют собой растворы неорганических ионов или органических молекул небольшого размера, растворенных в воде. Для того чтобы приблизить состав кристаллоидного раствора ионному содержанию плазмы в раствор добавляют соли калия, кальция, магния, лактат, малат и другие донаторы буферной емкости. Данный тип растворов, адаптированный по своему ионному составу плазме крови, относится к сбалансированным растворам. В ряде руководств по терапии острой кровопотери они названы основными объемозамещающими растворами (Shafi S., Kauder D.R. 2004).

В то же время кристаллоиды имеют ряд весьма существенных недостатков. В первую очередь, это низкий и кратковременный волемический эффект. Изотонические солевые растворы свободно распределяются между сосудистым руслом и интерстицием. Считается, что через 1-1,5 ч 70-80% введенного объема перераспределится в интерстиций и лишь четверть останется в русле (Haljamae H. 1999). В связи с этим, для достижения одинакового с коллоидами внутрисосудистого объем-замещающего эффекта требуется в 4 раза больше кристаллоидных растворов (Marx G. et al., 2004). Следствием применения столь большого объема кристаллоидных растворов является перегрузка интерстициальной ткани. Частично избыточная жидкость из интерстициального пространства возвращается в сосудистое русло через лимфатическую систему, однако способности лимфатического дренажа не безграничны и избыток интерстициальной жидкости переходит в так называемые третье пространство

(рыхлая соединительная ткань, естественные полости и т.д.) с образованием отечного синдрома (Буланов А.Ю. 2006). Избыток интерстициальной жидкости приводит к увеличению диффузионного расстояния и компрессии капилляров, что нарушает кровоснабжение и оксигенацию тканей (Holmes J.H et al., 2002). Исследования на животных показали, что введение кристаллоидов связано со значительным увеличением тканевой жидкости (Baum T.D. et al., 1990; Moon P.F. et al., 1994), однако точно не определено является ли данное увеличение тканевой жидкости более выраженным по сравнению с отеком тканей возникающим при использовании коллоидов (Bressack M.A., et al., 1987; Rackow E.C., et al., 1989).

Большие объемы вводимого изотонического раствора хлорида натрия способствуют развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза который оказывают неблагоприятное действие на функцию почек и желудочно-кишечного тракта (Quilley C.D. et al., 1993; Wilcox C.S. et al., 1983; Wilkes N.S. et al., 2001). Сбалансированные растворы не приводят к гиперхлоремическому ацидозу и считаются более безопасными (McCluskey S.A et al., 2013; Shaw A.D et al., 2012).

### **1.3.2 Применение коллоидных растворов в кардиохирургии**

Коллоидные растворы, используемые в клинической практике для инфузионной терапии, подразделяются на полусинтетические (желатины, декстраны и гидроксигидролизированные крахмалы (ГЭК)) и природные, являющиеся производными плазмы крови (альбумин, свежезамороженная плазма, иммуноглобулины и т.д.).

Главным преимуществом коллоидных препаратов является более эффективное (доза, скорость, длительность) обеспечение внутрисосудистого объема жидкости по сравнению с кристаллоидными (Lobo D.N et al., 2010; Feldheiser A. et al., 2012; Yates D.R. et al., 2013).

Альбумин (молекулярный вес около 69000 дальтон) обеспечивает 75-80% общего коллоидно-онкотического давления плазмы крови. Являясь природным коллоидом, он способен вызывать тяжелые аллергические реакции и целый ряд иммунологических осложнений. Кроме того, инфузия альбумина пациентам с

повышенной проницаемостью капилляров может сопровождаться осложнениями вследствие его проникновения в интерстиций, приводя к отеку тканей и органов, нарушению оксигенации и развитию полиорганной недостаточности (Royston D. et al., 1985), что особенно актуально у пациентов, оперируемых в условиях искусственного кровообращения. У кардиохирургических пациентов применение 5% альбумина сопровождается более низким балансом жидкости после операции, более высоким уровнем альбумина в плазме крови и более высоким уровнем коллоидно-онкотического давления. Тем не менее, при применении альбумина требует большей частоты гемотрансфузий (Riegger et al., 2002).

Помимо альбумина, в арсенале анестезиолога имеется достаточно большое количество синтетических коллоидных растворов. Для проведения инфузационной терапии при кардиохирургических операциях могут использоваться препараты модифицированного желатина и целый спектр различающихся по своим свойствам гидроксиэтилированных крахмалов (ГЭК).

Желатины являются полидисперсными полипептидами, средний молекулярный вес которых составляет от 30000 до 50000 Да. Препараты желатина являются относительно безопасными в отношении органной функции и коагуляционных нарушений (Brosch Ch. et al., 2008), хотя есть единичные данные об их отрицательном действии на функцию почек (Mahmood A. et al., 2007). Ряд авторов указывает на безопасность их применения у пациентов с нарушением почечной функции (Adams, H. A. et al., 2005).

Препараты ГЭК подразделяются на три класса в зависимости от молекулярного веса: высокомолекулярные (450–470 кДа), среднемолекулярные (200 кДа), и низкомолекулярные (70–130 кДа).

Известно негативное влияние ГЭК на систему гемостаза. Растворы ГЭК вызывают уменьшение содержания фактора фон Виллебранда и фактора VIII, нарушают адгезию тромбоцитов (Navickis R.J. et al., 2012). Препараты ГЭК повышают уровень послеоперационной кровопотери, частоту повторных операций с целью остановки кровотечения, и частоту использования препаратов

донорской крови у пациентов после кардиохирургических операций в условиях ИК. (Navickis R.J. et al., 2012).

В 2012 году были опубликованы результаты трех многоцентровых рандомизированных клинических исследований, указывающих на нефротоксичные свойства ГЭК: 1) эффективность объем-заместительной терапии и терапии с использованием инсулина у пациентов с тяжелым сепсисом (Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis (VISEP)); 2) Скандинавское исследование по применению ГЭК у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком (The Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock (6S) trial); 3) исследование, изучающее безопасность ГЭК по сравнению с кристаллоидными растворами у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (Crystallloid versus Hydroxyethyl Starch Trial (CHEST) (Perner A et al., 2012; Myburgh J.A et al., 2012; Brunkhorst F.M et al 2008).

Однако, данные исследования имеют большое количество нарушений в дизайне и методологии их проведения. В частности, рандомизация и включение большинства пациентов в исследования осуществлялась только после истечения длительного промежутка времени от момента поступления в отделение реанимации. Кроме того, до рандомизации пациенты уже получили большое количество ГЭК, иногда с превышением суточной дозы препарата (Фоминский Е.В с соавт. 2014).

Тем не менее, в недавно опубликованном исследовании CRYSTAL на большой популяции пациентов с гиповолемическим шоком, не было выявлено негативного влияния коллоидных растворов на функцию почек (Annane D et al., 2013).

В мета-анализе Gillies M.F. и соавт., при сравнении 6% растворов ГЭК с другими инфузионными средами у 1567 хирургических пациентов также не было выявлено различий в уровнях летальности, частоте почечного повреждения и потребности в использовании заместительной почечной терапии (ЗПТ) (Gillies M.A et al., 2014).

### **1.3.3 Сравнительная оценка коллоидов и кристаллоидов**

На протяжении последнего десятилетия ведутся активные научные споры о преимуществах и недостатках основных видов инфузионных сред – коллоидных и кристаллоидных растворов. К настоящему времени проведено большое количество исследований, в которых проводилось сравнение терапии этими инфузионными средами.

В одном из исследований, применение ГЭК у кардиохирургических больных сопровождалось меньшей потребностью в инотропной поддержке и более низкой частотой развития пневмонии и медиастенита по сравнению с кристаллоидными растворами (Magder S. et al., 2010). С другой стороны, риск возникновения почечной дисфункции и клинически значимых коагулопатий всегда выше при применении коллоидных растворов (Y. John Guand Piet. W. Boonstra 2005).

Ряд других исследований не показали достоверных различий в клиническом течении послеоперационного периода при применении коллоидных и кристаллоидных растворов, хотя потребность в инфузии кристаллоидов была достоверно выше (Verheij J., 2006; Ломиворотов В.В с соавт., 2008).

### **1.4 Методы оценки волемического статуса**

Оценка волемического статуса пациента при проведении инфузионной терапии является краеугольным камнем современной анестезиологии и реаниматологии. На сегодняшний день используются два вида показателей которые помогают оценить преднагрузку и волемический статус пациента: статические (центральное венозное давление (ЦВД), давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛК), внутригрудной объем крови (ВГОК), глобальный конечный диастолический объем (ГКДО) и динамические (вариабельность ударного объема (ВУО), вариабельность пульсовой волны (ВПВ)) (Habicher M. et al., 2010).

Оценка волемического статуса стандартными методами у кардиохирургических пациентов имеет ряд ограничений. Центральное венозное давление и давление заклинивания легочной артерии подвержены влиянию

большого количества внешних факторов и не полностью отражают истинное состояние преднагрузки (Boulain T. et al., 2002). Внедрение в клиническую практику метода транспульмональной термодиллюции дает возможность осуществлять комплексный мониторинг центральной гемодинамики. Данный метод позволяет оценивать ряд показателей (ВГОК – внутригрудной объем крови и ГКДО - глобальный конечный диастолический объем), которые по данным современной литературы наиболее точно отражают волемический статус и чувствительность сердечно-сосудистой системы к объемной нагрузке (Boulain T. et al., 2002; DeWaal E. C. et al., 2009).

Измерение ВГОК и ГКДО стало широкодоступно с появлением гемодинамического монитора PICCO (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany). Hofer et al. показали, что показатели ГКДО, измеряемые методом транспульмональной термодиллюции, тесно коррелируют с данными полученными при чрезпищеводной эхокардиографии (Hofer C.K et al., 2005). В другом подобном исследовании было подтверждено, что ВГОК более точно показывает зависимость СВ от преднагрузки по сравнению с ЦВД и ДЗЛК у пациентов с гиповолемией (Brock H. et al., 2002). Данные результаты были подтверждены в клинических исследованиях проведенных у кардиохирургических пациентов (Wiesenack C. et al., 2001).

Инфузионная терапия в кардиохирургии, основанная на анализе ВГОК, способствовала снижению сроков пребывания в ОРИТ и длительности госпитализации (Reuter D.A. et al., 2002).

### **1.5 Целенаправленная инфузионная терапия**

Термин «целенаправленная терапия» впервые был использован автором Rivers в его клиническом исследовании «Early Goal-Directed Therapy in the Treatment for Severe Sepsis and Septic Shock», которое было опубликовано в New England Journal of Medicine (Rivers E. et al., 2001). Основная задача целенаправленной терапии заключается в обеспечении баланса между доставкой

и потребностью тканей в кислороде за счет оптимизации функции сердечной сосудистой системы (преднагрузка, постнагрузка, сократимость) и легких.

У пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком подобный подход рассматривался как часть общих мер по восстановлению и поддержанию адекватной клеточной перфузии и предупреждению органной дисфункции (Rivers E. et al., 2001). В данной работе пациентам в группе со стандартной терапией оптимизация гемодинамики осуществлялась с помощью поддержания ЦВД на уровне 8-12 мм Hg, среднего АД  $> 65$  mm Hg, диуреза не менее 0,5 мл/кг/час. Пациенты в группе ранней целенаправленной терапии получали сходную терапию, но в качестве дополнительного мониторинга использовалась сатурация кислорода в смешанной венозной крови ( $\text{ScvO}_2$ ), которую старались поддерживать на уровне более 70%. В ходе исследования пациенты в этой группе получили больший объем инфузии (включая гемотрансфузии) и большую инотропную поддержку. Результаты исследования показали, что применение ранней целенаправленной терапии способствовало достоверному снижению летальности (Rivers E. et al., 2001).

Положительный эффект целенаправленной терапии показал свою эффективность и безопасность у пациентов с высоким риском послеоперационных осложнений в общей хирургии (Rupert Pearse et al., 2005, Boyd O. et al., 1993, Shoemaker W.C. et al., 1988, Wilson J et al., 1999).

Однако, в последние годы целенаправленная терапия в ее классическом варианте, предложенном Rivers, подверглась серьезной критике. За 2014-2015 годы опубликовано несколько клинических исследования показавших ее неэффективность (The ARISE Investigators, 2014; Paul R et al., 2015; The ProCESS Investigators, 2014).

Тем не менее, результаты последнего мета-анализа показали, что внедрение протокола целенаправленной терапии с использованием адекватной инфузационной терапии, инотропных препаратов и гемотрансфузии способствует снижению частоты серьезных осложнений, особенно у кардиохирургических пациентов высокого риска (Osawa E.A et al., 2015).

Таким образом, несмотря на большое количество исследований по инфузионной терапии у кардиохирургических пациентов, до настоящего времени остается открытым вопрос о выборе оптимального раствора для оптимизации гемодинамики. Кроме того, данные, касающиеся безопасности кристаллоидных и коллоидных растворов в отношении внутренних органов, немногочисленны и противоречивы. Указанные выше нерешенные аспекты инфузионной терапии при операциях в условиях ИК и послужили основанием для выполнения данной работы.

## ГЛАВА II

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Общая клиническая характеристика больных

Набор пациентов в проспективное, рандомизированное, простое слепое, клиническое исследование осуществлялся в период с января 2013г. по июнь 2014г. в ФГБУ “Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина” Минздрава России. Было получено одобрение локального этического комитета на проведение исследования. Форма информированного согласия подписана всеми участниками исследования. Критерии включения: пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС), которым была показана реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения.

Критериями исключения являлись: экстренное хирургическое вмешательство, возраст пациента старше 75 лет, фракция выброса левого желудочка менее 40%, перенесенный инфаркт миокарда давностью менее 6 месяцев, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин, индекс массы тела пациента менее 20 или более  $35 \text{ кг}/\text{м}^2$ , отказ пациента от участия в исследовании. В исследовании принял участие 91 пациент с ИБС. Всем пациентам была проведена операция аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

Краткая клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 1. Группы достоверно не различались по основным демографическим показателям.

Таблица 1. Периоперационная характеристика пациентов

Показатели	группа Ster	ГруппаGel	группа Tetr	значение Р
	(n = 31)	(n = 29)	(n = 31)	
Возраст (годы) (среднее $\pm$ $\sigma$ )	62 $\pm$ 6	62 $\pm$ 6	61 $\pm$ 7	0,74
Женский пол, n (%)	8 (25)	3 (10)	8 (25)	0,23
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ) (среднее $\pm$ $\sigma$ )	29 $\pm$ 3,5	29 $\pm$ 3,4	29 $\pm$ 2,7	0,99
Фракция выброса ЛЖ (%) (среднее $\pm$ $\sigma$ )	61 $\pm$ 8,4	63 $\pm$ 8	61 $\pm$ 6	0,50
ПИКС, n(%)	18 (58)	19 (65)	18(58)	0,79
XCH (NYHA) (среднее $\pm$ $\sigma$ )	2,8 $\pm$ 0,4	2,7 $\pm$ 0,6	3,4 $\pm$ 2,2	0,60
БЦА, n (%)	13 (41)	16 (55)	19 (61)	0.29
ОНМК в анамнезе, n(%)	1(3)	5 (17)	1 (3)	0,65
Сахарный диабет, n(%)	9 (29)	8(38)	11 (35)	0,77
Стенокардия напряжения, n				
I ФК n(%)	10 (32)	3 (10)	7 (22)	0,31
II ФК n(%)	5 (16)	9 (31)	6 (19)	
III ФК n(%)	15 (48)	14 (48)	14 (45)	
IV ФК n(%)	1(3)	0	1 (3)	
EuroSCORE, баллы (среднее $\pm$ $\sigma$ )	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2	0,65

Примечание: ЛЖ, левый желудочек; ПИКС, постинфарктный кардиосклероз; XCH, хроническая сердечная недостаточность; БЦА, брахиоцефальные артерии; ОНМК, острое нарушение мозгового кровообращения; ИК, искусственное кровообращение; ФК, функциональный класс; Euro SCORE, Европейская шкала оценки риска кардиохирургической операции; Ster-стереофундин; Gel- гелофузин; Tetr-тетраспан. Для межгрупповых сравнений применялся ANOVA one way analysis of variance. Для расчета неколичественных признаков применялся  $\chi^2$ -тест.

## 2.2 Дизайн исследования

В день оперативного вмешательства пациенты были рандомизированы при помощи метода запечатанных конвертов на три группы: группа Ster – инфузионная терапия с использованием сбалансированного солевого раствора (Стерофундин изотонический, B.Braun, Германия); группа Gel – инфузионная терапия с использованием 4% раствора сукцинилированного желатина (Гелофузин, B. Braun, Германия); группа Tetr – инфузионная терапия с использованием 6% раствора гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК) 130/0,42 в сбалансированном солевом растворе (Тетраспан, B. Braun, Германия). Инфузионная терапия для обеспечения физиологической потребности в жидкости, возмещения потерь воды и электролитов, связанных с предшествующим ограничением приема жидкости и пищи, перспирацией, испарением, а также диурезом, во всех группах проводилась с использованием сбалансированного солевого раствора (Стерофундин изотонический). Для этих целей раствор вводился во время оперативного вмешательства со скоростью 3–4 мл/кг/ч, в послеоперационном периоде до окончания первых суток со скоростью 2 мл/кг/ч. Для технологического обеспечения ИК, а также устранения дефицита внутрисосудистого объема жидкости в каждой группе использовался соответствующий исследуемый раствор (Ster - Стерофундин изотонический; Gel – 4% Гелофузин; в группе Tetr – Тетраспан).

Определение волемического статуса проводилось путем измерения индекса глобального конечного диастолического объема (ИГКДО) при помощи метода транспульмональной термодилатации. Определение ИГКДО производилось как среднее значение, полученное при троекратном болясном введении охлажденного раствора 0,9% NaCl. Раствор термоиндикатора вводился в правое предсердие через проксимальный порт центрального венозного катетера, находящегося во внутренней яремной вене.

Значения 680–850 мл/м<sup>2</sup> являлись целевыми для ИГКДО. При ИГКДО ниже 680 мл/м<sup>2</sup> проводилась инфузия одним из трех растворов в зависимости от групповой принадлежности в объеме 500 мл в течение 30 мин.

При ИГКДО выше 850 мл/м<sup>2</sup> использовался фуросемид, либо проводилась инфузия нитроглицерина в зависимости от клинических особенностей.

При снижении сердечного индекса (СИ) менее 2,2 л/мин/м<sup>2</sup> применялся добутамин в стартовой дозе 3,0 мкг/кг/мин.

При значениях индекса системного сосудистого сопротивления (ИССС) < 600 дин·с·см<sup>-5</sup>/м<sup>2</sup> применялся норадреналин.

Резервуар ИК заполнялся 1500 мл одного из трех представленных растворов. Измерение ИВСВЛ, ИГКДО, а также показателей гемодинамики (частоты сердечных сокращений (ЧСС), среднего артериального давления (САД), центрального венозного давления (ЦВД), среднего давления легочной артерии (сДЛА), давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛК), индекса ударного объема (ИУО), СИ, ИССС), производилось на следующих этапах (Т): Т1 – исходно (после индукции анестезии); Т2 – 5 мин до начала ИК; Т3 – 5 мин после ИК; Т4 – конец операции; Т5 – 2 ч после ИК; Т6 – 4 ч после ИК; Т7 – 6 ч после ИК; Т8 – 12 ч после ИК; Т9 – по истечении 1-ых суток после операции. Для измерения СИ, ИВСВЛ, ИГКДО, ИУО применялась система PiCCO Plus (Pulsion Medical Systems AG, Германия). ДЛА и ДЗЛК определяли, используя катетер Сван-Ганса. Для волюметрического и статического гемодинамического мониторинга катетеризировалась левая бедренная артерия 5F термодиллюционным катетером (PV2015L20N PULSOCATH; Pulsion Medical Systems AG, Мюнхен, Германия).

Для оценки степени повреждения миокарда производилось определение тропонина I (Тн I), забор проводился на этапах Т1, Т3, Т7, Т9, а также на вторые сутки после операции.

Гидробаланс к окончанию операции рассчитывался как разница между объемом введенных инфузионных сред и диурезом, с учетом баланса ИК и ультрафильтрации, к окончанию 1-го послеоперационного дня – как разница между объемом введенных инфузионных сред и диурезом, а также кровопотерей.

Для оценки кислотно-основного состояния, водно-электролитного обмена, определения  $SvO_2$  и лактата использовался газоанализатор Rapidlab 865 (Bayer Corporation, Великобритания).

Количественное определение нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (uNGAL) в моче использовалось для выявления повреждения почечных канальцев при помощи метода хемилюминесцентного иммуноанализа (ARCHITECT, Abbott Laboratories, Ирландия). Уровень NGAL определялся на следующих этапах исследования (T) : T1 – исходно (после индукции анестезии); T5- 2 ч после ИК, T6- 4 ч после ИК, T9-1 сутки после операции.

### **2.3 Анестезиологическое обеспечение операций АКШ в условиях искусственного кровообращения**

Вечером накануне операции пациенты получали премедикацию наркотическими анальгетиками (промедол 0,2-0,3 мг/кг) и бензодиазепинами (реланиум, сибазон 0,1-0,2 мг/кг). Утром в день операции вводили промедол 0,2–0,3 мг/кг, реланиум 0,1-0,15 мг/кг и тавегил 0,1-0,15 мг/кг.

Все пациенты, ранее принимавшие бета-блокаторы, продолжали их прием до оперативного вмешательства.

В операционной на коже грудной клетки пациента фиксировали электроды кардиомонитора для осуществления мониторинга ЭКГ в 2-х отведениях (II стандартное и V5 грудное) с постоянным анализом сегмента ST, частоты сердечных сокращений (ЧСС), Мониторинг жизненно важных показателей производили с использованием кардиомониторов Intellivue MP60/MP70 или Philips V24 (Нидерланды).

Перед индукцией проводилась преоксигенация 100% кислородом с помощью маски наркозно-дыхательного аппарата.

Индукцию анестезии обеспечивали введением фентанила (3,0–5,0 мкг/кг) и пропофолом. Миорелаксация достигалась путем введения пипекуриона бромида 0,1 мг/кг. До и после ИК поддержание анестезии осуществлялось ингаляцией севофлюрана 1–2 об% и в/в введением фентанила. Во время ИК проводилась в/в инфузия пропофола 2–4 мг/кг/ч и фентанила.

После индукции анестезии и интубации трахеи производилась установка в правую яремную вену трехпросветного центрального венозного катетера (7F Certofix; BBraun, Германия) и интродюсера (Intradyn 8F; B Braun, Германия), через который в легочную артерию проводили флотационный катетер Сван–Ганца ( 7F Corodyn TD; B Braun, Германия). В левую или правую бедренную артерию проводилась установка артериального катетера от системы PiCCO Plus.

Искусственную вентиляцию легких в интраоперационном периоде проводили в режиме управления по объему, используя следующие параметры: дыхательный объем 8 мл/кг идеальной массы тела, частота дыхания 12-14 для поддержания нормокапнии и с уровнем положительного давления в конце выдоха необходимым для достижения  $\text{SpO}_2 > 95\%$  (Evita – 4, Fabius Tiro, Evita XL; Dräger, Германия).

Проведение нормотермического ИК осуществлялось в непульсирующем режиме с объемной скоростью перфузии 2,4–2,5 л/мин/м<sup>2</sup> и уровнем среднего АД 50–70 мм рт. ст. Использовались одноразовые системы с оксигенаторами капиллярного типа. С целью достижения гипокоагуляции введение гепарина осуществлялось за 2 минуты до начала канюляции сосудов внутривенно в дозе 3 мг/кг с поддержанием уровня активированного времени свертывания  $> 480$  сек. У всех пациентов в качестве антифибринолитического препарата применяли аминокапроновую кислоту в дозе 20 г. После окончания ИК нейтрализацию действия гепарина проводили путем введением протамина сульфата в отношении 1:1. Для защиты миокарда использовали антеградную кристаллоидную фармакохолодовую (4–6°C) кардиоплегию в дозе 10 мл/кг. После окончания

оперативного вмешательства пациенты были транспортированы в ОРИТ. Экстубацию проводили на фоне ясного сознания, стабильной гемодинамики, адекватной вентиляции и нормализации температуры тела. Далее проводилась плановая терапия. Перевод пациентов из ОРИТ в профильное отделение производился при наличии стабильной гемодинамики, отсутствии вазоактивной и инотропной поддержки, достаточном уровне диуреза (более 0,5 мл/кг/ч) и минимальных потерях по дренажам. Глюкокортикоидные гормоны в данной работе не применялись.

## 2.4 Статистические методы анализа

Гипотеза исследования состоит в том, что целенаправленная инфузионная терапия с применением сбалансированного кристаллоидного раствора не будет приводить к увеличению внесосудистой воды легких, при этом позволит поддерживать целевые показатели ИГКДО.

Первичной конечной точкой исследования является индекс внесосудистой воды в легких (ИВСВЛ) в течении 24 часов после ИК. Для этого была рассчитана площадь под кривой (AUC) при помощи линейно трапецеидального метода. Расчет размера выборки основывался на предположении о том, что три препарата (Стерофундин, Гелофузин и Тетраспан) обладают клинической эквивалентностью в отношении влияния на ИВСВЛ (Beal, S. L. 1989). Для этого была рассчитана площадь под кривой (AUC) при помощи линейно трапецеидального метода (Таблица 2).

По данным пилотного исследования (Ломиворотов и др., 2013), стандартное отклонение площади под кривой (AUCs) для ИВСВЛ составило 14 мл/кг/ч. Если предположить, что различия между тремя средними площади под кривой ИВСВЛ равны нулю, а край эквивалентности (margin) равен 15 мл/кг/ч, то 13 пациентов в каждой группе будет достаточно для построения доверительных интервалов, которые будут выявлять различия между AUC с вероятностью 99% и вероятностью ошибки 1-го порядка не превышающей 5% (после корректировки по методу Бонферрони). Для изучения безопасности применяемых препаратов

количество пациентов в каждой группе было увеличено до 30. Общий объем выборки составил 90 пациентов.

Вторичными конечными точками являются: показатели гемодинамики, биохимические маркеры (Troponin I, uNGAL), показатели клинического течения операционного и раннего послеоперационного периодов.

Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова-Смирнова. Сравнительный анализ количественных признаков при их правильном распределении проводился при помощи ANOVA. При неправильном распределении использовался Kruskal-Wallis test. Последующие межгрупповые сравнения проводились с помощью критерия Tukey-Kramer. Для сравнения качественных признаков использовали Chi-square тест или Fisher's exact тест. Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0.05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (р) не превышала ошибку первого рода. Для статистического анализа использовали программу MedCalc Statistical Software v12.1.4 (MedCalc Software, Mariakerke, Бельгия).

Таблица 2. Площадь под кривой для индекса внесосудистой воды легкий в течении 24 часов с момента операции, мл/кг/ч.

	группа Ster	группа Gel	группа Tetr
Средне $\pm \sigma$	63.6 (11.4)	61.7 (10.3)	65.2 (11.3)
Медиана (Q25-Q75)	62.8 (54.4-68.4)	60.3 (54.0-63.9)	63.0 (54.0-68.5)

Примечание: Ster- группа с применением стерофундина; Gel- группа с применением гелофузина; Tetr-группа с применением тетраспана

## Глава III

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Влияние целенаправленной инфузационной терапии различными растворами на гемодинамику

Среди измеряемых показателей гемодинамики (ЧСС, САД, ЦВД, сДЛА, ДЗЛК, ИУО, СИ, ИССС, ИЛСС, ИГКДО) не выявлено достоверных различий на этапах исследования (Рисунок 1, таблица 3).

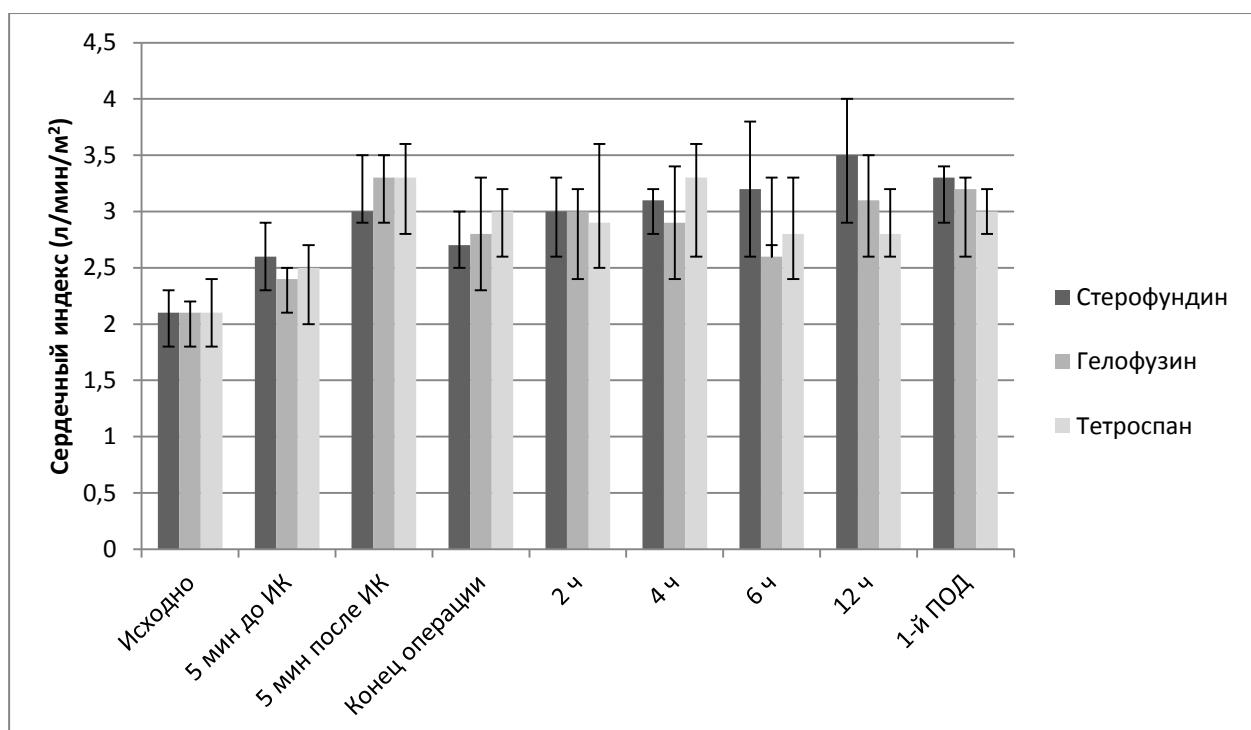


Рисунок 1. Динамика сердечного индекса на этапах исследования (л/мин/м<sup>2</sup>)

Примечание: ИК, искусственное кровообращение; ПОД, послеоперационный день; ч- час.

$P=0,33$ . Для межгрупповых сравнений применялся ANOVA repeated measures analysis of variance. Данные представлены как среднее  $\pm \sigma$ .

Таблица 3. Показатели гемодинамики

показатели	исходно	5 мин до ИК	5 мин после ИК	конец операции	после ИК				1-й ПОД	P
					2 ч	4 ч	6 ч	12 ч		
ЧСС/мин										0,33
группа Ster	59 ± 8	58 ± 10	78 ± 11	80 ± 11	80 ± 10	81 ± 11	84 ± 10	86 ± 11	86 ± 10	
группа Gel	57 ± 13	61 ± 13	80 ± 12	77 ± 12	78 ± 12	75 ± 9	76 ± 10	80 ± 11	82 ± 11	
группа Tetr	55 ± 10	61 ± 12	78 ± 11	77 ± 10	80 ± 12	80 ± 12	79 ± 12	81 ± 11	81 ± 11	
САД (мм рт.ст.)										0,41
группа Ster	83 ± 13	79 ± 10	70 ± 9	70 ± 8	73 ± 8	74 ± 8	76 ± 8	79 ± 7	80 ± 8	
группа Gel	82 ± 15	77 ± 10	73 ± 9	74 ± 10	72 ± 11	76 ± 9	79 ± 8	85 ± 11	83 ± 9	
группа Tetr	78 ± 13	79 ± 13	70 ± 8	68 ± 8	76 ± 10	76 ± 10	78 ± 10	80 ± 10	80 ± 8	
ИССС (дин · с · см <sup>-5</sup> / м <sup>2</sup> )										0,09
группа Ster	3017 ± 850	2408 ± 672	1661 ± 414	1846 ± 384	1756 ± 388	1773 ± 353	1804 ± 332	1757 ± 326	1751 ± 11	
группа Gel	2937 ± 702	2243 ± 831	1579 ± 412	1841 ± 345	1866 ± 530	1809 ± 345	1843 ± 258	2040 ± 432	1947 ± 362	
группа Tetr	2937 ± 702	2243 ± 831	1579 ± 412	1841 ± 350	1803 ± 574	1716 ± 528	1870 ± 384	1930 ± 442	1874 ± 442	
ДЗЛК (мм рт.ст.)										
группа Ster	12 ± 3	11 ± 3	12 ± 3	12 ± 3	12 ± 2	12 ± 3	11 ± 3	12 ± 4	12 ± 4	0,40
группа Gel	12 ± 3	12 ± 2	13 ± 3	14 ± 3	13 ± 3	12 ± 3	13 ± 4	13 ± 3	13 ± 3	
группа Tetr	11 ± 3	13 ± 4	14 ± 3	13 ± 3	13 ± 2	12 ± 2	12 ± 3	12 ± 3	12 ± 3	

Таблица 3. Показатели гемодинамики (продолжение)

показатели	исходно	5 мин до ИК	5 мин после ИК	конец операции	после ИК				1-й ПОД	P
					2 ч	4 ч	6 ч	12 ч		
сДЛА (мм рт.ст.)										0,94
группа Ster	19± 5	18± 4	18± 3	19± 4	21± 4	21± 4	21± 4	23± 4	23± 4	
группа Gel	18± 5	16± 4	20± 5	20± 4	20± 4	19± 4	20± 5	21± 6	20± 5	
группа Tetr	18± 5	18± 5	19± 4	19± 4	20± 3	19± 3	21± 4	20± 4	22± 4	
ИЛСС (дин·с·см <sup>5</sup> /м <sup>2</sup> )										0,64
группа Ster	222± 158	221± 99	155± 108	206± 99	233± 101	250± 99	230± 102	248± 126	275± 119	
группа Gel	221± 175	240± 110	222± 176	160± 127	214± 119	215± 138	198± 111	193± 110	209± 136	
группа Tetr	213± 138	188± 137	215± 171	150± 88	207± 63	176± 96	242± 130	229± 110	258± 125	
ЦВД (мм рт.ст.)										0,39
группа Ster	9± 3	9± 3	9± 3	11± 3	12± 3	12± 3	11± 4	11± 4	1 ± 4	
группа Gel	9± 3	8± 2	10± 2	12± 3	11± 3	11± 3	11± 3	12± 3	12± 6	
группа Tetr	9± 4	9± 4	11± 3	12± 3	11± 3	10± 3	11± 3	10± 4	11± 4	
ИГКДО (мл/м <sup>2</sup> )										0,31
группа Ster	735± 122	717± 93	726± 106	697± 107	691± 125	693± 118	709± 103	768± 123	767± 94	
группа Gel	770± 126	776± 133	827± 160	784± 741	779± 179	810± 178	838± 144	870± 156	876± 176	
группа Tetr	745± 112	748± 131	756± 114	737± 87	712± 93	726± 88	729± 95	767± 89	813± 137	

Примечание: ЧСС, частота сердечных сокращений; ИУО, индекс ударного объема; САД, среднее артериальное давление; ИССС, индекс системного сосудистого сопротивления; ДЗЛК, давление заклинивания легочного капилляров; сДЛА, среднее давление в легочной артерии; ИЛСС, индекс легочного сосудистого сопротивления; ЦВД, центральное венозное давление; ИГКДО, индекс глобального конечного диастолического объема; ИК, искусственное кровообращение; ПОД, послеоперационный день; Ster- стерофондин; Gel- гелофузин; Tetr-тетраспан. Для межгрупповых сравнений применялся ANOVA repeated measures analysis of variance. Данные представлены как среднее ± σ

### 3.2 Динамика внесосудистой воды легких

Анализ значений индекса внесосудистой воды легких на протяжении исследования не показал различий между группами (Рисунок 2).

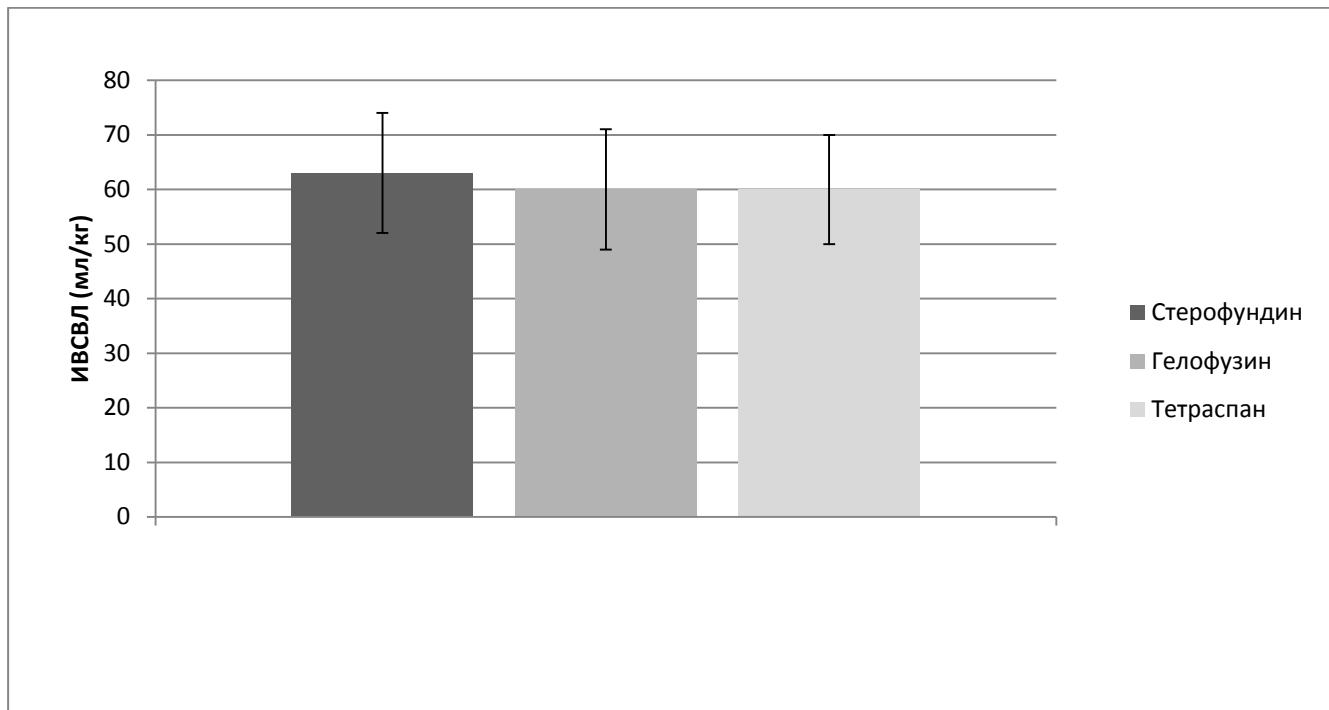


Рисунок 2. Площадь под кривой для индекса внесосудистой воды легких за 24 часа с момента операции (мл/кг)

Примечание: ИВСВЛ- индекс внесосудистой воды легких.  $P = 0,42$  (ANOVA one way analysis of variance). Данные представлены как среднее  $\pm \sigma$

На рисунке 3 представлены 3 доверительных интервала для первичной точки. Доверительные интервалы не выходят за предустановленный «край» эквивалентности, что подтверждает гипотезу эквивалентности.

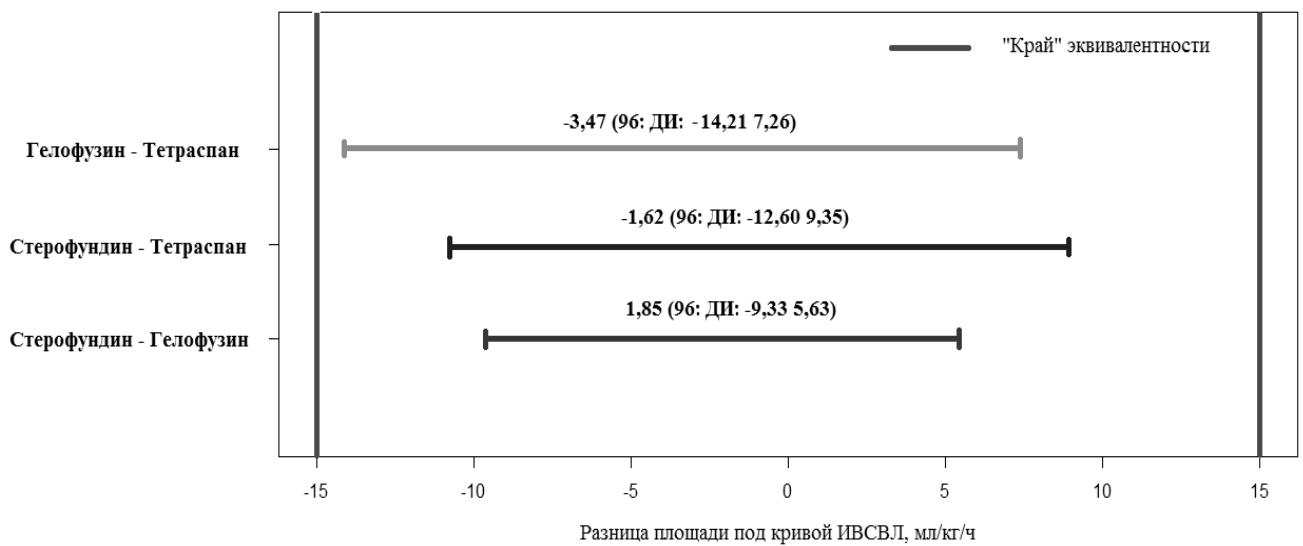


Рисунок 3. Доверительные интервалы для межгрупповых разниц индекса внесосудистой воды легких

Примечание: ИВСВЛ- индекс внесосудистой воды легких; ДИ- доверительный интервал.

### 3.3 Динамика маркера повреждения миокарда – Тропонина I

Не наблюдалось разницы между группами при оценке Тн I. Исходные значения (Т1) во всех группах были равны  $0 \pm 0$  мкг/л, концентрация Тн I увеличивалась к 6 часам после операции до  $2,1 \pm 0,7$  мкг/л, затем, ко 2-м суткам отмечалось постепенное снижение уровня Тн I до  $0,8 \pm 0,6$  мкг/л. Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4. Динамика Тропонина I (мкг/л)

Группа	Исходно	5 мин после ИК	6ч после ИК	1 сутки	2сутки
Группа Ster	0 ± 0	0,9 ± 0,5	2,0 ± 0,7	1,5 ± 0,6	0,9 ± 0,6
Группа Gel	0 ± 0	0,7 ± 0,5	1,7 ± 0,9	1,5 ± 1,0	0,9 ± 0,6
Группа Tetr	0 ± 0	0,7 ± 0,5	2,1 ± 0,7	1,5 ± 0,5	0,8 ± 0,6

Примечание: ИК, искусственное кровообращение; Ster- стерофондин; Gel- гелофузин; Tetr- тетраспан.  $P= 0,54$  (ANOVA repeated measures analysis of variance.). Данные представлены как среднее ± σ

### 3.4 Динамика маркера повреждения почек uNGAL

Исходные значения мочевого NGAL и показатели на этапе 2 часов после ИК не отличались между группами. На этапе 4 часов после ИК в группах Gel и Tetr были зафиксированы более высокие показатели данного маркера(Gel-8,0 (4,3-10,6), Tetr- 7,4 (3,7-10,4)) по сравнению с группой, в которой применялся сбалансированный кристаллоидный раствор (3,7 (1,9-4,3)) ( $p=0,01$ ), однако NGAL не превышал диагностически значимый уровень. На первые сутки после операции значения NGAL вновь стали сопоставимы между группами (Рисунок 4).

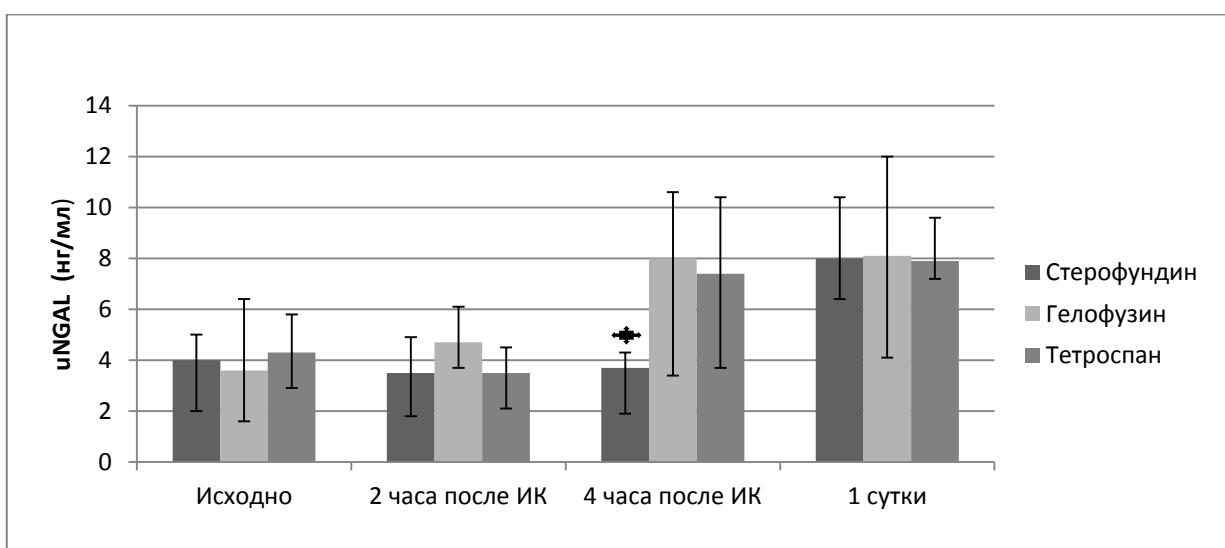


Рисунок 4. Динамика uNGAL (нг/мл)

Примечание: uNGAL- нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин; ИК- искусственное кровообращение; \*-  $p= 0,01$  ( Тест Крускала-Уоллиса). Данные представлены как медиана (25-75 процентили);

Не выявлено межгрупповых различий по пиковому уровню креатинина в течении 3 суток после ИК ( Рисунок 5).

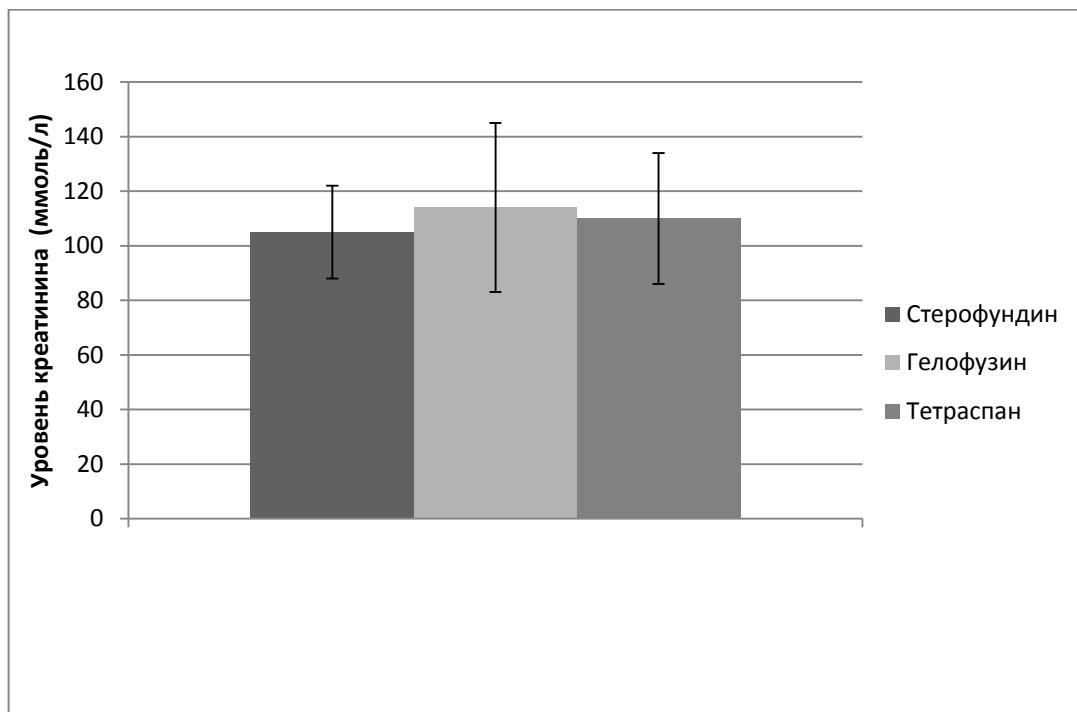


Рисунок 5. Пиковый уровень креатинина зафиксированный в течении 3 суток после искусственного кровообращения

Примечание:  $p=0,365$  (ANOVA one way analysis of variance). Данные представлены как среднее  $\pm \sigma$

### 3.5 Баланса жидкости при инфузционной терапии различными растворами

Пациентам в группе Ster потребовался больший объем инфузии для поддержания целевых показателей гемодинамики. Также в группе с применением сбалансированного кристаллоидного раствора были выше показатели диуреза. Баланс жидкости за время ИК, за время операции, а также суммарный баланс жидкости были выше в группе Ster. Объем ультрафильтрации, проводившейся во время ИК, сопоставим между группами, однако потребность в ее проведении была существенно ниже в группе с использованием сбалансированного кристаллоидного раствора. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5. Баланс за время операции и пребывания пациентов в ОРИТ  
Данные представлены как медиана (25-75 процентили)

Параметры	Ster	Gel	Tetr	P
	(n = 31)	(n = 29)	(n = 31)	
Баланс за время операции				
Объем инфузии (мл)	1400 (1400-1900) <sup>*</sup>	1400 (1000-1650)	1400 (1000-1600)	0.005
Баланс за время ИК (мл)	1150 (880-1430) <sup>*</sup>	500 (30-1432)	550 (0-1250)	0.029
Диурез во время ИК (мл)	1200 (900-1500) <sup>*</sup>	600 (400-663)	700 (400-1075)	0.001
Объем фильтрации (мл)	2200 (1850-2850)	2000 (1850-2350)	2000 (1475-2775)	0.879
Количество пациентов, которым потребовалась фильтрация, n (%)	5 (16) <sup>*</sup>	17 (59)	19 (61)	0.001
Диурез без ИК (мл)	750 (600-925)	900 (700-1175)	700 (475-1100)	0.327
Общий диурез (мл)	2000 (1600-2200) <sup>*</sup>	1400 (1175-1713)	1500 (1000-2000)	0.016
Баланс за время операции (мл)	2000 (1415-2200) <sup>*</sup>	1020 (650-1563)	1070 (550-1675)	0.001
Баланс в течение 1 суток в ОРИТ				
Общая инфузия (мл)	2690 (2243-4328) <sup>*</sup>	2150 (1610-2650)	2100 (1925-2623)	0.005
Диурез (мл)	2350 (2113-2900) <sup>*</sup>	1750 (1500-2275)	1950 (1763-2400)	0.005
Дренажные потери (мл)	350 (300-443)	350 (250-465)	360 (300-458)	0.377
Баланс за время нахождения в ОРИТ (мл)	-70 (-485-1568)	-80 (-420-140)	-270 (-680-123)	0.339
Суммарный баланс (операция + ОРИТ)				
Общий объем инфузии (мл)	4090 (3618-6083) <sup>*</sup>	3500 (2713-4123)	3600 (3000-4270)	0.001
Общий объем диуреза (мл)	4300 (3688-4975) <sup>*</sup>	3350 (2800-3975)	3550 (2863-4125)	0.002
Суммарный баланс (мл)	1920 (1333-3355) <sup>*</sup>	740 (443-1460)	1055 (130-1640)	0.001

Примечание: n - число пациентов; ИК - искусственное кровообращение; ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии. Для межгрупповых сравнений применялся тест Крускала-Уоллиса. <sup>\*</sup> - p < 0,05 по сравнению с Gel и Tetr;

### **3.6 Клиническое течение операционного и послеоперационного периодов**

Среди показателей интраоперационного периода достоверные различия выявлены во времени ИК, времени окклюзии аорты и количестве шунтов. Время ИК в группе Tetr ( $65 \pm 19$ ) мин было больше чем в группе Gel ( $52 \pm 12$ ) мин ( $p=0,007$ ). Время окклюзии аорты было достоверно меньше в группе Gel и составило 28 (24 – 35) мин по сравнению с S- 36 (28 – 45) мин. и T-37 (29 – 48) мин ( $p=0,004$ ). В группе Tetr пациентам было выполнено большее количество шунтов чем в группе Gel ( $3 \pm 0,6$  и  $2 \pm 0,5$  соответственно;  $p=0,01$ ). Длительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и длительность госпитализации были сопоставимы между группами

Частота AKI была сопоставима между группами: ster- 5 (16%), Gel- 7 (24%), Tetr- 6 (19%) ( $p=0.77$ ). Во всех группах среди пациентов, у которых было зафиксировано повреждение почек, преобладала I степень по AKI. Анализ летальности за время госпитализации не показал статистически значимых различий между группами. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6. Показатели интраоперационного и послеоперационного периода

Показатели	группа Ster (n = 31)	группа Gel (n = 29)	группа Tetr (n = 31)	значение Р
Количество шунтов(n) (среднее $\pm$ σ)	2,5 $\pm$ 0,5	2 $\pm$ 0,5	3 $\pm$ 0,6*	0,01
Эндартерэктомия, n(%)	4 (13)	1(3)	4 (13)	0,42
Время ИК (мин) (среднее $\pm$ σ)	60 $\pm$ 15,5	52 $\pm$ 12	65 $\pm$ 19 <sup>#</sup>	0,01
Время окклюзии аорты (мин) (медиана [25-75 процентиль])	36 [28-45]	28 [24-35] <sup>μ</sup>	37 [29-48]	0,01
Длительность ИВЛ (ч) (среднее $\pm$ σ)	5 $\pm$ 2	5,5 $\pm$ 2	6 $\pm$ 3	0,79
Потребность в инотропной поддержке, n (%)	6(19)	4 (13)	4 (12)	0,74
Длительность пребывания в ОРИТ (дней) (среднее $\pm$ σ)	1,3 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,8	1,6 $\pm$ 0,8	0,24
Длительность госпитализации (дней) (среднее $\pm$ σ)	16 $\pm$ 3,4	17 $\pm$ 2,7	18 $\pm$ 4	0,11
Потребность в проведении ЗПТ n(%)	0(0)	0(0)	0(0)	0,90
Наличие ОПП n(%)	5 (16)	7 (24)	6(19)	0,77
ОПП(AKI I) n(%)	5 (16)	7 (24)	6 (19)	0,40
ОПП (AKI II) n(%)	0(0)	0(0)	0(0)	
ОПП (AKI III) n(%)	0(0)	0(0)	1(3)	
Летальность n(%)	0(0%)	1(3,6%)	0(0%)	0,33

Примечание: ИК- искусственное кровообращение; ИВЛ- искусственная вентиляция легких; n- количество пациентов; ОПП- острое повреждение почек; AKI- acute kidney injury/острое повреждение почек (AKIN criteria); n- количество пациентов; Для межгрупповых сравнений применялись ANOVA one way analysis of variance и тест Крускала-Уоллиса. Для расчета неколичественных признаков применялся  $\chi^2$ -тест. \*- p= 0,04 по сравнению с Ster и Gel; <sup>#</sup>- p= 0,04 по сравнению с Ster и Gel; <sup>μ</sup>-p=0,02 по сравнению с Tetr

## Глава VI

### Обсуждение полученных результатов

Увеличение капиллярной проницаемости и уменьшение коллоидно-онкотического давления при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК играют ведущую роль в нарушении водного баланса и избыточному накоплению жидкости в тканях (Warren O J. et al., 2009; Day J R et al., 2005). Отек тканей в свою очередь является причиной повреждения большинства органов и систем, включая легкие, сердце, головной мозг, ведя к неблагоприятному исходу (Apostolakis E. et al., 2010; Dongaonkar R M. et al., 2010; Hirleman E. et al., 2008; Toraman F. et al., 2004).

Инфузионная терапия является неотъемлемой частью анестезиологического обеспечения кардиохирургических вмешательств и должна быть направлена на нормализацию водно-солевого гомеостаза. Тем не менее, на сегодняшний день выбор раствора для проведения инфузионной терапии не очевиден, не смотря на большое количество исследований, проведенных в данной области.

В представленной работе проведен анализ трех вариантов инфузионной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца, которым была выполнена реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения. Гипотеза исследования заключалась в том, что мы предположили, что использование сбалансированного кристаллоидного раствора не приведет к избыточному накоплению жидкости в интерстиции (прежде всего легких), и позволит поддерживать целевые параметры ИГКДО.

В нашей работе применялась целенаправленная инфузионная терапия, так как этот метод показал свою эффективность и безопасность у пациентов с высоким риском послеоперационных осложнений (Rupert Pearse et al., 2005 Wilson J et al., 1999). Основная задача целенаправленной терапии заключается в обеспечении баланса между доставкой и потребностью тканей в кислороде за счет оптимизации преднагрузки, постнагрузки и сократимости (Rivers E. et al., 2001; Паромов К.В и др., 2011; Смёткин А.А. и др., 2009). По результатам последнего мета-анализа показали, внедрение протокола целенаправленной терапии с

использованием адекватной инфузионной терапии, инотропных препаратов и гемотрансфузии способствует снижению частоты серьезных осложнений, особенно у кардиохирургических пациентов высокого риска (Osawa E.A et al., 2015).

Инфузионную терапию для обеспечения физиологической потребности в жидкости во всех группах проводилась сбалансированным солевым раствором, в то время как необходимость в устраниении дефицита объема внепротокосудистой жидкости обеспечивали одним из представленных растворов: сбалансированным солевым, 4% модифицированным желатином или 6% ГЭК 130/0,42. Использование указанных растворов обусловлено тем, что они имеют более высокий профиль безопасности в сравнении с другими растворами у пациентов хирургического профиля. Данные виды растворов повсеместно применяются в повседневной клинической практике.

Основным результатом работы явилось то, что независимо от вида использованного раствора содержание внепротокосудистой воды легких не отличалось между группами во всех точках исследования при проведении инфузионной терапии, основанной на достижении целевых показателей ИГКДО. Индекс внепротокосудистой воды легких является наиболее специфичным и чувствительным показателем волюметрического мониторинга, отражающим содержание жидкости в легочной ткани (Wittkowski U. et al., 2009; Michard F et al., 2007; Chung F T. et al., 2008). Известно, что имеется корреляционная связь между ИВСВЛ и тяжестью респираторной дисфункции, а также исходом лечения пациентов ОРИТ (Kuzkov V V. et al., 2006; Ломиворотов В.В. и др., 2012; Ломиворотов В.В. и др., 2013; Кузьков В.В и др., 2012). Суммарный баланс за всю операцию был значительно выше в группе с применением кристаллоидов. Тем не менее, не отмечалось какого-либо влияния на содержание внепротокосудистой воды легких, а также не наблюдалось нарушений со стороны дыхательной системы.

Отсутствие увеличения внепротокосудистой воды легких в группе с применением сбалансированного кристаллоидного раствора, несмотря на значительно больший

объем введенной жидкости в этой группе, возможно, обусловлен тем, что пациенты имели сохранный гликокаликс сосудов (Koning N.J. et al., 2013). Согласно современной концепции о перемещении жидкости между внутри- и внесосудистым сектором на ее переход из просвета сосуда в ткань, главным образом, влияют структуры гликокаликса, а не стенка сосуда, как это считалось со временем исследований Старлинга (Chappell D. et al., 2008 ). Так, показано, что у пациентов с сепсисом вследствие нарушения структуры гликокаликса резко увеличивается проницаемость капилляров не только для воды и растворенных в ней электролитов, но и для молекул с высоким молекулярным весом (Myburgh J. A. et al., 2012; Perner A. et al., 2012). Этим объясняют беспрепятственное перемещение молекул коллоидных растворов в интерстиций у данной категории пациентов. Однако, принимая во внимание относительно небольшое время искусственного кровообращения, мы можем предположить, что у изучаемой группы пациентов структура гликокаликса сосудов в ответ на ИК не изменялась (Koning N.J. et al., 2013). Возможно, данный механизм объясняет отсутствие увеличения внесосудистой воды легких у пациентов в группе со сбалансированным солевым раствором.

Анализ показателей гемодинамики и тканевой перфузии выявил, что инфузионная терапия на основе исследуемых растворов в равной степени обеспечивала во всех группах целевой конечный диастолический объем крови, о чем свидетельствует отсутствие различий в значениях ИГКДО. Это, в свою очередь, способствовало поддержанию сердечного выброса, необходимого для адекватной доставки кислорода тканям. Волюметрический мониторинга, который выполнялся в данной работе при помощи методики транспульмональной термоделюции, был выбран в связи с тем, что распространенные показатели мониторинга сердечно-сосудистой системы такие как ЦВД, ДЗЛК не позволяют в полной мере оценить степень наполнения камер сердца, а также не являются предикторами увеличения ударного объема сердца на внутривенное введение жидкости (Habicher M. et al., 2011; McCluskey S.A. et al., 2013; Shaw A.D. et al., 2012; . Koning N.J. 2014). Поэтому целевым показателем, на который была в

данном исследовании ориентирована инфузионная терапия был выбран ИГКДО. Глобальный конечный диастолический объем представляет собой объем всех четырех камер сердца, предсердий и желудочков. Его индекс рассчитывается на площадь поверхности тела, и позволяет обеспечить более индивидуальный подход к коррекции волемических параметров пациента. По данным многих современных исследователей, ИГКДО позволяет адекватно оценивать наполнение полостей сердца. В ряде исследований показано, что ИГКДО коррелирует с данными, получаемыми при чреспищеводной эхокардиографии. ИГКДО наиболее точно показывает зависимость сердечного выброса от преднагрузки (Habicher M. et al., 2011; Chappell D. et al., 2008; Hofer C.K. et al., 2005).

Согласно представленным данным, во время операции, а так же в течении первого послеоперационного дня, для поддержания целевых значений гемодинамики потребовался больший объем сбалансированного кристаллоидного раствора, на фоне более высоких показателей диуреза. Существенная разница в балансе между группами кристаллоидов и коллоидов обусловлена известными свойствами данных растворов. Коллоидные растворы имеют большую молекулярную массу, соответственно медленнее фильтруются почками, оказывают более выраженное плазмо-экспандерное действие и способны повышать колloidно-осмотическое давление плазмы крови (Chung F.T. et al., 2008). Наличие более высоких показателей диуреза во время ИК в группе кристаллоидов позволяет снизить необходимость в проведении фильтрации во время ИК.

Тропонин является кардиоспецифичным маркером, выбрасываемым из миокарда в ответ на его повреждение. Определение концентрации тропонина представляет большую прогностическую ценность в диагностике повреждения миокарда, в том числе инфаркта миокарда (Thygesen K, et al., 2007). Существует несколько причин увеличения уровня тропонина при операциях в условиях ИК. К наиболее распространенным из них относятся неадекватная защита миокарда, хирургические манипуляции на сердце, включая атриотомию, а также реперфузионное повреждение (Takeda S et al., 2002). Удлинение сроков ИК также

ведет к более выраженному миокардиальному повреждению (Mair J et al., 1994). Результаты мета-анализов указывают на тесную корреляцию между увеличением концентрации тропонина I в послеоперационном периоде и ближайшей летальностью (LuratiBuse G.A. et al., 2010).

В нашем исследовании, постепенное увеличение концентрации тропонина I к 6 часам после операции, а затем снижение ко вторым суткам послеоперационного периода можно связать с механическим воздействием на миокард во время операции, а также с проводимой во всех случаях окклюзией аорты. Данный факт не сопровождался какими-либо клиническими проявлениями и не был ассоциирован с нарушением гемодинамики. Следовательно, инфузационная терапия вне зависимости от вида раствора не оказывает повреждающего действия на миокард.

Другой важной проблемой при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК является острое почечное повреждение (ОПП). Послеоперационное ОПП способствует удлинению госпитализации, а также сопровождается более высокой внутрибольничной и отдаленной летальностью, даже при полном восстановлении функции почек (Moore E.M et al., 2010; Bihorac A et al., 2009; Hobson C.E et al., 2009). Причины острого почечного повреждения в кардиохирургии разнообразны. Внутривенное введение контраста перед операцией и прием различных препаратов, нарушающих ауторегуляцию почечного кровотока (диуретики, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, нестероидные противовоспалительные средства, блокаторы рецепторов ангиотензина) способны приводить к повреждению канальцев (Okusa M.D. et al., 2002; Rosner M.H. et al., 2006).

К интраоперационным факторам в первую очередь относится микро- и макро- эмболия различными материальными частицами и пузырьками газа, возникающими на различных этапах оперативного вмешательства (Holmes J.H 4<sup>th</sup>. et al., 2002; , Vincent J.L. et al., 2007; Linden J. et al., 1991, Sreeram G.M. et al., 2004 )

Часть причин связана непосредственно с самой методикой искусственного кровообращения. Гемодиллюция, гипотермия, отсутствие пульсирующего

кровотока, а также снижение сосудистого сопротивления влияют на почечную гемодинамику и могут приводить к ишемии почки и повреждению на клеточном уровне. Контакт крови с поверхностью контура аппарата ИК приводит к повреждению эритроцитов и высвобождению свободного гемоглобина, что также может приводить к негативным явлениям (Myburgh J.A. et al., 2004).

Кроме того, одним из повреждающих факторов является применение инфузионных растворов, в большей степени коллоидов (Rosner M.H. et al., 2006). Ряд исследований показал отрицательное влияние коллоидов у пациентов с сепсисом (Perner A. et.al., 2012). С применением коллоидов была связана большая потребность в проведении заместительной почечной терапии и более высокая летальность по сравнению с кристаллоидными растворами (Perner A. et al., 2012). Почечная недостаточность при применении ГЭК связана с захватом молекул раствора эпителиальными клетками проксимальных канальцев почек, что ведет к осмотическому нефрозу и тубулярной обструкции в связи с образованием более вязкой мочи (Perel P. et al., 2009; Lang et al., 2001). В связи с этим, согласительный документ Европейской Ассоциации по Интенсивной терапии (ESICM) не рекомендует использование растворов ГЭК с молекулярной массой 200 КДа и более и степенью замещения 0,4 у пациентов с тяжелым сепсисом или риском острого почечного повреждения (Reinhart K. et al., 2012).

В свою очередь применение кристаллоидных растворов в больших объемах способно приводить к гиперхлоремическому ацидозу. Высокое содержание ионов Cl, модифицируя чувствительность сосудов почек к вазоконстрикторным агентам, способствуют повышению почечного сосудистого сопротивления, что приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации (Quilley C. P. et al 1993; Wilcox C. S. et al., 1983). Сбалансированные растворы не приводят к гиперхлоремическому ацидозу и считаются более безопасными (McCluskey S.A. et al., 2013; Shaw A.D. et al., 2013).

Более низкий уровень uNGAL через 4 часа после ИК был зафиксирован в группе с применением сбалансированного солевого раствора. Липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой является ранним маркером

повреждения почек. Известно, что уровень NGAL повышается уже через 2–6 часов после повреждения почки, в то время как уровень креатинина увеличивается только через 24–72 часа. NGAL является точным, чувствительным и специфичным маркером (Makris K. et al., 2009; Parikh C.R. et al., 2006; Mishra J. et.al., 2005). Уровень uNGAL не превышал нормальные значения на всех этапах исследования во всех группах.

Проведенная работа показала сопоставимую с коллоидами эффективность сбалансированного кристаллоидного раствора для проведения инфузионной терапии у кардиохирургических пациентов, оперированных по поводу ишемической болезни сердца. Применение сбалансированного кристаллоидного раствора позволяет достичь необходимого гемодинамического эффекта и не влияет на содержание внесосудистой воды легких, не приводит к развитию тканевого отека и связанной с ним дыхательной недостаточности, как это считалось ранее. Учитывая известные неблагоприятные эффекты желатинов и ГЭК на функцию почек и систему гемостаза, доказанные во многих крупных клинических исследованиях, можно судить о том, что сбалансированный кристаллоидный раствор является более приемлемым препаратом для проведения инфузионной терапии у данной категории пациентов (Perel P. et al., 2009; Lang et al., 2001). Кроме того, терапия кристаллоидным раствором может являться более безопасной в отношении аллергических реакций, процент которых высок у коллоидов (Marx G. et al., 2004). Даже на фоне того, что для поддержания оптимальных показателей гемодинамики требуется значительно больший объем сбалансированного кристаллоидного раствора, его применение является более экономически-целесообразным, чем применение коллоидов, так как он значительно дешевле и в меньшей степени требует проведения фильтрации во время ИК. Также показано отсутствие какого-либо повреждающего эффекта представленных инфузионных сред на миокард, что является немаловажным для применения представленных растворов для обеспечения кардиохирургических операций. Отсутствие различий среди таких показателей послеоперационного периода как длительность искусственной вентиляции легких, потребность в

проводении инотропной поддержки в послеоперационном периоде, длительность нахождения пациента в палате интенсивной терапии и длительность госпитализации, делают применение сбалансированного кристаллоидного раствора более предпочтительным по сравнению с коллоидами.

Данная работа имеет ряд ограничений. Необходимо учесть, что среди показателей интраоперационного имелись достоверные различия во времени ИК, времени окклюзии аорты и количестве шунтов.

Следует отметить, что в данной работе зарегистрировано достаточно непродолжительное время искусственного кровообращения, при котором маловероятны какие-либо изменения, способные привести к увеличению сосудистой проницаемости. Нельзя исключить, что при более длительном ИК данные могли бы отличаться. Исследуемая группа включала пациентов с нормальной фракцией выброса, без тяжелой сопутствующей патологии, нормальными значениями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по Cockcroft-Gault, не высоким балом по EuroSCORE. Следовательно, полученные результаты не могут быть экстраполированы на более тяжелую категорию кардиохирургических больных, имеющих тяжелую сопутствующую патологию.

## **Выводы**

1. Использование сбалансированного кристаллоидного раствора для проведения целенаправленной инфузионной терапии не приводит к повышению внесосудистой воды легких, при этом позволяет поддерживать целевые показатели гемодинамики в равной степени с коллоидным растворами. Для поддержания ИГКДО требуется больший объем сбалансированного кристаллоидного раствора, чем коллоидных препаратов.
2. Выбор метода инфузионной терапии не влияет на динамику основного маркера повреждения миокарда - тропонина I. Максимальный уровень Тропонина I во всех группах регистрировался через 6 часов после ИК.
3. Применение целенаправленной инфузионной терапии сбалансированным кристаллоидным раствором сопровождается достоверно меньшим уровнем нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина по сравнению с коллоидными растворами в послеоперационном периоде (3,7 [1,9-4,3] по сравнению с препаратом желатина - 8,0 [4,3-10,6] и ГЭК- 7,4 [3,7-10,4] нг/мл,  $p<0,05$ ). Частота острого почечного повреждения по АКИ между группами не различалась.
4. Выбор раствора для проведения инфузионной терапии, не оказывает влияния на частоту развития почечной недостаточности, длительность искусственной вентиляции легких, сроки пребывания в реанимации и госпитализации.

### **Практические рекомендации**

1. Для коррекции волемического статуса и достижения целевых параметров гемодинамики в плановой клинической ситуации у пациентов ИБС, оперированных в условиях ИК, более предпочтительным является применение сбалансированного кристаллоидного раствора.
2. С целью возмещения физиологических потерь жидкости в операционном и послеоперационном периоде у пациентов, которым выполняется АКШ в условиях ИК поддерживающую инфузионную терапию оптимально проводить сбалансированным кристаллоидным раствором.
3. Расширенный гемодинамический мониторинг с применением транспульмональной термодиллюции и измерением таких параметров, как ИГКДО и ИВСВЛ позволяет повысить эффективность и безопасность инфузионной терапии у пациентов, оперированных в условиях ИК.

### **Список литературы**

1. Буланов А. Ю. и др. Особенности терапии острой кровопотери в гематологической клинике АЮ Буланов, ЕМ. Шулутко, ОВ Щербакова, ВН Малафеев, КИ Зильбер //Проблемы гематологии и переливания крови. – 2006. – №. 1. – С. 32-118.
2. Буланов А. Ю. и др. Гемодиллюция и гемодиллюционная коагулопатия //Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78. – №. 7. – С. 90-94.
3. Ломиворотов В.В. Шмырев В.А. Выбор оптимального уровня коллоидно – онкотического давления при операциях на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения // Интенсивная терапия. 2007 - №3
4. Ломиворотов В.В., Фоминский Е.В., Мороз Г.Б., Шмырев В.А., Ломиворотов В.Н. Сравнительный анализ инфузационной терапии различными инфузационными средами у больных ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения // Патология кровообращения – 2013 - №4
5. Ломиворотов В. В. и др. Улучшение функции сердца и лёгких при операциях в условиях искусственного кровообращения с использованием гипертонического раствора хлорида натрия //Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т. 9. – №. 5. – С. 1.
6. Ломиворотов В.В и др. Острая нормоволемическая гемодиллюция при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения // Анестезиология и реаниматология – 2008 - № 3 - С 10-13
7. Паромов К.В и др. Целенаправленная терапия при хирургической коррекции приобретенных клапанных пороков сердца // Бюллетень СГМУ. 2011. № 1. С. 4849
8. Смёткин А.А и др. Мониторинг гемодинамики и транспорта кислорода при реваскуляризации миокарда на работающем сердце // Общая реаниматология – 2009 – №5- С-3

9. Фоминский и др. Современный взгляд на безопасность гидроксиэтилированного крахмала // Вестник интенсивной терапии – 2014 - №4
10. Peake S. L. et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock //The New England journal of medicine. – 2014. – Т. 371. – №. 16. – С. 1496-1506.
11. Aukland K., Reed R. K. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume //Physiological reviews. – 1993. – Т. 73. – №. 1. – С. 1-78.
12. Baumann G. et al. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Schockformen der IAG Schock der DIVI //Intensivmedizin und Notfallmedizin. – 2006. – Т. 43. – №. 2. – С. 156-172. Adams H. A. Volumen-und Flüssigkeitssatz-Physiologie, Pathophysiologie, Pharmakologie und klinischer Einsatz, Teil 2 //Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. – 2007. – Т. 48. – С. 448-460. Allison R. C., Carlile Jr P. V., Gray B. A. Thermodilution measurement of lung water //Clinics in chest medicine. – 1985. – Т. 6. – №. 3. – С. 439-457.
13. Annane D. et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial //Jama. – 2013. – Т. 310. – №. 17. – С. 1809-1817.
14. Bojar R. M. Manual of perioperative care in adult cardiac surgery. – John Wiley & Sons, 2011.
15. Beal S. L. Sample size determination for confidence intervals on the population mean and on the difference between two population means //Biometrics. – 1989. – С. 969-977.
16. Baum T. D. et al. Mesenteric oxygen metabolism, ileal mucosal hydrogen ion concentration, and tissue edema after crystalloid or colloid resuscitation in porcine endotoxic shock: comparison of Ringer's lactate and 6% hetastarch //Circulatory shock. – 1990. – Т. 30. – №. 4. – С. 385-397.

17. Butler J., Rocker G. M., Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass //The Annals of thoracic surgery. – 1993. – T. 55. – №. 2. – C. 552-559.
18. Bressack M. A., Raffin T. A. Importance of venous return, venous resistance, and mean circulatory pressure in the physiology and management of shock //CHEST Journal. – 1987. – T. 92. – №. 5. – C. 906-912.
19. Boldt J. et al. Comparison of the effects of gelatin and a modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients //BJA: The British Journal of Anaesthesia. – 2008. – T. 100. – №. 4.
20. Boulain T. et al. Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients //CHEST Journal. – 2002. – T. 121. – №. 4. – C. 1245-1252.
21. Brock H. et al. Monitoring intravascular volumes for postoperative volume therapy //European journal of anaesthesiology. – 2002. – T. 19. – №. 04. – C. 288-294.
22. Boyd O., Grounds R. M., Bennett E. D. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients //Jama. – 1993. – T. 270. – №. 22. – C. 2699-2707.
23. Brunkhorst F. M. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis //New England Journal of Medicine. – 2008. – T. 358. – №. 2. – C. 125-139.
24. Bihorac A. et al. Long-term risk of mortality and acute kidney injury during hospitalization after major surgery //Annals of surgery. – 2009. – T. 249. – №. 5. – C. 851.
25. Chappell D. et al. A rational approach to perioperative fluid management //The Journal of the American Society of Anesthesiologists. – 2008. – T. 109. – №. 4. – C. 723-740.

26. Chung F. T. et al. Impact of extravascular lung water index on outcomes of severe sepsis patients in a medical intensive care unit //Respiratory medicine. – 2008. – Т. 102. – №. 7. – С. 956-961.
27. Cecchetti C. et al. Relationship between global end-diastolic volume and cardiac output in critically ill infants and children\* //Critical care medicine. – 2008. – Т. 36. – №. 3. – С. 928-932.
28. Day J. R. S., Taylor K. M. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass //International Journal of Surgery. – 2005. – Т. 3. – №. 2. – С. 129-140.
29. Davis K. L. et al. Myocardial edema, left ventricular function, and pulmonary hypertension //Journal of Applied Physiology. – 1995. – Т. 78. – №. 1. – С. 132-137.
30. Dongaonkar R. M. et al. Myocardial microvascular permeability, interstitial oedema, and compromised cardiac function //Cardiovascular research. – 2010. – Т. 87. – №. 2. – С. 331-339.
31. de Waal E. E. C. et al. Dynamic preload indicators fail to predict fluid responsiveness in open-chest conditions\* //Critical care medicine. – 2009. – Т. 37. – №. 2. – С. 510-515.
32. Dubin A. et al. Systemic and microcirculatory responses to progressive hemorrhage //Intensive care medicine. – 2009. – Т. 35. – №. 3. – С. 556-564.
33. Elgebaly S. A. et al. Evidence of cardiac inflammation after open heart operations //The Annals of thoracic surgery. – 1994. – Т. 57. – №. 2. – С. 391-396.
34. Fink M. P. et al. Textbook of critical care: with e-dition. – Elsevier Saunders, 2005.
35. Farstad M. et al. Can the use of methylprednisolone, vitamin C, or  $\alpha$ -trinisolitol prevent cold-induced fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in piglets? //The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2004. – Т. 127. – №. 2. – С. 525-534.

36. Fukae K. et al. The effects of pulsatile and nonpulsatile systemic perfusion on renal sympathetic nerve activity in anesthetized dogs //The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 1996. – Т. 111. – №. 2. – С. 478-484.
37. Feng X. et al. Hydroxyethyl starch, but not modified fluid gelatin, affects inflammatory response in a rat model of polymicrobial sepsis with capillary leakage //Anesthesia & Analgesia. – 2007. – Т. 104. – №. 3. – С. 624-630.
38. Feldheiser A. et al. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm //British journal of anaesthesia. – 2013. – Т. 110. – №. 2. – С. 231-240.
39. Goertz A. W. et al. Effect of 7.2% hypertonic saline/6% hetastarch on left ventricular contractility in anesthetized humans //The Journal of the American Society of Anesthesiologists. – 1995. – Т. 82. – №. 6. – С. 1389-1395.
40. Giordano J. M., Campbell D. A., Joseph W. L. The effect of intravenously administered albumin on dogs with pulmonary interstitial edema //Critical Care Medicine. – 1973. – Т. 1. – №. 6. – С. 336.
41. Grocott M. P. W., Mythen M. G., Gan T. J. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults //Anesthesia & Analgesia. – 2005. – Т. 100. – №. 4. – С. 1093-1106.
42. Gillies M. A. et al. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with iv 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis //British Journal of Anaesthesia. – 2014. – Т. 112. – №. 1. – С. 25-34.
43. Schwabenland I. Vergleichende Untersuchungen konventioneller und minimierter extrakorporaler Zirkulation bei aorto-koronaren Bypassoperationen: Beeinflussung der perioperativen Inflammation : дис. – Imu, 2006.
44. Hindman B. J. et al. Differential effect of oncotic pressure on cerebral and extracerebral water content during cardiopulmonary bypass in rabbits //Anesthesiology. – 1990. – Т. 73. – №. 5. – С. 951-957.

45. Heltne J. K. et al. Studies on fluid extravasation related to induced hypothermia during cardiopulmonary bypass in piglets //Acta anaesthesiologica scandinavica. – 2001. – T. 45. – №. 6. – C. 720-728.
46. Haugen O. et al. Low arterial pressure during cardiopulmonary bypass in piglets does not decrease fluid leakage //Acta anaesthesiologica scandinavica. – 2005. – T. 49. – №. 9. – C. 1255-1262.
47. Haugen O. et al. Elevated flow rate during cardiopulmonary bypass is associated with fluid accumulation //The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2007. – T. 134. – №. 3. – C. 587-593.
48. Holmes IV J. H. et al. Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes //Inflammation Research. – 2002. – T. 51. – №. 12. – C. 579-586.
49. Hirleman E., Larson D. F. Cardiopulmonary bypass and edema: physiology and pathophysiology //Perfusion. – 2008. – T. 23. – №. 6. – C. 311-322.
50. Haljamae H., McCunn M. Fluid resuscitation and circulatory support: fluids—when what and how much //Prehospital trauma care. New York: Marcel Dekker. – 2001. – C. 299-315. Habicher M. et al. Contemporary fluid management in cardiac anesthesia //Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2011. – T. 25. – №. 6. – C. 1141-1153.
51. Hofer C. K. et al. Volumetric preload measurement by thermodilution: a comparison with transoesophageal echocardiography //British journal of anaesthesia. – 2005. – T. 94. – №. 6. – C. 748-755.
52. Hirleman E., Larson D. F. Cardiopulmonary bypass and edema: physiology and pathophysiology //Perfusion. – 2008. – T. 23. – №. 6. – C. 311-322. Hobson C. E. et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery //Circulation. – 2009. – T. 119. – №. 18. – C. 2444-2453.

53. Ji B., Ündar A. An evaluation of the benefits of pulsatile versus nonpulsatile perfusion during cardiopulmonary bypass procedures in pediatric and adult cardiac patients //Asaio Journal. – 2006. – T. 52. – №. 4. – C. 357-361.
54. Kuzkov V. V. et al. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury //CRITICAL CARE MEDICINE-BALTIMORE-. – 2006. – T. 34. – №. 6. – C. 1647.
55. Kapoor P. M. et al. Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients //Annals of Cardiac Anaesthesia. – 2008. – T. 11. – №. 1. – C. 27.
56. Koning N. J. et al. Pulsatile flow during cardiopulmonary bypass preserves postoperative microcirculatory perfusion irrespective of systemic hemodynamics //Journal of Applied Physiology. – 2012. – T. 112. – №. 10. – C. 1727-1734.
57. Buse G. A. L. et al. The prognostic value of troponin release after adult cardiac surgery—a meta-analysis //European journal of cardio-thoracic surgery. – 2010. – T. 37. – №. 2. – C. 399-406.
58. Lobo D. N. et al. Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: a randomized, three-way crossover study in healthy volunteers //Critical care medicine. – 2010. – T. 38. – №. 2. – C. 464-470.
59. McGuinness J., Bouchier-Hayes D., Redmond J. M. Understanding the inflammatory response to cardiac surgery //The Surgeon. – 2008. – T. 6. – №. 3. – C. 162-171.
60. Marx G. et al. Resuscitation from septic shock with capillary leakage: hydroxyethyl starch (130 kd), but not Ringer's solution maintains plasma volume and systemic oxygenation //Shock. – 2004. – T. 21. – №. 4. – C. 336-341.

61. Moon P. F. et al. Effects of isotonic crystalloid resuscitation on fluid compartments in hemorrhaged rats //Shock. – 1994. – T. 2. – №. 5. – C. 355-361.
62. Michard F. et al. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock //CHEST Journal. – 2003. – T. 124. – №. 5. – C. 1900-1908.
63. Michard F. Bedside assessment of extravascular lung water by dilution methods: temptations and pitfalls //Critical care medicine. – 2007. – T. 35. – №. 4. – C. 1186-1192.
64. Moore E. M. et al. Preoperative estimated glomerular filtration rate and RIFLE-classified postoperative acute kidney injury predict length of stay post-coronary bypass surgery in an Australian setting //Anaesthesia and intensive care. – 2010. – T. 38. – №. 1. – C. 113.
65. Moretti E. W. et al. Intraoperative colloid administration reduces postoperative nausea and vomiting and improves postoperative outcomes compared with crystalloid administration //Anesthesia & Analgesia. – 2003. – T. 96. – №. 2. – C. 611-617.
66. McIlroy D. R., Kharasch E. D. Acute intravascular volume expansion with rapidly administered crystalloid or colloid in the setting of moderate hypovolemia //Anesthesia & Analgesia. – 2003. – T. 96. – №. 6. – C. 1572-1577.
67. Magder S. et al. Fluids after cardiac surgery: A pilot study of the use of colloids versus crystalloids\* //Critical care medicine. – 2010. – T. 38. – №. 11. – C. 2117-2124.
68. Goepfert M. S. G. et al. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients //Intensive care medicine. – 2007. – T. 33. – №. 1. – C. 96-103.

69. McKendry M. et al. Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery //Bmj. – 2004. – T. 329. – №. 7460. – C. 258.
70. McCluskey S. A. et al. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study //Anesthesia & Analgesia. – 2013. – T. 117. – №. 2. – C. 412-421.
71. Myburgh J. A. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care //New England Journal of Medicine. – 2012. – T. 367. – №. 20. – C. 1901-1911.
72. Mair J. et al. Use of cardiac troponin I to diagnose perioperative myocardial infarction in coronary artery bypass grafting //Clinical chemistry. – 1994. – T. 40. – №. 11. – C. 2066-2070.
73. Navickis R. J., Haynes G. R., Wilkes M. M. Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials //The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2012. – T. 144. – №. 1. – C. 223-230. e5.
74. Niemi T. T. et al. Gelatin and hydroxyethyl starch, but not albumin, impair hemostasis after cardiac surgery //Anesthesia & Analgesia. – 2006. – T. 102. – №. 4. – C. 998-1006.
75. Osawa E. A. et al. Effect of Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Resuscitation Therapy on Outcomes Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review //Critical care medicine. – 2015.
76. Perner A. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis //New England Journal of Medicine. – 2012. – T. 367. – №. 2. – C. 124-134.
77. Perthel M. et al. Clinical advantages of using mini-bypass systems in terms of blood product use, postoperative bleeding and air entrainment: an in vivo

- clinical perspective //European journal of cardio-thoracic surgery. – 2007. – T. 31. – №. 6. – C. 1070-1075.
78. Pölönen P. et al. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients //Anesthesia & Analgesia. – 2000. – T. 90. – №. 5. – C. 1052-1059.
79. Mouncey P. R. et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock //New England Journal of Medicine. – 2015. – T. 372. – №. 14. – C. 1301-1311.
80. Pearse R. et al. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445] //Critical care. – 2005. – T. 9. – №. 6. – C. R687.
81. Yealy D. M. et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock //The New England journal of medicine. – 2014. – T. 370. – №. 18. – C. 1683-1693.
82. Quilley C. P., Lin Y. S. R., McGiff J. C. Chloride anion concentration as a determinant of renal vascular responsiveness to vasoconstrictor agents //British journal of pharmacology. – 1993. – T. 108. – №. 1. – C. 106-110.
83. Rackow E. C. et al. Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock //Critical care medicine. – 1983. – T. 11. – №. 11. – C. 839-850.
84. Rioux J. P. et al. Pentastarch 10%(250 kDa/0.45) is an independent risk factor of acute kidney injury following cardiac surgery //Critical care medicine. – 2009. – T. 37. – №. 4. – C. 1293.
85. Royston D. et al. The effect of surgery with cardiopulmonary bypass on alveolar-capillary barrier function in human beings //The Annals of thoracic surgery. – 1985. – T. 40. – №. 2. – C. 139-143.
86. Rivers E. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock //New England Journal of Medicine. – 2001. – T. 345. – №. 19. – C. 1368-1377.

87. Reuter D. A. et al. Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery //Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2002. – T. 16. – №. 2. – C. 191-195.
88. Reuter D. A. et al. Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations //British Journal of Anaesthesia. – 2002. – T. 88. – №. 1. – C. 124-126.
89. Riegger L. Q. et al. Albumin versus crystalloid prime solution for cardiopulmonary bypass in young children //Critical care medicine. – 2002. – T. 30. – №. 12. – C. 2649-2654.
90. Reinhart K. et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients //Intensive care medicine. – 2012. – T. 38. – №. 3. – C. 368-383.
91. Shafi S., Kauder D. R. Fluid resuscitation and blood replacement in patients with polytrauma //Clinical orthopaedics and related research. – 2004. – T. 422. – C. 37-42.
92. Sander M. et al. Agreement of central venous saturation and mixed venous saturation in cardiac surgery patients //Intensive care medicine. – 2007. – T. 33. – №. 10. – C. 1719-1725.
93. Shoemaker W. C. et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients //CHEST Journal. – 1988. – T. 94. – №. 6. – C. 1176-1186.
94. Schmid-Schonbein G. W. Microlymphatics and lymph flow //Physiological reviews. – 1990. – T. 70. – №. 4. – C. 987-1028.
95. Shaw A. D. et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte //Annals of surgery. – 2012. – T. 255. – №. 5. – C. 821-829.
96. Toraman F. et al. Highly positive intraoperative fluid balance during cardiac surgery is associated with adverse outcome //Perfusion. – 2004. – T. 19. – №. 2. – C. 85-91.

97. Takeda S. et al. Cardiac marker responses to coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass and aortic cross-clamping //Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2002. – T. 16. – №. 4. – C. 421-425.
98. von der Weid P. Y., Zawieja D. C. Lymphatic smooth muscle: the motor unit of lymph drainage //The international journal of biochemistry & cell biology. – 2004. – T. 36. – №. 7. – C. 1147-1153.
99. Verheij J. et al. Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery //British journal of anaesthesia. – 2006. – T. 96. – №. 1. – C. 21-30.
100. Wolfer R. S. et al. Extravascular fluid uptake during cardiopulmonary bypass in hypertensive dogs //The Annals of thoracic surgery. – 1994. – T. 57. – №. 4. – C. 974-980.
101. Wilcox C. S. Regulation of renal blood flow by plasma chloride //Journal of Clinical Investigation. – 1983. – T. 71. – №. 3. – C. 726.
102. Wilkes M. M., Navickis R. J., Sibbald W. J. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding //The Annals of thoracic surgery. – 2001. – T. 72. – №. 2. – C. 527-533.
103. Waters J. H. et al. Cause of metabolic acidosis in prolonged surgery //Critical care medicine. – 1999. – T. 27. – №. 10. – C. 2142-2146.
104. Wang P. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 augments healing of colonic anastomosis in a rat model of peritonitis //The American Journal of Surgery. – 2010. – T. 199. – №. 2. – C. 232-239.
105. Witte M. H. et al. Lymphangiogenesis: mechanisms, significance and clinical implications //Regulation of angiogenesis. – Birkhäuser Basel, 1997. – C. 65-112.
106. Warren O. J. et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 2—anti-inflammatory therapeutic strategies //Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2009. – T. 23. – №. 3. – C. 384-393.

107. Noble W. H. Pulmonary oedema: a review //Canadian Anaesthetists' Society Journal. – 1980. – T. 27. – №. 3. – C. 286-302.
108. Wilson J. et al. Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery //Bmj. – 1999. – T. 318. – №. 7191. – C. 1099-1103.
109. Wiesenack C. et al. Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter //Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. – 2001. – T. 15. – №. 5. – C. 584-588.
110. Wittkowski U. et al. Hämodynamisches Monitoring in der perioperativen Phase //Der Anaesthesist. – 2009. – T. 58. – №. 8. – C. 764-786.
111. Gu Y. J., Boonstra P. W. Selection of priming solutions for cardiopulmonary bypass in adults //Multimedia Manual of Cardio-Thoracic Surgery. – 2006. – T. 2006. – №. 0109. – C. mmcts. 2005.001198.
112. Yates D. R. A. et al. Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery //British journal of anaesthesia. – 2013. – C. aet307.
113. Goresky C. A. et al. Capillary exchange modeling barrier-limited and flow-limited distribution //Circulation research. – 1970. – T. 27. – №. 5. – C. 739-764