

*На правах рукописи*

**МОРОЗ Глеб Борисович**

**ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ  
ПРИ ОПЕРАЦИЯХ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА  
В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

14.01.20 Анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Подпись  
соискателя

Новосибирск – 2016

**Работа выполнена в Центре анестезиологии и реаниматологии  
ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России**

*Научный руководитель* д-р медицинских наук, профессор  
**ЛОМИВОРОТОВ Владимир Владимирович**

*Официальные оппоненты:*

**ШМАКОВ Алексей Николаевич,**

доктор медицинских наук, профессор

(Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры анестезиологии реаниматологии лечебного факультета)

**МЕРКУЛОВ Игорь Викторович,**

доктор медицинских наук, профессор

(Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии)

*Ведущая организация:*

**ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем  
сердечно-сосудистых заболеваний»** (650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6)

Защита состоится **19.10. 2016 года в 12 часов** на заседании диссертационного совета Д 208.063.01 при ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

e-mail: [Lenko@meshalkin.ru](mailto:Lenko@meshalkin.ru)

[http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России и на сайте [http://meshalkin.ru/nauchnaya\\_deyatelnost/dissertatsionnyy\\_sovet/soiskateli](http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli)

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_ 2016 года<sup>1</sup>

Ученый секретарь совета по защите  
докторских и кандидатских диссертаций  
д-р мед. наук, профессор

Ленько Евгений Владимирович

---

<sup>1</sup> за месяц до 26.10. 2016 г

### 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             | нейтрофилный желатиназа-ассоциированный липокалин            |
| БЦА               | брахиоцефальные 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                              |

|                  |   |
|------------------|---|
| К <sub>ф</sub>   | коэффициент капиллярной фильтрации              |
| КОД <sub>п</sub> | коллоидно-осмотическое давление плазмы          |
| КОД <sub>т</sub> | 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                    |

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 инфузионной терапии с применением различных растворов (сбалансированный кристаллоидный раствор, гидроксиэтилированный крахмал (ГЭК 130), сукцинизированный 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 инфузионной терапии.

3. Дать сравнительную оценку динамики маркера повреждения почек -мочевого липокалина, ассоциированного 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.

### **Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами**

Существует ряд работ, в которых показано, что инфузионная терапия с применением кристаллоидов приводит к тканевому отеку, что в свою очередь увеличивают количество осложнений и уровень летальности (Baum T.D. et al., 1990; Moon P.F. et al., 1994; Holmes J.H. et al., 2002). В нескольких исследованиях у пациентов с сепсисом было доказано, что риск развития тканевого отека сопоставим при использовании как коллоидов так и кристаллоидов (Verheij J. A. et al., 2006, Finfer S. et al., 2004; Myburgh J.A. et al., 2012). Согласно результатам нашего исследования сбалансированный

кристаллоидный раствор не приводит к тканевому отеку, что делает крайне привлекательным его применение в повседневной клинической практике.

### **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. Все эти факты способствуют более широкому применению сбалансированного кристаллоидного раствора в повседневной клинической практике.

### **Достоверность выводов и рекомендаций**

Достаточный клинический материал (90 проспективно обследованных пациентов с ишемической болезнью сердца, которым было выполнено АКШ в условиях ИК), высокий методический уровень выполненных исследований, являются свидетельством достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. У каждого пациента при выполнении статистического анализа обработаны более 30 параметров клинического течения, данных гемодинамического мониторинга, биохимических и инструментальных исследований. Достоверность результатов проверена.



## **Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования**

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 кг/м<sup>2</sup>. В исследовании принял участие 91 пациент с ИБС. Всем пациентам была проведена операция аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. 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 сукцинированного 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 термодилуции. Определение ИГКДО производилось как среднее значение, полученное при троекратном болюсном 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 сокращения (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 1ых 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 воллюметрического и статического гемодинамического мониторинга катетеризировалась левая бедренная артерия 5F термодилуционным катетером (PV2015L20N PULSOCATH; Pulsion Medical Systems AG, Мюнхен, Германия).

Для оценки степени повреждения миокарда производилось определение тропонина I ( Tn 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<sub>2</sub> 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 (Т) : Т1– исходно (после индукции анестезии); Т5- 2 ч после ИК, Т6- 4 ч после ИК, Т9-1 сутки после операции.

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.

Вторичные конечные точки: показатели гемодинамики, биохимические маркеры (TroponinI, 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-Wallistest. 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 (p) не

превышала ошибку первого рода. Для статистического анализа использовали программу MedCalc Statistical Software v12.1.4 (MedCalc Software, Mariakerke, Бельгия).

### **Использованное оснащение, оборудование и аппаратура**

Для измерения СИ, ИВСВЛ, ИГКДО, ИУО применялась система PiCCO Plus (Pulsion Medical Systems AG, Германия). ДЛА и ДЗЛК определяли, используя катетер Сван-Ганса. Для волнометрического и статического гемодинамического мониторинга катетеризировалась левая бедренная артерия 5F термодилуционным катетером (PV2015L20NPULSOCATH; Pulsion Medical Systems AG, Мюнхен, Германия).

Оценка степени повреждения миокарда производилось определение тропонина I (Tn I), забор проводился на этапах T1, T3, T7, T9, а также на вторые сутки после операции.

Для оценки кислотно-основного состояния, водно-электролитного обмена, определения SvO<sub>2</sub> 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).

Мониторинг жизненно важных показателей производили с использованием кардиомониторов Intellivue MP60/MP70 или Philips V24 (Нидерланды).

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  $SpO_2 > 95\%$  (Evita – 4, FabiusTiro, Evita XL; Dräger, Германия)

### **Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования**

При выполнении работы автор лично:

- принимал участие в анестезиологическом обеспечении вмешательств и обследовании 90 пациентов;
- проводил наблюдение пациентов в послеоперационном периоде;
- провел анализ исследуемых параметров (параметров центральной гемодинамики, биохимических показателей, параметров клинического течения операционного и послеоперационного периодов);
- создал базу данных в системе Microsoft Excel. При построении таблиц и графиков использовал программы Microsoft Excel и Microsoft Power Point. Для статистической обработки данных была использована программа MedCalc Statistical Software v12.1.4 ( MedCalcSoftware, Mariakerke, Бельгия).;
- провел научную интерпретацию полученных результатов;
- опубликовал основные положения, выводы диссертации и практические рекомендации.

### **Реализация и внедрение результатов исследований**

Разработан метод оптимальной инфузионной терапии с применением сбалансированного кристаллоидного раствора, внедрен в клиническую практику в отделении анестезиологии реаниматологии ФГБУ «ННИИПК имени академика Е.Н.Мешалкина» Минздрава России.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на 14 съезде федерации анестезиологов реаниматологов (Казань 2014 ); на 3ей научно-практической конференции «Современные стандарты в кардиоанестезиологии. От науки к практике»(Новосибирск 2015); на 17 всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях»(Москва 2015);на заседании экспертного совета ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н.Мешалкина» Минздрава России (2016 г.).

### **Структура и объем 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.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Целенаправленная инфузионная терапия сбалансированным кристаллоидным раствором позволяет поддерживать целевые показатели гемодинамики наравне с коллоидными растворами (гидроксиэтилированный крахмал (ГЭК 130), сукцинизированный 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.

### **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

В данное проспективное, рандомизированное, простое слепое, клиническое исследование был включен 91 пациент с ИБС. Все пациенты были оперированы в условиях ИК. Периоперационная клиническая характеристика представлена в таблице 1.



Таблица 1. Периоперационная характеристика пациентов

| Показатели  | группа Ster   | Группа Gel    | группа Tetr   | значение P |
|---|---------------|---------------|---------------|------------|
|   | (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> )<br>(среднее $\pm$ $\sigma$ ) | 29 $\pm$ 3,5  | 29 $\pm$ 3,4  | 29 $\pm$ 2,7  | 0,99       |
| Фракция выброса ЛЖ (%)<br>(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       |
| ХСН (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)         |            |
| Euro SCORE, баллы(среднее $\pm$ $\sigma$ )                          | 3 $\pm$ 2     | 3 $\pm$ 2     | 3 $\pm$ 2     | 0,65       |

Примечание: ЛЖ, левый желудочек; ПИКС, постинфарктный кардиосклероз; ХСН, 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- стерофундин; Gel- гелофузин; Tetr-тетраспан. Для межгрупповых сравнений применялся ANOVA one way analysis of variance. Для расчета неколичественных признаков применялся  $\chi^2$ -тест.

Согласно литературным данным пациенты с ишемической болезнью сердца представляют собой наиболее многочисленную группу кардиохирургических пациентов во всем мире (Weiser T.G et al., 2008).

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), по сравнению с коллоидными растворами.

Инфузионную терапию для обеспечения физиологической потребности в жидкости во всех группах проводилась сбалансированным солевым раствором, в то время как необходимость в устранении дефицита объема внутрисосудистой 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 внесосудистой воды легких не отличалось между группами во всех точках исследования при проведении инфузионной терапии, основанной на достижении целевых показателей ИГКДО (Рисунок 1).

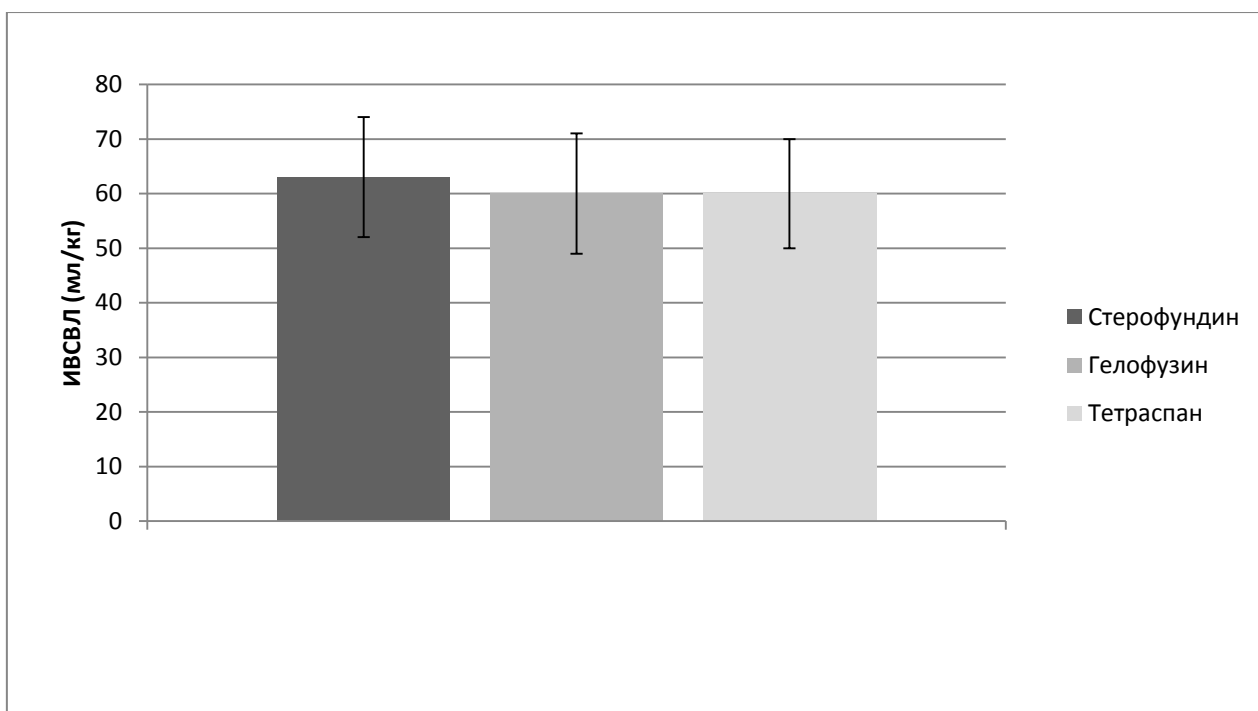


Рисунок 1. Площадь под кривой для индекса внесосудистой воды легких за 24 часа с момента операции (мл/кг)

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

Индекс внесосудистой 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).

На рисунке 2 представлены 3 доверительных интервала для первичной точки. Доверительные интервалы не выходят за предустановленный «край» эквивалентности, что подтверждает гипотезу эквивалентности.

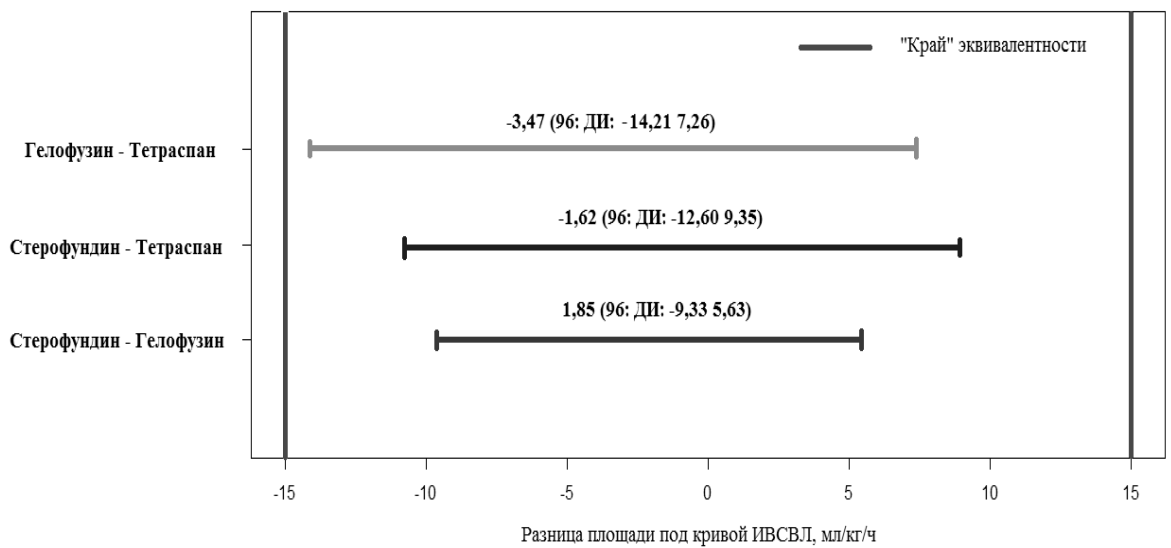


Рисунок 2. Доверительные интервалы для межгрупповых разниц индекса внесосудистой воды легких

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

Суммарный баланс за всю операцию был значительно выше в группе с применением кристаллоидов. Тем не менее, не отмечалось какого-либо влияния на содержание внесосудистой воды легких, а также не наблюдалось нарушений со стороны дыхательной системы.

Отсутствие увеличения внесосудистой 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 сохраненный 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 времен 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 (Рисунок 3, Таблица 2).

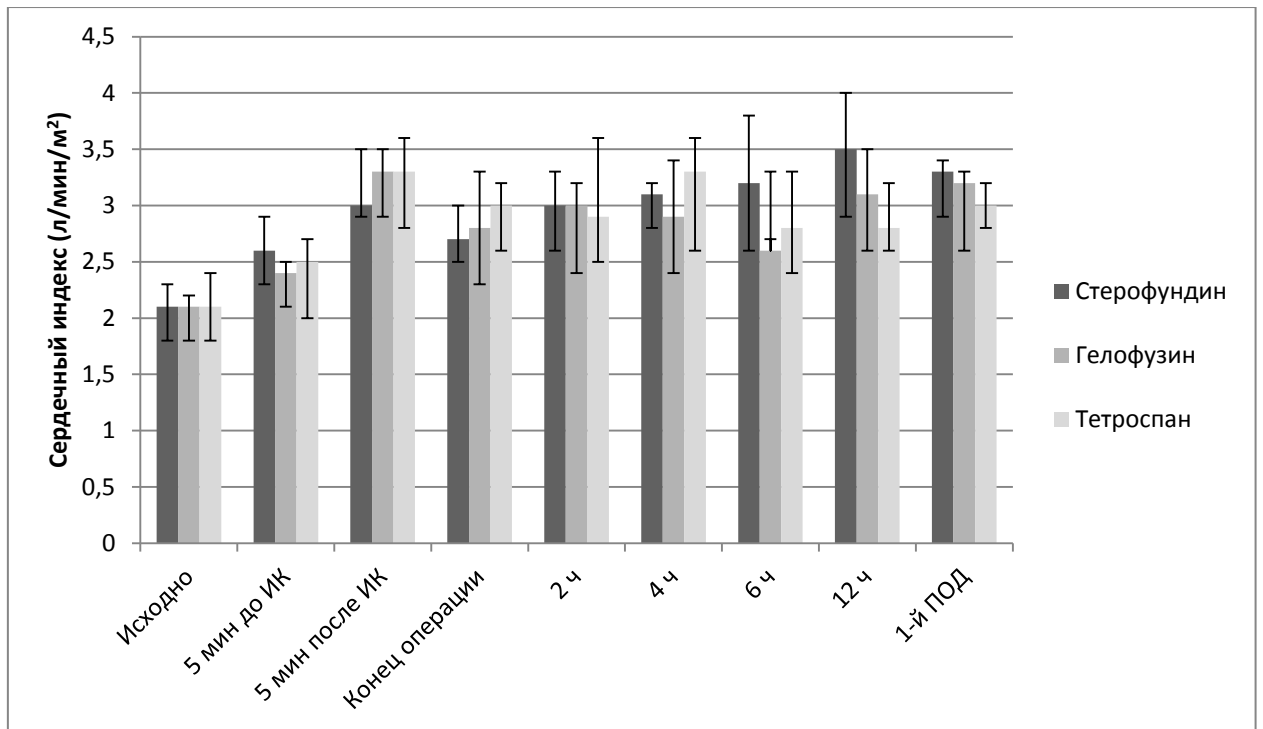


Рисунок 3. Динамика сердечного индекса на этапах исследования (л/мин/м<sup>2</sup>)

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

Для межгрупповых сравнений применялся ANOVA repeated measures analysis of variance.

Данные представлены как среднее  $\pm \sigma$ .

Таблица 2. Показатели гемодинамики

| показатели                                     | исходно   | 5 мин<br>до ИК | 5 мин<br>после ИК | конец<br>операции | после ИК  |           |           |           | 1-й ПОД   | Р    |
|--|-----------|----------------|-------------------|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------|
|  |           |                |                   |                   | 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.)                               |           |                |                   |                   |           |           |           |           |           | 0,40 |
| группа Ster                                    | 12± 3     | 11± 3          | 12± 3             | 12± 3             | 12± 2     | 12± 3     | 11± 3     | 12± 4     | 12± 4     |      |
| 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 2. Показатели гемодинамики (продолжение)

| показатели                                    | исходно  | 5 мин<br>до ИК | 5 мин<br>после ИК | конец<br>операции | после ИК |          |          |          | 1-й ПОД  | Р    |
|---|----------|----------------|-------------------|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|------|
|   |          |                |                   |                   | 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 легочных 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- стерофундин; Gel- гелофузин; Tetr-тетраспан. Для межгрупповых сравнений применялся ANOVA repeated measures analysis of variance. Данные представлены как среднее ± σ



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). 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).

Волюметрический мониторинг, который выполнялся в данной работе при помощи методики транспульмональной термомоделиции, 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 индекс 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 волевических параметров пациента. По данным многих современных исследователей, ИГКДО позволяет адекватно оценивать наполнение полостей сердца. В ряде исследований показано, что ИГКДО коррелирует с данным, 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).

Не наблюдалось разницы между группами при оценке Tn I. Исходные значения (T1) во всех группах были равны  $0 \pm 0$  мкг/л, концентрация Tn I увеличивалась к 6 часам после операции до  $2,1 \pm 0,7$  мкг/л, затем, ко 2-м суткам отмечалось постепенное снижение уровня Tn I до  $0,8 \pm 0,6$  мкг/л. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3. Динамика Тропонина I (мкг/л)

| Группа      | Исходно   | 5 мин<br>после ИК | 6ч после<br>ИК | 1 сутки       | 2сутки        |
|-------------|-----------|-------------------|----------------|---------------|---------------|
| Группа Ster | $0 \pm 0$ | $0,9 \pm 0,5$     | $2,0 \pm 0,7$  | $1,5 \pm 0,6$ | $0,9 \pm 0,6$ |
| Группа Gel  | $0 \pm 0$ | $0,7 \pm 0,5$     | $1,7 \pm 0,9$  | $1,5 \pm 1,0$ | $0,9 \pm 0,6$ |
| Группа Tetr | $0 \pm 0$ | $0,7 \pm 0,5$     | $2,1 \pm 0,7$  | $1,5 \pm 0,5$ | $0,8 \pm 0,6$ |

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

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 (Lurati Buse G.A. et al., 2010).

Согласно полученным результатам 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. Показатели uNGAL на всех этапах исследования не превышали диагностически значимых границ. Данные представлены на рисунке 4.

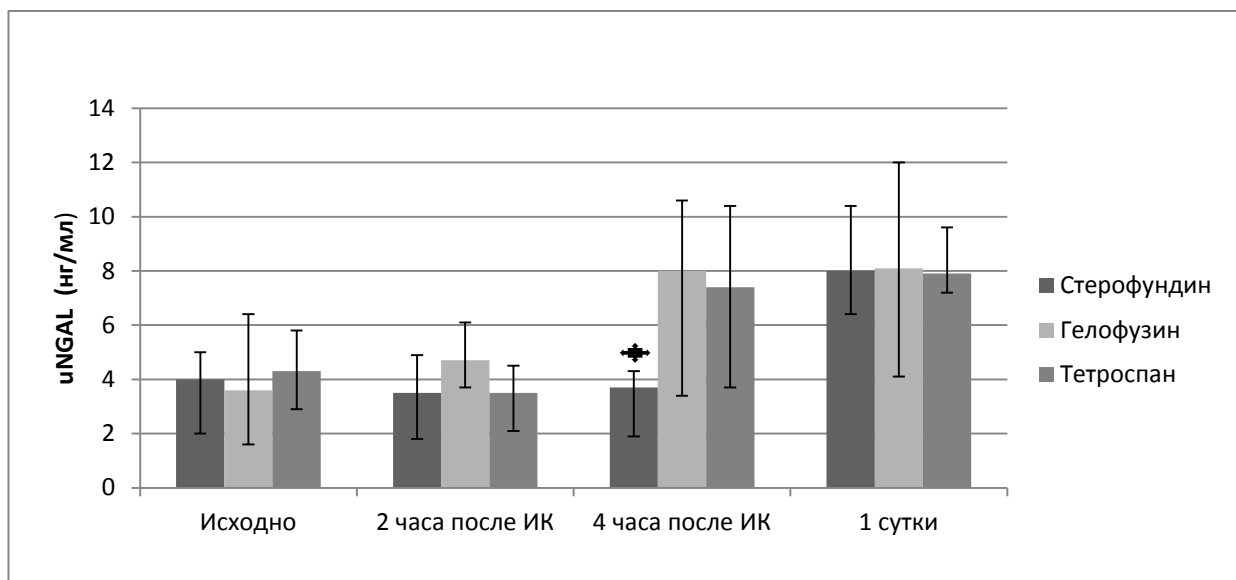


Рисунок 4. Динамика uNGAL (нг/мл)

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

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, позволяет на ранних этапах заподозрить острое почечное повреждение (ОПП) (Makris K. et al., 2009; Parikh C.R. et al., 2006; Mishra J. et.al., 2005).

Острое почечное повреждение (ОПП) является важной проблемой при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК. 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. Гемодилюция, 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<sup>-</sup>, 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).

Баланс жидкости за время ИК был выше в группе, где применялся сбалансированный кристаллоидный раствор, в этой группе также отмечались более высокие показатели диуреза во время ИК. Объем ультрафильтрации, проводившейся во время ИК, был сопоставим между группами, однако потребность в ее проведении существенно ниже в группе кристаллоидов.

Согласно данным представленным в таблице 4, во время операции, а также в течение первого послеоперационного дня, для поддержания целевых значений гемодинамики потребовался больший объем сбалансированного кристаллоидного раствора, на фоне более высоких показателей диуреза.

Таблица 4. Баланс за время операции и пребывания пациентов в ОРИТ  
Данные представлены как медиана (25-75 процентиля)

| Параметры   | Ster             | Gel              | Tetr             | P     |
|---|------------------|------------------|------------------|-------|
|   | (n = 31)         | (n = 29)         | (n = 31)         |       |
| Баланс за время операции                                      |                  |                  |                  |       |
| Объем инфузии (мл)  | 1400 (1400-1900) | 1400 (1000–1650) | 1400 (1000–1600) | 0.005 |
| Баланс за время ИК (мл)                                       | 1150 (880-1430)  | 500 (30–1432)    | 550 (0–1250)     | 0.029 |
| Диурез во время ИК (мл)                                       | 1200 (900–1500)  | 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)           | 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) | 1400 (1175–1713) | 1500 (1000–2000) | 0.016 |
| Баланс за время операции (мл)                                 | 2000 (1415–2200) | 1020 (650–1563)  | 1070 (550–1675)  | 0.001 |
| Баланс в течение 1 суток в ОРИТ                               |                  |                  |                  |       |
| Общая инфузия (мл)  | 2690 (2243–4328) | 2150 (1610–2650) | 2100 (1925–2623) | 0.005 |
| Диурез (мл)   | 2350 (2113–2900) | 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) | 3500 (2713–4123) | 3600 (3000–4270) | 0.001 |
| Общий объем диуреза (мл)                                      | 4300 (3688–4975) | 3350 (2800–3975) | 3550 (2863–4125) | 0.002 |
| Суммарный баланс (мл)   | 1920 (1333–3355) | 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. \* -  $p < 0,05$  по сравнению с Gel и Tetr;

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 коллоидно-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.

Среди показателей интраоперационного периода достоверные различия выявлены во времени ИК, времени окклюзии аорты и количестве шунтов.

Частота АКІ 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 АКІ. Анализ летальности за время госпитализации не показал статистически значимых различий между группами. Анализ летальности за время госпитализации не показал статистически значимых различий между группами. Данные представлены в таблице 5.



Таблица 5. Показатели интраоперационного и послеоперационного периода

| Показатели   | группа Ster<br>(n = 31) | группа Gel<br>(n = 29) | группа Tetr<br>(n = 31) | значение P |
|--|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------|
| Количество шунтов(n)<br>(среднее $\pm \sigma$ )                  | 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 $\pm \sigma$ )                           | 60 $\pm$ 15,5           | 52 $\pm$ 12            | 65 $\pm$ 19             | 0,01       |
| Время окклюзии аорты (мин)<br>(медиана [25-75 процентиль])       | 36(28–45)               | 28 (24–35)             | 37(29–48)               | 0,01       |
| Длительность ИВЛ (ч)<br>(среднее $\pm \sigma$ )                  | 5 $\pm$ 2               | 5,5 $\pm$ 2            | 6 $\pm$ 3               | 0,79       |
| Потребность в инотропной<br>поддержке, n (%)                     | 6(19)                   | 4 (13)                 | 4 (12)                  | 0,74       |
| Длительность пребывания в<br>ОРИТ (дней) (среднее $\pm \sigma$ ) | 1,3 $\pm$ 0,4           | 1,4 $\pm$ 0,8          | 1,6 $\pm$ 0,8           | 0,24       |
| Длительность госпитализации<br>(дней) (среднее $\pm \sigma$ )    | 16 $\pm$ 3,4            | 17 $\pm$ 2,7           | 18 $\pm$ 4              | 0,11       |
| Потребность в проведении<br>ЗПТ n(%)                             | 0(0)                    | 0(0)                   | 0(0)                    | 0,90       |
| Наличие ОППn(%)  | 5 (16)                  | 7 (24)                 | 6(19)                   | 0,77       |
| ОПП(АКИ I) n(%)  | 5 (16)                  | 7 (24)                 | 6 (19)                  | 0,40       |
| ОПП (АКИ II)n(%)   | 0(0)                    | 0(0)                   | 0(0)                    |            |
| ОПП (АКИ 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; АКИ- 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

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 проведении 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.

### 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 коллоидными 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 АКІ 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 термодилуции и измерением таких параметров, как ИГКДО и ИВСВЛ позволяет повысить эффективность и безопасность инфузионной терапии у пациентов, оперированных в условиях ИК.

## ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных в  
действующем перечне ВАК

1. Ломиворотов В.В., Фоминский Е.В., Мороз Г.Б., Шмырев В.А., Ломиворотов В.Н. Сравнительный анализ инфузионной терапии различными инфузионными средами у больных ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения//**Патология кровообращения и кардиохирургия** – 2013 - №4. -С 15-22.
2. Мороз Г.Б. Е.В.Фоминский., А.Н. Шилова., Караськов А.М., Корнилов И.А., Пустоветова М.Г., Ломиворотов В.В. Влияние целенаправленной инфузионной терапии различными инфузионными средами на содержание внесосудистой воды легких у больных ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения//**Общая реаниматология.** - 2015 – Т. 11. - № 3. - С 54-64.
3. Мороз Г.Б. ФоминскийЕ.В. Шилова А.Н. Шмырев В.А. Шахин Д.Г. Ломиворотов В.В. Влияние инфузионной терапии различными видами сбалансированных растворов на функцию почек у пациентов ИБС, оперированных в условиях ИК//**Вестник АиР.** – 2016 - № 1. - С 3-10.

## Прочие публикации

1. Ломиворотов В.В., Шмырев В.А., Ефремов С.М., Пономарев Д.Н., Мороз Г.Б. и др. Нормотермический или гипотермический режимы искусственного кровообращения у пациентов с приобретенными пороками сердца// **Общая реаниматология**. - 2013 г - №4. – С 42-49.
2. Lomivorotov V.V, Shmirev V.A, Efremov S.M, Ponomarev D A, Gleb Moroz G.B,. Hypothermic versus normothermic cardiopulmonary bypass in patients with valvular heart disease // **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**. – 2014. – Т. 28. – №. 2. – С. 295-300.