

На правах рукописи



**МАРИЧЕВ
АЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ**

**ОСОБЕННОСТИ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2020

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент Баутин Андрей Евгеньевич

Официальные оппоненты:

Глушенко Владимир Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), научное отделение анестезиологии, реаниматологии и алгологии, заведующий.

Ленькин Андрей Игоревич - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), кафедра анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского, доцент.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «19» октября 2020 г. в 12:00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Д 208.087.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д. 16) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>.

Автореферат разослан «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Жила Николай Григорьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время отмечается неуклонное снижение летальности, повышение качества и продолжительности жизни, после выполненных операций по реваскуляризации миокарда. Однако частота развития осложнений после этих операций сохраняется на довольно высоком уровне - от 5,4% до 26,3 % [Benoit M.A. et al., 2017; Crawford T.C. et al., 2017]. Такие показатели связаны со многими причинами, основными из которых являются расширение показаний для оперативного лечения заболеваний сердца, увеличение возраста и тяжести сопутствующих заболеваний. В связи с указанными обстоятельствами значительно усложнились аспекты поддержания адекватного гомеостаза в периоперационном периоде.

Одними из актуальных вопросов теории и практики кардиоанестезиологии до сих пор остаются нарушения кислотно-основного состояния (КОС) крови, возникающие в периоперационном периоде. Частота развития метаболического лактат-ацидоза (ЛА) после кардиохирургических операций с искусственным кровообращением (ИК) составляет от 10% до 82,6% [Demers P. et al., 2000; Ranucci M. et al., 2006; Mohsen Mirmohammad Sadeghietal, 2011]. Ацидемия в первый час после операции коррелирует с длительностью пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и с летальностью [Vincent J. L. et al., 2016; Jung B. et al., 2019].

Согласно современным подходам диагностики нарушений КОС, выделяют ацидоз (ацидемию) и алкалоз (алкалему), которые в свою очередь вызываются дыхательными и недыхательными (метаболическими) расстройствами. Метаболический ацидоз, в свою очередь, подразделяется на несколько типов: гиперхлоремический (ацидоз с нормальной анионной разницей) и нормохлоремический ацидоз (ацидоз с повышенной анионной разницей), отдельно выделяется ЛА [Гельфанд Б. Р. и соавт., 2017].

Наиболее значимым в клиническом отношении нарушением КОС является развитие ацидемии, для которой характерен широкий спектр отрицательных воздействий на организм: снижение сердечного выброса (СВ) и артериального давления (АД), снижение эффектов катехоламинов на сердце; снижение почечного и печеночного кровотока; централизация кровообращения; возникновение аритмий re-entry и снижение порога для возникновения фибрилляции желудочков; изменение реологии крови [Kaplan L.J., 2005; Handy J.M. et al., 2008; Oh T.K. et al., 2019]. Помимо клинических проявлений воздействия ацидемии, в экспериментальных работах показано ее отрицательное воздействие на органы и ткани с возникновением морфологических и структурных изменений в миокарде, селезенке, сосудах микроциркуляторного русла [Альфонсова Н.В. и соавт., 2011, 2013].

Ранее основными причинами метаболического ацидоза в кардиохирургии считались низкая объемная скорость перфузии, переливание цитратной донорской крови, неравномерность охлаждения и согревания больного с возникновением температурных градиентов в тканях и «холодовой» сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина [Кукаева Е.А., 1991; Stacpoole, 1983]. Однако и сегодня, на фоне применения усовершенствованных, более физиологичных технологий перфузии и современного анестезиологического обеспечения, мы не можем надежно гарантировать защиту пациента от опасности нарушений метаболизма в ближайшем послеоперационном периоде [Vincent J. L. et al., 2016; Jung B. et al., 2019].

Традиционно наиболее вероятной причиной развития гиперлактатемии и ЛА считается низкая доставка кислорода и гипоперфузия [Трекова Н.А. и др., 2016; Raper R.F. et al., 1997]. В последнее время появились данные, свидетельствующие о том, что метаболический ацидоз может развиваться не только при сниженной, но и при повышенной доставке кислорода и нормальной

тканевой перфузии (нормальные АД, диурез, СВ), что характерно для синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [Vincent J-L. et al., 2005; Koning N.J. et al., 2014]. Это позволяет предположить, что некоторые медиаторы воспаления и эндотоксины способны непосредственно ухудшать процессы окислительного фосфорилирования в клетках и служить причиной накопления лактата. Но данный вопрос остается малоизученным у кардиохирургических пациентов.

Одним из важных и нерешенных вопросов патофизиологии и клинических проявлений нарушений КОС является влияние метаболического ацидоза на гемодинамику большого и малого кругов кровообращения. Большинство публикаций по изучению гемодинамики при изменении pH посвящены описанию состояния большого круга кровообращения и работе левого желудочка [Inoue S. et al., 2001; Minton J., 2017]. Проблемы взаимоотношения нарушений КОС и сосудов малого круга кровообращения, сократимости правого желудочка остаются малоизученными, а имеющиеся публикации носят противоречивый характер и в большей части выполнены в экспериментальных условиях [Лалетин Д.А. и соавт., 2014; Stengl M. et al., 2013; Wu D. et al., 2013].

В связи с этим представляется крайне актуальным исследование нарушений КОС крови после операций на сердце, их влияния на большой и малый круг кровообращения, клиническое течение послеоперационного периода.

Цель исследования

Повысить эффективность интенсивной терапии в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств путем выявления причин развития различных форм метаболического ацидоза, их распространенности, влияния на гемодинамику и клиническое течение.

Задачи исследования

1. Изучить структуру и динамику нарушений кислотно-основного состояния в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств.
2. Определить формы метаболического ацидоза, характерные для раннего послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств. Изучить особенности доставки и потребления кислорода при различных формах метаболического ацидоза.
3. Изучить влияние различных форм метаболического ацидоза на клиническое течение раннего послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств.
4. Изучить изменения гемодинамических параметров большого и малого кругов кровообращения при различных формах метаболического ацидоза в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств.
5. На основе полученных данных разработать оригинальный алгоритм диагностики нарушений кислотно-основного состояния в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Оценить эффективность предложенного оригинального алгоритма.

Научная новизна

Впервые на основе выполненного анализа показателей КОС, гемодинамики и доставки/потребления кислорода показана неоднородная структура метаболического ацидоза в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Обнаружены две формы этого нарушения КОС – лактат-ацидоз на фоне синдрома системного воспалительного ответа и лактат-ацидоз, ассоциированный с синдромом малого сердечного выброса.

Впервые обнаружены различия в клиническом течении основных форм метаболического ацидоза в раннем послеоперационном периоде, определено их неблагоприятное влияние на непосредственные результаты кардиохирургических вмешательств.

Впервые проведен дифференцированный анализ влияния различных форм метаболического ацидоза на параметры гемодинамики большого и малого кругов кровообращения в раннем

послеоперационном периоде. Продemonстрировано разнонаправленное влияние метаболического ацидоза на гемодинамику большого и малого кругов кровообращения.

Впервые на основе лабораторных, инструментальных и клинических данных, полученных в раннем послеоперационном периоде вмешательств на сердце, разработан оригинальный алгоритм для эффективной диагностики нарушений КОС, характерных для пациентов кардиохирургического профиля.

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследование показало, что наиболее значимым для клинического течения послеоперационного периода видом нарушений КОС является метаболический лактат-ацидоз. Доказано наличие двух ведущих форм лактат-ацидоза в послеоперационном периоде: формы, вызванной синдромом малого сердечного выброса, и формы, связанной с системным воспалительным ответом. Это положение крайне важно для практической кардиоанестезиологии, поскольку интенсивная терапия указанных состояний значимо различается. Проведенный теоретический анализ гемодинамических исследований позволил получить важные данные о состоянии малого круга кровообращения при различных формах метаболического ацидоза. Мы показали, что метаболический ацидоз после операций коронарного шунтирования, выполненных в условиях ИК, имеет разнонаправленное влияние на тонус сосудов большого и малого кругов кровообращения. Полученные данные важны для практической анестезиологии ввиду того, что указывают на необходимость настойчивого предупреждения лактат-ацидоза у пациентов с предрасполагающей дисфункцией правого желудочка. Кроме того, выполненное исследование значимо благодаря разработанному оригинальному алгоритму диагностики нарушений КОС, эффективность применения которого подтверждена положительными изменениями в клиническом течении раннего послеоперационного периода.

Методология и методы исследования

Реализация цели исследования и решение поставленных задач проводилось на двух этапах. На первом этапе была изучена структура нарушений КОС в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования. Анализ данных лабораторных тестов, показателей гемодинамики и учет признаков развития ССВО позволил выделить несколько этиологических форм метаболического ацидоза. Было проведено исследование влияния различных форм метаболического ацидоза на течение раннего послеоперационного периода с углубленным изучением гемодинамического профиля, особенностей доставки/потребления кислорода и клинических показателей. Для решения этих задач на этапе I было выполнено проспективное описательное исследование, в которое включили 129 пациентов.

Второй этап предполагал создание алгоритма диагностики нарушений КОС с целью повышения эффективности определения различных форм этих отклонений и обеспечения их своевременной и дифференцированной интенсивной терапии. Поставленные на этом этапе задачи были решены путем выполнения ретроспективного описательного исследования, включившего данные о 350 пациентах.

Оба указанных выше этапа исследования были проведены в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" в период с февраля 2012 по апрель 2017 гг.

Положения, выносимые на защиту

1. Нарушения кислотно-основного состояния развиваются после большинства операций на сердце, выполненных в условиях искусственного кровообращения. Наиболее частым и значимым для течения послеоперационного периода видом нарушений кислотно-основного состояния является метаболический ацидоз. Высокая клиническая значимость нарушений кислотно-основного состояния требует повышения эффективности диагностики этих осложнений.

2. Метаболический ацидоз в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств имеет неоднородную структуру. Наиболее частыми и значимыми для клинического течения формами являются метаболический лактат-ацидоз на фоне системного воспалительного ответа и метаболический лактат-ацидоз, связанный с синдромом малого сердечного выброса. Эти формы по-разному влияют как на потребление и доставку кислорода, так и на гемодинамику.

3. При метаболическом ацидозе изменяются гемодинамические параметры как большого, так и малого кругов кровообращения. Метаболический ацидоз, вызванный системным воспалительным ответом, ассоциирован с разнонаправленными изменениями гемодинамических параметров большого и малого кругов кровообращения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Содержание диссертации соответствует специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)».

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Исследование выполнено на анализе достаточного числа наблюдений, с привлечением современных методов лабораторного и инструментального контроля, для обработки результатов использовался общепризнанный статистический аппарат. Указанные подходы позволили сформулировать в диссертационной работе достоверные выводы, заключения и рекомендации.

По теме диссертационного исследования опубликовано 22 печатных работы. Из них две научные статьи, напечатанные в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Получен патент на изобретение №2472156 «Способ определения гиперхлоремического ацидоза».

Результаты исследований и основные положения работы доложены и обсуждены на: V Беломорском симпозиуме (г. Архангельск, 2013); II научно-практической конференции «Современные стандарты в кардиоанестезиологии. От науки к практике» (г. Новосибирск, 2013); XIX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (г. Москва, 2013); съезде Северо-Западного отделения ФАР «Сообщество анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада» (г. Санкт-Петербург, 2015); XII и XVI всероссийских научно-методических конференциях с международным участием: «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии» (г. Геленджик, 2015, 2019).

Полученные в ходе диссертационного исследования результаты используются в практической и научной работе, учебном процессе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» по специальности анестезиология и реаниматология.

Личный вклад автора

Для выполнения работы автор непосредственно участвовал в составлении дизайна исследования, отборе пациентов, лечении в ближайшем послеоперационном периоде больных после проведенных кардиохирургических вмешательств. Автор самостоятельно выполнил статистический анализ собранных данных и интерпретацию полученных результатов.

Структура и объем диссертации

Текст диссертации изложен на 156 страницах, содержит введение, три главы, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы, список иллюстративного материала и таблиц. В работе имеется 28 таблиц и 12 рисунков. Библиографический указатель содержит 275 источников, из которых 60 отечественных и 215 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Реализация цели исследования потребовала выполнения двух этапов. На первом этапе была изучена структура нарушений КОС в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования (АКШ). Анализ данных лабораторных тестов, показателей гемодинамики и учет признаков развития ССВО позволил выделить несколько этиологических форм метаболического ацидоза. Было проведено исследование влияния различных форм метаболического ацидоза на течение раннего послеоперационного периода с углубленным изучением гемодинамического профиля, особенностей доставки/потребления кислорода и клинических показателей. Для решения этих задач на этапе I было выполнено проспективное описательное исследование, в которое включили 129 пациентов.

Второй этап предполагал создание алгоритма диагностики нарушений КОС, для этого было выполнено ретроспективное описательное исследование, включившее данные о 350 пациентах.

Критерии включения в исследование на этапе I: наличие информированного согласия; возраст: 18 - 70 лет; предстоящее плановое изолированное АКШ в условиях ИК.

Критерии невключения в исследование на этапе I: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40 %; сепсис; хроническая болезнь почек II стадии и выше (KDIGO 2012); острая и хроническая печеночная недостаточность, с оценкой по классификации Чайлд-Пью класса В и С (более 6 баллов); хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма; легочная гипертензия; операция по реваскуляризации правой коронарной артерии.

Критерии включения в исследование на этапе II: возраст пациента от 18 до 70 лет включительно; перенесенное кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК; наличие анализов состояния КОС в пробах артериальной крови, взятых до начала операции, перед подключением ИК, через 20 - 30 мин после отключения ИК и далее через каждые 4 часа на протяжении первых послеоперационных суток.

Критерии невключения в исследование на этапе II: наличие диагностированного в дооперационном периоде септического состояния.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование на этапе I. В проспективное исследование структуры нарушений КОС были включены 129 пациентов после плановых АКШ, выполненных в условиях ИК. Указанные вмешательства были проведены в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" в 2012-2017 гг. Основные характеристики этих больных представлены в Таблице 1.

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование на этапе II. Разработка алгоритма диагностики нарушений КОС и программы ЭВМ была проведена на основании ретроспективного анализа данных медицинской документации 350 пациентов, перенесших плановые хирургические вмешательства на сердце с применением ИК. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование на этапе II, и сведения о выполненных операциях представлены в Таблице 2.

Периоперационное ведение пациентов. Всем больным во время оперативного вмешательства проводили общую внутривенную анестезию и ИК по единому протоколу, принятому в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Индукция анестезии: фентанил 5 мкг/кг, инфузия пропофола 0,75 – 1 мг/кг. Миоплегия: пипекурония бромид 0,1 мг/кг. Поддержание анестезии: инфузия пропофола в дозе 4 - 6 мг/кг/час. Использовали болюсное введение фентанила в дозе не менее 25 мкг/кг до момента подключения ИК и не менее 30 – 40 мкг/кг за всю операцию.

Таблица 1 - Основные антропометрические показатели и клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование на этапе I ($M \pm SD$), $n = 129$

Показатель		Значение
Возраст, лет		61,2±8,3
Пол:	Мужской, n (%)	91 (70,5%)
	Женский, n (%)	38 (29,5%)
Вес, кг		80,6±14,9
Рост, см		169±9,6
Индекс массы тела, кг/м ²		28,1±4,2
Площадь поверхности тела, м ²		1,91±0,21
Сумма баллов по EuroSCORE II, %		1,73 ± 0,6
ОИМ в анамнезе, абс. (%)		70 (54,2%)
ОАСНК, абс. (%)		2 (1,55%)
Стеноз сонных артерий > 50%, n (%)		1 (0,77%)
ФВ ЛЖ, %		60,5±20,2
Конечно-диастолический объем левого желудочка, мл		142±45,9
Ударный объем левого желудочка, мл		84 (72;94)
Нарушения ритма сердца в анамнезе, n (%)		45 (34,8 %)
Гипертоническая болезнь, n (%)		109 (84,5 %)
СН II ф.к. по NYHA, n (%)		69 (53,5 %)
СН III ф.к. по NYHA, n (%)		45 (34,9 %)
СН IV ф.к. по NYHA, n (%)		15 (11,6 %)
Ожирение I-II ст., n (%)		35 (27,1 %)
СД 2, n (%)		25 (19,4 %)

ОАСНК – облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей; ОИМ – острый инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; СД 2 – сахарный диабет второго типа.

Таблица 2 - Основные антропометрические показатели и сведения о выполненных операциях у пациентов, включенных в исследование на этапе II ($M \pm SD$), $n = 350$

Показатель		Значение
Пол	мужчины, n (%)	259 (74%)
	женщины, n (%)	91 (26%)
Средний возраст, лет		56±8,6
Рост, см		170±8,2
Площадь поверхности тела, м ²		1,91±0,17
ФВ ЛЖ, %		62±11,2
Сумма баллов по EuroSCORE II, %		1,98±1,43

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ИК проводили аппаратом Stokert S3 (Германия) с использованием одноразовых мембранных оксигенаторов. Подключение осуществляли по стандартной схеме путем канюлирования восходящей аорты и правого предсердия двухступенчатой канюлей. Во время перфузии поддерживали следующие параметры: среднее перфузионное давление = 70 ± 5 мм рт. ст., объемная скорость перфузии – 2,4 л/мин/м². При этом pO_2 в артериальной крови удерживали в диапазоне 150 - 250 мм рт. ст., а pCO_2 - в диапазоне 33 - 38 мм рт. ст. Контроль системной гепаринизации (расчетная доза гепарина - 300 Ед/кг) выполнялся путем измерения активированного времени свертывания, которое было не менее 480 секунд. Противоишемическая защита миокарда осуществлялась методом изотермической прерывистой кровяной кардиopleгии (обогащенная калием оксигенированная аутокровь подавалась анте- и ретроградно каждые 15 минут в течение 2-3

минут). Температурный режим: умеренная гипотермия, с последующим согреванием до 36,5° С в носоглотке перед отключением ИК. В послеоперационном периоде проводился мониторинг температуры крови с помощью катетера Swan-Ganz и температуры кожи на конечности.

Пациентам с низкими показателями центральной гемодинамики и доставки кислорода проводили коррекцию: инфузионная терапия, ино- и вазотропная поддержка, гемотрансфузии.

ИВЛ в послеоперационном периоде проводили аппаратом Savina (Dräger, Германия) в режиме нормовентиляции: дыхательный объем 8 мл/кг, SpO₂ - 97 - 99%, положительное давление конца выдоха - 5 см вод. ст.

Характеристика параметров, изучаемых в ходе исследования. Контроль изучаемых параметров проводился в интраоперационном периоде и на протяжении 48 часов после операции в десяти временных точках. Кроме того изучалось клиническое течение послеоперационного периода в течение 30 суток без последующего наблюдения.

Методика оценки кислотно-основного состояния. Основу данного направления представляли лабораторные исследования кислотно-основного, газового и электролитного состава крови (смешанной венозной и артериальной) в указанных выше временных точках с помощью аппарата «ABL 800 Radiometer» (Radiometer, Швеция). На этапе I было проанализировано 1032 проб крови на газовый состав и КОС, а на этапе II было выполнено и проанализировано 2038 подобных проб крови.

Критерии диагностики различных видов нарушений КОС были определены в соответствие с рекомендациями, представленными в национальных и международных руководствах [Малышев В. Д., 2005; Гельфанд Б. Р. и соавт., 2017; Kellum J. A., 2015].

Терапия нарушений КОС была в первую очередь направлена на устранение этиологического фактора (нормализацию газообмена, устранение гипоксии тканей и водно-электролитных нарушений). Критерием коррекции метаболического ацидоза с использованием инфузии буферных растворов (Sodiumhydrocarbonate) было снижение pH артериальной крови менее 7,2 [Dellinger R.P. et al., 2008; Kraut J.A., Madias N.E., 2010; Kim H.J. et al., 2013]. Расчет вводимой дозы 8,4% р-ра производили на основании формулы: доза (мл) = 0,3*Мт(кг)*(-BE), где Мт - масса тела, кг; BE - дефицит оснований, ммоль/л [Малышев В.Д., 1985].

Дополнительную информацию о причинах развития нарушений КОС получали на основе общего клинического и биохимического анализов крови через 12 и 24 часов после ИК, определяли концентрацию глюкозы, тропонина I, АСТ, АЛТ, СРБ, общего белка и альбумина.

Для оценки выраженности ССВО проводили забор проб артериальной крови для иммуноферментного анализа уровня интерлейкина 8 (ИЛ-8) и СРБ ультрачувствительным методом в точках 0, 1, 6, 12, 18, 24 часа после операции. Концентрацию уровня цитокинов в данных точках измеряли у 100 пациентов. Для лабораторного контроля ССВО были использованы наборы реактивов фирм BenderMedsystems и eBioscience на биохимическом анализаторе “CobasIntegra400” (Hoffmann-LaRoche, Швейцария). Кроме того, с целью оценки выраженности ССВО проводилась оценка уровня лейкоцитов в венозной крови (в точках 0, 24 и на 5-е сутки) и термометрия.

Методика оценки показателей гемодинамики большого и малого кругов кровообращения. Изучали данные, полученные при прямом измерении АД, центрального венозного давления (ЦВД) и давления в легочной артерии (ДЛА), а также показателей центральной гемодинамики, измеренных методом препульмональной термодиллюции с помощью катетера Swan-Ganz на мониторном комплексе S/5 (GE Healthcare, США). Исследование проводилось во всех указанных выше временных точках.

Методика оценки показателей клинического течения. Изученные показатели клинического течения послеоперационного периода включали: 1) длительность послеоперационной

ИБЛ; 2) продолжительность лечения в ОРИТ; 3) общее время пребывания больного в стационаре; 4) учет осложнений в период нахождения пациента в стационаре; 5) исход госпитализации.

Методы статистической обработки результатов исследования. Формирование базы данных производилось с помощью персонального компьютера с использованием программы «Microsoft Excel 2000», а дальнейший статистический анализ - с помощью программного комплекса «Statistica 7.0» для Windows (Statsoft Inc., США). Использовались методы вариационной статистики. Определяли числовые характеристики положения, рассеяния и вида распределения переменных. Проводили оценку значимости различия показателей в независимых и связанных выборках по t-критерию Стьюдента. При непараметрическом распределении использовали Манн-Уитни U-тест и тест Ньюмана-Кейлса. При сравнении качественных признаков применяли точный критерий Фишера. Критический уровень значимости различий принят за 0,05. Данные представлены в виде медиана (25-й; 75-й процентиль) в случаях непараметрического распределения и в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), при параметрическом распределении.

Результаты исследования и их обсуждение

Структура нарушений кислотно-основного состояния после кардиохирургических вмешательств. Анализ КОС крови у пациентов после операций на сердце показал, что максимальная частота развития различных нарушений отмечена через 4 ч после окончания вмешательств. В этой временной точке только у 34 (26,4%) пациентов не было каких-либо отклонений со стороны КОС. Данные о структуре нарушений представлены в Таблице 3. Наиболее распространенным отклонением оказался метаболический ацидоз, отмеченный у 66 пациентов (частота развития составила 51,9%).

Как следует из приведенных в Таблице 3 данных, метаболический ацидоз был представлен двумя видами: абсолютно превалирующим ЛА, значимо более редким гиперхлоремическим (5 из 66 случаев). Нормохлоремический ацидоз не наблюдался.

Таблица 3 - Структура нарушений кислотно-основного состояния через 4 часа после выполненных аорто-коронарных шунтирований, n = 129

Нарушение кислотно-основного состояния		Число пациентов (%)
Без нарушений кислотно-основного состояния		34 (26,4%)
Ацидоз метаболический	лактат-ацидоз	61 (47,3%)
	гиперхлоремический	5 (3,9%)
	нормохлоремический	0
Ацидоз дыхательный		2 (1,5%)
Ацидоз смешанный		3 (2,3%)
Алкалоз недыхательный		1 (0,8%)
Алкалоз дыхательный компенсированный		7 (5,4%)
Алкалоз дыхательный		16 (12,4%)
Всего		129 (100%)

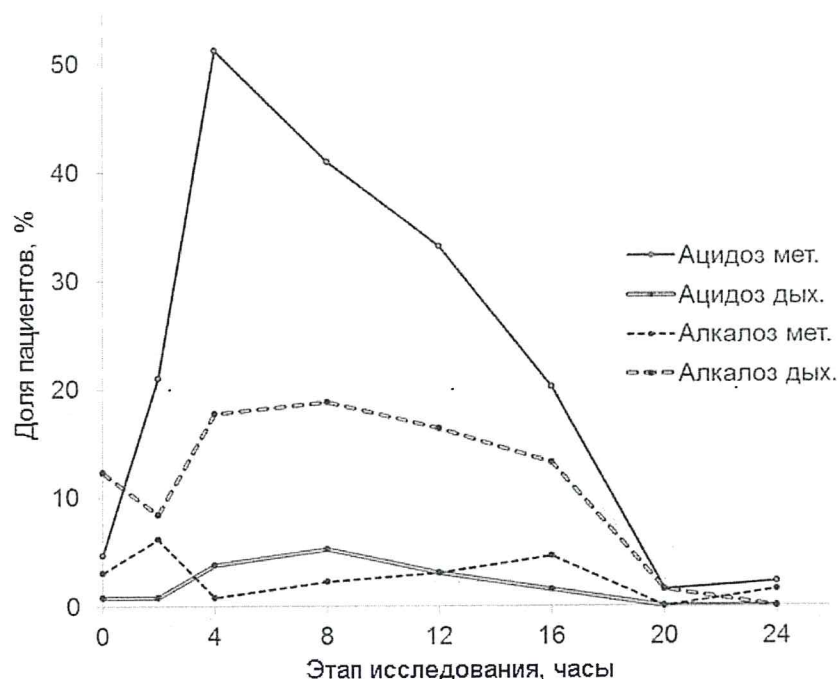


Рисунок 1 – Частота развития четырех основных форм нарушений КОС на этапах периоперационного периода аортокоронарного шунтирования

Значимое преобладание метаболического ацидоза (прежде всего в виде ЛА) сохраняло актуальность на протяжении почти всего периоперационного периода (Рисунок 1). В первые часы после АКШ частота развития метаболического ацидоза в десятки раз превышала частоту метаболического алкалоза и была значительно выше нарушений КОС, ассоциированных с респираторными расстройствами.

Доставка и потребление кислорода при различных формах метаболического ацидоза. В соответствии с современными представлениями, наиболее значимой и частой причиной развития метаболического ацидоза является несоответствие между доставкой и потреблением кислорода. Используя данные о газовом составе артериальной и смешанной венозной крови, а также показатели центральной гемодинамики, мы изучили доставку и потребление кислорода при различных формах метаболического ацидоза (Таблица 4).

Таблица 4 – Показатели доставки и потребления кислорода через 4 часа после завершения операции в группах сравнения, медиана (25-ый; 75-ый процентиль)

Показатель	Норма (n = 34)	ЛА (n = 61)	ГХА (n = 5)
DO ₂ I, мл/мин/м ²	358 (318; 424)	441 (345; 531)*	365 (314; 473)
VO ₂ I, мл/мин/м ²	107 (95; 113)	92 (81; 114)	106 (62; 147)
O ₂ ER, %	29 (24,8; 31,6)	22,7 (17,7; 27,3)*	22 (18,7; 34,6)*

ГХА – гиперхлоремический ацидоз; ЛА – лактат-ацидоз; DO₂I – индекс доставки кислорода; VO₂I – индекс потребления кислорода; O₂ER – коэффициент экстракции кислорода. * - p<0,05 при сравнении с группой пациентов без нарушений КОС

Обращало на себя внимание то, что медиана индекса доставки кислорода (DO₂I) в группе лактат-ацидоза была в пределах диапазона нормальных значений (300 – 500 мл/мин/м²) и даже значимо превосходила этот показатель, отмеченный в группе пациентов без нарушений КОС. Важно отметить, что доля пациентов с высокой доставкой кислорода в группе ЛА значимо

превосходила таковую в группе с отсутствием нарушений КОС. Как следует из данных, представленных на Рисунке 2, тенденция к более высокой доставке кислорода сохранялась в группе ЛА на протяжении первых 12 ч после операции, а во временных точках 4 и 8 часов этот показатель у пациентов без нарушений КОС был значимо ниже, чем в случаях развития ЛА.

При анализе показателей транспорта и потребления кислорода (Таблица 4) обращали на себя внимание низкие значения потребления кислорода в группе ЛА на фоне его достаточно высокой доставки. Это закономерно отразилось в низком показателе экстракции кислорода (O_2ER). Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании O_2ER у пациентов с ЛА был значимо ниже, чем у пациентов без нарушений КОС на протяжении первых 12 ч после операции (Рисунок 3).

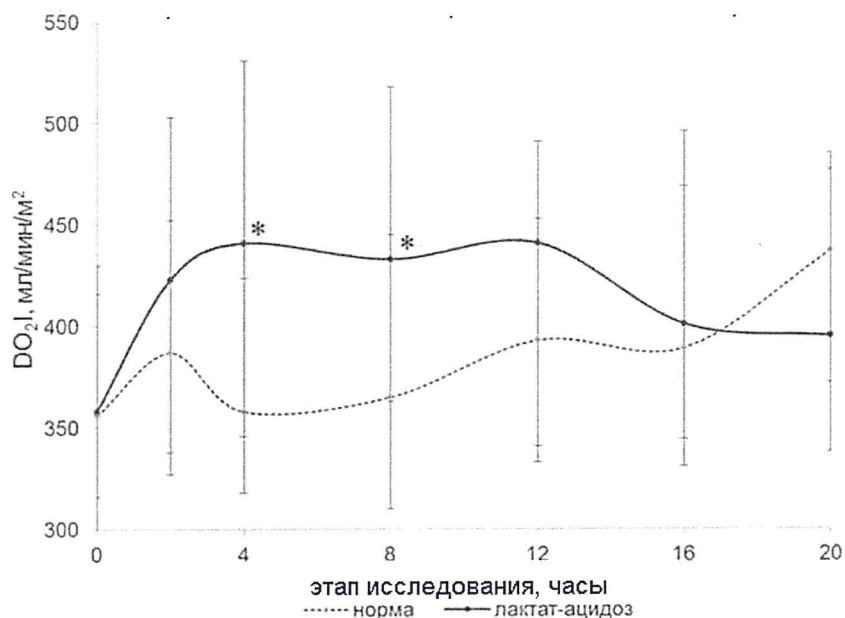


Рисунок 2 – Динамика индекса доставки кислорода в периодоперационном периоде у пациентов без нарушений КОС и в случаях развития ЛА. Данные представлены в виде медиана (25-ый; 75-ый процентиль); * - $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении

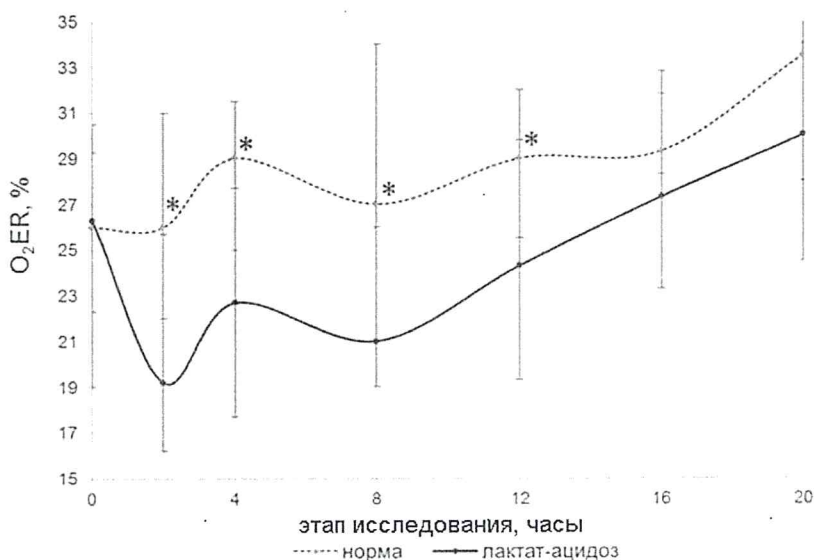


Рисунок 3 – Динамика коэффициента экстракции кислорода в периодоперационном периоде у пациентов без нарушений КОС и в случаях развития ЛА. Данные представлены в виде медиана (25-ый; 75-ый процентиль); * - $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении

Таким образом, выполненное исследование продемонстрировало, что метаболический ЛА после кардиохирургических вмешательств сопровождался нормальными или повышенными показателями доставки кислорода на фоне сниженной экстракции и был ассоциирован с нормальными значениями производительности сердца и сниженным сопротивлением большого круга кровообращения. Найденные особенности гемодинамического профиля и параметров доставки/потребления кислорода указывали на наличие нескольких возможных причин развития ЛА и требовали их исследования.

Причины развития лактат-ацидоза в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Принимая во внимание распространенное мнение о том, что основной причиной ЛА после операций на сердце является синдром малого сердечного выброса (СМСВ), приводящий к гипоксии большого массива тканей с накоплением молочной кислоты (продукционный ЛА типа «А»), мы выделили группу ЛА-СМСВ (лактат-ацидоз на фоне СМСВ). В эту группу вошли пациенты, у которых DO_2I был менее 300 мл/мин/м² вследствие низкого сердечного индекса (СИ менее 2,5 л/мин/м²). Таких пациентов оказалось 9 (14,7% от общего числа случаев ЛА).

Как было указано в Таблице 3, в раннем послеоперационном периоде 129 АКШ ЛА развился у 61 пациента. Дальнейший анализ показателей, транспорта и потребления кислорода у пациентов с лактат-ацидозом, не имевших СМСВ, выявил достаточно высокие значения DO_2I и производительности сердца на фоне сниженной экстракции кислорода. Подобный метаболический профиль характерен для ССВО. В соответствии с международными рекомендациями, обнаруженные признаки могли быть достаточным основанием для постановки диагноза ССВО [Landis R.C. et al., 2010]. Учитывая вышесказанное, мы выделили группу ЛА-ССВО (лактат-ацидоз на фоне ССВО). Из 61 пациента с ЛА в эту группу вошли 30 больных (49,2 %) с доставкой кислорода, значимо превышающей нормальные значения (DO_2I более 500 мл/мин/м²) и СИ более 2,5 л/мин/м².

Развитие ЛА у оставшихся 22 пациентов (с DO_2I от 300 до 500 мл/мин/м²) сложно связать с СМСВ или ССВО, поскольку у них не наблюдалось значительного снижения производительности сердца, а доставка кислорода находилась в пределах нормальных значений. Возможно, имел место комплексный характер нарушений или наличие каких-то дополнительных факторов.

Еще одной причиной наличия высокой концентрации лактата могло быть снижение утилизации молочной кислоты в печени при выраженной дисфункции этого органа (ретенционный ЛА типа «Б»). Однако ни у одного из 129 пациентов в раннем послеоперационном периоде не было признаков развернутой острой печеночной недостаточности. Мы не обнаружили статистически значимых различий в концентрации маркеров цитолиза, показателях синтетической функции печени и обмена билирубина между группой пациентов с ЛА и пациентами без нарушения КОС. Так в группе без нарушений КОС АЛТ 16,5 (14; 27,5) Ед/л, АСТ 35,5 (29; 44,5) Ед/л, альбумин 32,5 (31; 34,5) г/л, МНО 1,21 (1,17; 1,27), общий билирубин 17,7 (12,5; 22,3) мкмоль/л. В группе ЛА: АЛТ 21,9 (18,7; 36,2) Ед/л, АСТ 46,8 (35,6; 65,6) Ед/л, альбумин 31,9 (30,5; 34,5) г/л, МНО 1,25 (1,16; 1,29), общий билирубин 18,1 (13,2; 22,7) мкмоль/л.

Исследование показателей центральной гемодинамики, доставки и потребления кислорода у пациентов с различными формами метаболического лактат-ацидоза. Как следует из данных, представленных в Таблице 5, ЛА на фоне ССВО характеризовался значимым преобладанием производительности сердца с выраженной вазоплегией. Кроме того, было обнаружено значимое снижение экстракции кислорода, свойственное проявлениям системного воспаления.

Низкая производительность сердца в подгруппе ЛА-СМСВ сопровождалась значимо меньшим, в сравнении с подгруппой ЛА-ССВО, показателем венозной сатурации и значимо преобладающей экстракцией кислорода. Достаточно характерным для СМСВ было и обнаруженное в этой подгруппе повышенное периферическое сосудистое сопротивление.

Вероятной причиной снижения производительности сердца у этих пациентов было интраоперационное повреждение миокарда, о чем свидетельствовала статистически значимая более высокая, чем в подгруппе ЛА-ССВО и у пациентов без нарушений КОС, концентрация тропонина I через 24 часа после операции.

Таблица 5 – Показатели центральной гемодинамики, доставки и потребления кислорода у пациентов без нарушений кислотно-основного состояния и в случаях развития лактат-ацидоза различной этиологии, медиана (25-ый; 75-ый процентиль)

Показатель	Норма n = 34	ЛА-СМСВ n = 9	ЛА-ССВО n = 30	ЛА-нормDO ₂ I n = 22
АДср, мм рт. ст.	85,7 (78; 93)	82 (81; 87)	77,3 (69,7; 83,3)	70 (67; 73,6)
ДЛАСр, мм рт. ст.	18 (15; 21)	23 (17; 26)	22 (20; 25)	21 (16; 25)
СИ, л/мин/м ²	2,6 (2,4; 3,0)	2,2 (2,2; 2,5)*	3,9 (3,1; 4,2)*#	2,8 (2,6; 3,2)
ИУО, мл/м ²	37 (29; 39)	27 (27; 37)	45 (36; 52)	37 (32; 51)
ИОПСС, дин*сек/см ⁵ *м ²	2258 (1837; 2624)	2840 (2272; 2872)*	1525 (1335; 1858)*#	1866 (1495; 2266)
ДЗЛА, мм рт. ст.	12 (9,5; 13,5)	13 (12; 14)	12 (10; 13)	12,5 (9; 13)
O ₂ ER, %	29 (24,7; 31,6)	30 (27,0; 33,3)*	17,9 (15; 22,9)*#	24,1 (22,2; 28,8)
SvO ₂ , %	71 (67; 75)	68 (61; 75)*	80,5 (76; 84,5)*#	75 (69,5; 77,5)
Тропонин I через 24 часа, нг/мл	1,28 (0,87; 2,62)	18,81 (12,1; 25,55)*	3,85 (1,50; 5,57)#	1,11 (1,07; 2,06)

СИ – сердечный индекс; ИУО – индекс ударного объема; ИОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления. * - p < 0,05 при сравнении с группой нормы, # - p < 0,05 при сравнении с группой ЛА-СМСВ

Синдром системного воспалительного ответа как причина развития одной из форм метаболического лактат-ацидоза в послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования. С целью подтверждения влияния ССВО на развитие ЛА мы провели анализ активности маркеров системного воспалительного ответа в исследуемых подгруппах. Тенденция к повышенному содержанию лейкоцитов в подгруппе ЛА-ССВО была обнаружена через 12 часов после операции, а через 24 часа этот показатель был статистически значимо выше, чем в группе пациентов без нарушений КОС. Через 12 часов после АКШ в подгруппе ЛА-ССВО был обнаружен статистически значимо более высокий, чем у пациентов без нарушений КОС, уровень ИЛ-8: 13,04 (9,36; 15,93) пг/мл против 9,88 (8,24; 14,17) пг/мл, соответственно, p = 0,049. В этой же подгруппе через 48 часов после операции была обнаружена тенденция к более высокому содержанию СРБ: 155,5 (121,0; 159,1) против 113,3 (32,9; 139,2) мкг/мл, p > 0,05.

Обнаруженные различия развития двух основных форм метаболического лактат-ацидоза в послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования. Анализ показателей КОС, определенных через 4 часа после окончания АКШ, продемонстрировал, что в этой временной точке наиболее выраженным метаболический ацидоз был в подгруппе ЛА-ССВО (Таблица 6). Уровень лактата в этой подгруппе был значимо выше, чем при развитии СМСВ, кроме того,

имелась тенденция к более низким значениям pH и BE.

Таблица 6 – Показатели КОС на 4 час после операции в подгруппах с различными формами метаболического лактат-ацидоза, медиана (25-ый; 75-ый процентиль)

Показатель	Норма n= 34	ЛА-СМСВ n = 9	ЛА-ССВО n = 30	ЛА-нормDO ₂ I n=22
Лактат, ммоль/л	1,6 (1,4; 1,9)	3,7(2,8; 6,8)*	5,3(3,6; 8,6)*#	3,6 (1,9; 5,5)*
pH	7,4(7,38; 7,44)	7,38(7,31;7,39) *	7,36(7,29; 7,39) *	7,38 (7,33; 7,39)*
BE, ммоль/л	-1,5 (-3,4; -0,4)	-2,5 (-4,1; -1,2)*	-3,35 (-4,7; -1,7) *	-2,1 (-3,8; -0,8)

Как следует из данных, представленных на диаграмме (Рисунок 4), для метаболического ЛА на фоне ССВО было характерно быстрое развитие гиперлактатемии с достижением максимальной концентрации лактата к 8 часу после завершения АКШ. Затем выраженность ацидоза значительно снижалась, у большинства пациентов этой подгруппы к концу первых послеоперационных суток нарушений КОС не наблюдалось. В случаях развития ЛА на фоне СМСВ содержание лактата повышалось медленнее, достигая пика к 12 послеоперационному часу. Увеличенное содержание лактата сохранялось дольше, у большинства пациентов этот период превышал двое суток.

Определение факторов, влияющих на развитие различных форм метаболического ацидоза в послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования. Мы не обнаружили значимых различий в данных, характеризующих дооперационное состояние пациентов из группы ЛА-ССВО и ЛА-СМСВ. Кроме того, в выполненном исследовании не удалось найти каких-либо значимых различий в показателях интраоперационного течения (время ИК и период пережатия аорты, уровень интраоперационной гипотермии, характеристики проведенной анестезии) между группами ЛА-ССВО и ЛА-СМСВ.

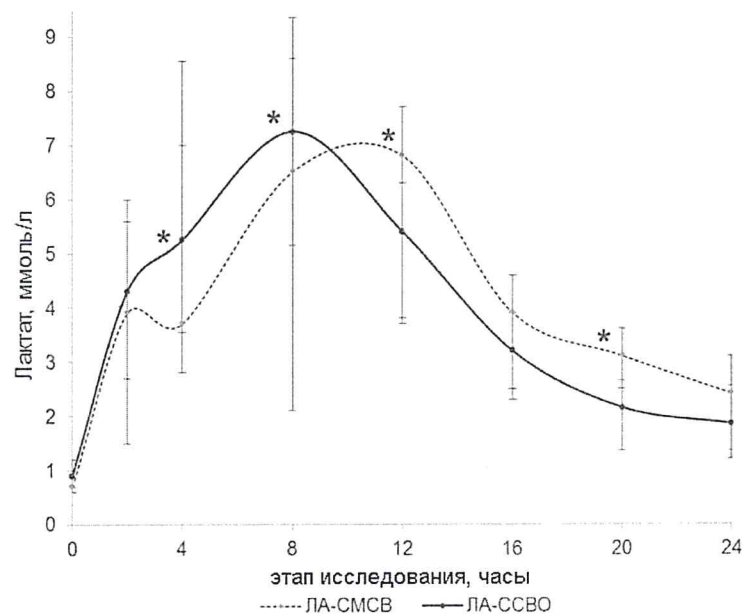


Рисунок 4 – Динамика содержания лактата в подгруппах ЛА-СМСВ и ЛА-ССВО в периоперационном периоде; *- p < 0,05 при межгрупповом сравнении

Клиническое течение раннего послеоперационного периода при различных видах метаболического ацидоза. При анализе течения послеоперационного периода было выявлено, что

метаболический ацидоз ассоциирован с увеличением периода респираторной поддержки на 26,7 %, продолжительности пребывания в ОРИТ в 2 раза, ростом числа послеоперационных осложнений в 1,7 раза (Таблица 7). Единственный летальный исход, зафиксированный в изучаемой выборке, произошел в группе ЛА.

Таблица 7 – Показатели течения раннего послеоперационного периода в группах пациентов без нарушений КОС и при лактат-ацидозе, медиана (25-ый; 75-ый процентиль)

Показатель	Норма (n=34)	ЛА (n=61)
Длительность ИВЛ, ч	11 (9; 14)	15 (12; 17)*
Длительность пребывания в ОРИТ, суток	1 (1; 1)	2 (1; 2)*
Сроки госпитализации, суток	14 (11;16)	17,5 (14;19)
Нарушения ритма сердца, n (%)	4 (11,8%)	17 (27,9%)*
Инфаркт миокарда, n (%)	0	3 (4,9%)
СМСВ с применением инотропной терапии, n (%)	2 (5,9%)	13 (21,3%)*
Вазоплегия с применением вазопрессоров, n (%)	5 (14,7%)	33 (54,1%)*
ОНМК, n (%)	1 (2,9%)	0
Делирий, n (%)	1 (2,9%)	1 (1,6%)
ОДН с продленной (более 24 часов) ИВЛ, n (%)	1 (2,9%)	0
ОПН, требующая заместительной терапии, n (%)	0	1 (1,6%)
Инфекционные осложнения, n (%)	1 (2,9%)	6 (9,8%)
Летальность, n (%)	0	1 (1,6%)

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СМСВ – синдром малого сердечного выброса; ОПН – острая почечная недостаточность; ОДН – острая дыхательная недостаточность; * - $p < 0,05$ при сравнении с группой нормы.

Детальный анализ случаев осложнений течения послеоперационного периода выявил значимое преобладание нарушений ритма сердца и СМСВ в группе пациентов с метаболическим ЛА. Суммарная частота всех нарушений ритма сердца (фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков, нарушения проводимости) была статистически значимо в два раза выше при развитии ЛА, чем в случаях, когда нарушения КОС отсутствовали.

При анализе влияния различных форм метаболического ЛА на клиническое течение раннего послеоперационного периода АКШ было отмечено значимое преобладание сроков проведения ИВЛ, лечения в ОРИТ и госпитализации в группе ЛА-ССВО по сравнению с пациентами, не имевшими нарушений КОС. Аналогичные тенденции были найдены при сравнении группы ЛА-СМСВ с пациентами, не имевшими нарушений КОС. Значимых межгрупповых различий в показателях клинического течения при сравнении пациентов с ЛА-СМСВ и ЛА-ССВО мы не обнаружили.

Особенности гемодинамики большого и малого кругов кровообращения при различных формах метаболического лактат-ацидоза. При анализе гемодинамических параметров, зафиксированных через четыре часа после окончания АКШ, были обнаружены разнонаправленные изменения гемодинамики большого круга кровообращения при ЛА, развившимся на фоне СМСВ, или ассоциированном с ССВО.

В подгруппе ЛА-СМСВ наблюдалось вызванное интраоперационным повреждением миокарда снижение производительности сердца. Адекватное перфузионное давление в этих условиях поддерживалось за счет компенсаторного увеличения сосудистого сопротивления большого круга кровообращения (Рисунок 5). Напротив, ЛА при ССВО был ассоциирован со значимой вазоплегией и увеличением производительности сердца.

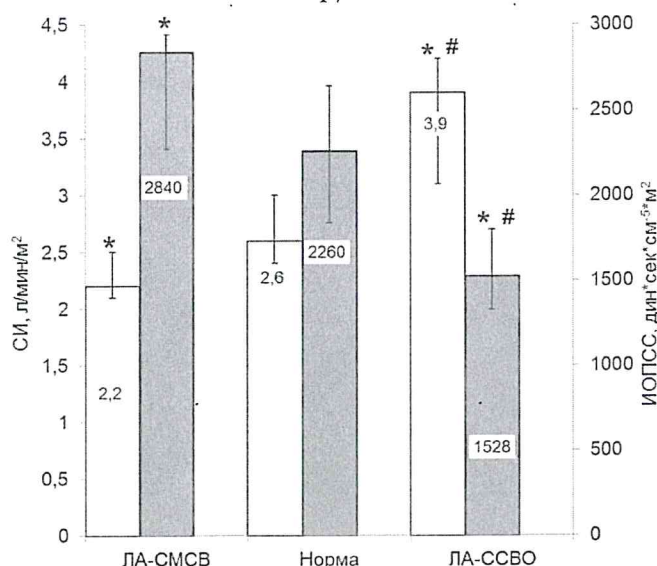


Рисунок 5 – Гемодинамический профиль пациентов без нарушений кислотно-основного состояния, а также у больных подгрупп ЛА-СМСВ и ЛА-ССВО через четыре часа после операции. * - $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой нормы, # - $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой ЛА-СМСВ.

Для углубленного анализа влияния различных форм ЛА на кровообращение малого круга были проанализированы результаты 463 одновременных измерений показателей гемодинамики и КОС, выполненных в первые послеоперационные сутки АКШ. При этом в анализ были включены все найденные измерения без отклонений КОС (335), с признаками ЛА на фоне СМСВ (32) или ЛА при ССВО (96).

Проведенный анализ подтвердил обнаруженные ранее разнонаправленные изменения в большом круге кровообращения при ЛА на фоне СМСВ и ЛА, ассоциированном с ССВО. Однако воздействие на малый круг кровообращения двух изучаемых форм ЛА было во многом сходным (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели гемодинамики большого и малого кругов кровообращения при лактат-ацидозе различной этиологии, медиана (25-ый; 75-ый процентиль)

Показатель	Норма 335 измерений	ЛА-СМСВ 32 измерения	ЛА-ССВО 96 измерений
СИ, л/мин/м ²	2,7 (2,3; 3,2)	2,2 (2; 2,6)***	3,3 (3,1; 3,9)***###
АДср, мм рт. ст.	83 (76; 90)	80 (72; 87)	77 (73; 86)*
ДЛАср, мм рт. ст.	18 (15; 21)	20 (16; 23)*	20 (18; 24)*
ДЗЛА, мм рт. ст.	11 (7; 12)	9 (5; 11)	11 (9; 13)
ЦВД, мм рт. ст.	10 (8; 12)	12 (10; 12)*	10 (7; 10)
ИОПСС, дин*сек/см ⁵ *м ²	2141 (1765; 2646)	2541 (1985; 2920)*	1615 (1420; 1858)***###
ИЛСС, ин*сек/см ⁵ *м ²	222 (172; 293)	253 (222; 453)*	235 (178; 353)*
ИУРЛЖ, г*мин/м ²	33,9 (27,2; 41,3)	24,7 (22,1; 30,8)***	39,0 (34,0; 45,5)***###
ИУРПЖ, г*мин/м ²	4,4 (3,2; 5,6)	4 (3,7; 5,0)	6,1 (4,9; 8,9)***###

ИУО – индекс ударного объема; ИОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления; ИЛСС – индекс легочного сосудистого сопротивления; ИУРЛЖ – индекс ударной работы левого желудочка; ИУРПЖ – индекс ударной работы правого желудочка; * - $p < 0,05$ при сравнении с группой нормы; ** - $p < 0,01$ при сравнении с группой нормы; *** - $p < 0,001$ при сравнении с группой нормы; # - $p < 0,05$ при сравнении с группой ЛА-СМСВ; ## - $p < 0,01$ при сравнении с группой ЛА-СМСВ; ### - $p < 0,001$ при сравнении с группой ЛА-СМСВ.

Как в подгруппе ЛА-ССВО, так и в подгруппе ЛА-СМСВ было обнаружено значимое увеличение давления в малом круге кровообращения и рост сопротивления сосудистого русла легких. При СМСВ, вследствие снижения объема системного кровотока, увеличение ИЛСС не сопровождалось выраженным увеличением нагрузки на ПЖ. Имелась тенденция к умеренному снижению ИУРПЖ.

Значимое увеличение давления в малом круге и сопротивления сосудов легких при ЛА, ассоциированном с ССВО, происходило на фоне выраженного роста сердечного выброса. Эти изменения закономерно приводили к увеличению нагрузки на ПЖ, что отражалось в значимом росте ИУРПЖ.

По нашему мнению, представленные результаты подтверждают непосредственное влияние ацидоза на сосудистый тонус легких, что является определяющим в гемодинамическом профиле малого круга кровообращения. В то же время изменения в большом круге были вызваны снижением ОПСС при системной воспалительной реакции или падением сердечного выброса при СМСВ, но не самим по себе изменением уровня рН.

Обнаруженное влияние метаболического ацидоза на малый круг имеет значение для клинической практики, поскольку указывает на необходимость тщательного контроля КОС у пациентов с дисфункцией ПЖ, для которого повышение сопротивления русла легких имеет критическое значение.

Оригинальный алгоритм диагностики нарушений кислотно-основного состояния в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Второй этап нашего исследования предполагал создание алгоритма диагностики нарушений КОС с целью повышения эффективности определения различных форм этих отклонений и обеспечения их своевременной и дифференцированной интенсивной терапии. Для повышения качества диагностики и сокращения временных затрат на основе алгоритма была создана программа ЭВМ. Исследования, выполненные на этом этапе, обеспечили решение следующих задач: 1) разработку модели; 2) создание алгоритма и программы ЭВМ; 3) оценку эффективности предложенного алгоритма в клинических условиях.

Первоначально была разработана модель диагностики и доказана возможность использования предложенных математических формул. Основой для этого послужило исследование 2038 анализов КОС и газового состава артериальной крови 350 пациентов, выполненных в ближайшем послеоперационном периоде хирургических вмешательств на сердце в условиях ИК. Мы проанализировали предложенные ранее алгоритмы диагностики нарушений КОС [Хартиг В., 1987; Малышев В.Д., 2005; Howard E. Corey, 2003, 2005; Kellum J.A. et al., 2005] и выявили тот факт, что основные затруднения вызывает распознавание следующих форм отклонений: метаболического ацидоза с респираторной компенсацией; смешанного ацидоза; смешанного алкалоза; гипохлоремического ацидоза; лактат-ацидоза. Повышение эффективности оценки указанных состояний потребовало ввести в математическую модель дополнительные формулы (pH_{cal} , $[\text{HCO}_3^-]_{\text{cal}}$, BE_{cal} , pH_{co_2}). В дальнейшем был разработан алгоритм, предложены и обоснованы критерии диагностики различных вариантов нарушений КОС.

После индексации всех этапов алгоритма, с помощью языка программирования Builder2007 Professional R2, разработали программу ЭВМ для диагностики нарушений КОС и предоставления возможных путей их коррекции. В Федеральной службе по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам зарегистрирована программа ЭВМ «Диагностика нарушений кислотно-основного состояния» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2012614837, 2012 г.).

Для оценки эффективности предложенного оригинального алгоритма мы выполнили исследование, в основу которого было положено анонимное анкетирование 28 врачей-

анестезиологов-реаниматологов и клинических ординаторов, обучающихся по специальности «анестезиология-реаниматология». Респондентам необходимо было поставить диагноз нарушений КОС по анализам газового и электролитного состава крови, представленным в вопросниках. Каждому врачу было выдано по 10 задач, время решения которых нами фиксировалось.

Мы обнаружили, что при самостоятельном решении задач меньше всего неправильных ответов (6,9%) дали клинические ординаторы, причем этот показатель был почти в 2,5 раза ниже, чем у врачей со стажем (18,3%, различие значимо). Привлек внимание тот факт, что значимо быстрее (в среднем за $94,4 \pm 57,1$ сек) диагноз нарушения КОС выставляли врачи со стажем, превышающим 5 лет. При этом качество диагностики было недостаточно высоким - правильно диагноз эти специалисты определяли менее, чем в половине случаев (46,7%).

Использование компьютерной программы «Диагностика нарушений кислотно-основного состояния» привело к правильному формулированию диагноза в абсолютном большинстве наблюдений (96,7% у врачей со стажем более 5 лет и 98,3% у клинических ординаторов), различия были значимы в сравнении со случаями применения традиционной диагностики. Кроме того, применение программы сопровождалось значимым ($p < 0,0001$) трехкратным сокращением времени, затраченного на интерпретацию анализов КОС, этот показатель у врачей со стажем более 5 лет составил $31,6 \pm 10,3$ сек.

Целью создания алгоритма и компьютерной программы было не только повышение эффективности диагностики, но и улучшение результатов интенсивной терапии нарушений КОС. При этом мы надеялись на то, что правильная дифференциальная интерпретация респираторных и метаболических форм нарушений КОС, точная оценка выраженности метаболического ацидоза и верный расчет объема буферного раствора позволят добиться улучшения клинических показателей.

Для оценки влияния предложенного оригинального алгоритма диагностики на результаты лечения метаболического ацидоза нами было сформировано две группы пациентов, перенесших АКШ в условиях ИК. В группе 1 ($n = 24$) диагностика и последующее лечение проводились путем применения разработанной программы ЭВМ. Группа 2 была сформирована ретроспективно, в нее включили 24 пациента с метаболическим ацидозом, терапия нарушений КОС у этих больных была основана на традиционных диагностических подходах. Указанные группы значимо не различались по основным характеристикам пациентов и показателям течения интраоперационного периода.

В выполненном исследовании было обработано 274 анализа газового и электролитного состава крови. При сравнении групп лечения изучались объем введенного раствора натрия гидрокарбоната, изменение электролитного состава и КОС крови, а также длительность ИВЛ в послеоперационном периоде.

Установлено, что для коррекции ацидоза пациентам в группе ретроспективного контроля было введено 200 (100; 200) мл раствора NaHCO_3 (50 мг/мл), а пациентам, у которых лечение проводилось при помощи разработанной программы ЭВМ - 29 (0;70) мл. Различия между группами значимы, $p = 0,0005$.

В группе контроля концентрация натрия в артериальной крови через 4 часа после внутривенного введения NaHCO_3 была достоверно выше, чем в группе применения алгоритма (146 (144; 148) против 143 (141; 143) ммоль/л, $p = 0,01$).

При оценке длительности ИВЛ было установлено, что при использовании оригинального алгоритма пациенты были экстубированы раньше, чем в группе контроля: длительность ИВЛ составила 11 (8; 12) и 15 (14; 18) ч, соответственно, $p = 0,005$.

1. Нарушения кислотно-основного состояния развиваются после 73,6% операций аортокоронарного шунтирования. Основными видами нарушений кислотно-основного состояния являются метаболический ацидоз (51,2% в структуре нарушений) и дыхательный алкалоз (17,7%). В структуре метаболического ацидоза превалирует лактат-ацидоз (его доля составляет 92,4%), оставшиеся 7,6% приходятся на гиперхлоремический ацидоз.

2. Метаболический лактат-ацидоз в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств представлен несколькими формами. В 49,2% случаев метаболический лактат-ацидоз вызван системной воспалительной реакцией. В 14,7% случаев метаболический лактат-ацидоз является результатом развития синдрома малого сердечного выброса.

3. Метаболический лактат-ацидоз, вызванный системным воспалительным ответом, протекает на фоне гипердинамического типа кровообращения и повышенной доставки кислорода (сердечный индекс составил 3,9 (3,1; 4,2) л/мин/м²), а также низкой экстракции кислорода (17,9 (15; 22,9) %).

4. Метаболический лактат-ацидоз, связанный с синдромом малого сердечного выброса, характеризуется снижением доставки кислорода (сердечный индекс составил 2,2 (2,2; 2,5)) л/мин/м² и ростом экстракции кислорода (30 (27,0; 33,3) %). При гиперхлоремической и нормохлоремической формах метаболического ацидоза, изменений транспорта и потребления кислорода не наблюдается.

5. Метаболический ацидоз оказывает значимое влияние на клиническое течение раннего послеоперационного периода кардиохирургических вмешательств. Это нарушение кислотно-основного состояния ассоциировано с увеличением периода респираторной поддержки на 26,7 %, продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии в 2 раза, ростом числа послеоперационных осложнений в 1,6 раза.

6. При метаболическом лактат-ацидозе, связанном с системным воспалительным ответом наблюдаются: снижение индекса общего периферического сосудистого сопротивления до 1615 (1420; 1858) дин×сек×см⁻⁵×м², что значимо меньше, чем у пациентов без нарушений кислотно-основного состояния (2141 (1765; 2646) дин×сек×см⁻⁵×м²). Напротив, метаболический ацидоз на фоне синдрома малого сердечного выброса характеризуется повышением индекса общего периферического сосудистого сопротивления до 2541 (1985; 2920) дин×сек×см⁻⁵×м², что значимо больше, чем у пациентов без нарушений кислотно-основного состояния.

7. На малый круг кровообращения изученные формы метаболического лактат-ацидоза воздействуют односторонне. Обнаружено увеличение индекса легочного сосудистого сопротивления при лактат-ацидозе на фоне системного воспалительного ответа до 235 (178; 353) дин×сек×см⁻⁵×м², а при синдроме малого сердечного выброса – до 253 (222; 453) дин×сек×см⁻⁵×м², что значимо выше, чем у пациентов без нарушений кислотно-основного состояния (222 (172; 293) дин×сек×см⁻⁵×м²).

8. Разработанный оригинальный алгоритм диагностики нарушений кислотно-основного состояния и созданная на его основе программа ЭВМ позволяют повысить точность оценки нарушений, сократить время на диагностику в три раза в сравнении с традиционными подходами. Применение оригинального алгоритма при лечении нарушений кислотно-основного состояния позволяет предотвратить развитие ятрогенных метаболического алкалоза и гипернатриемии, а также снизить продолжительность респираторной поддержки в послеоперационном периоде на 27,7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, перенесшим операции на сердце, в ближайшем послеоперационном периоде должен проводиться мониторинг параметров КОС ввиду высокой частоты развития метаболических нарушений. Наибольшая вероятность развития метаболического ацидоза приходится на период от 4 до 8 часов после операции – 37,2%. Нормализация показателей КОС происходит после 8 часа с постепенным уменьшением частоты метаболических нарушений и возвращением к норме к 20 часу послеоперационного периода у 95,5% пациентов.

2. В большинстве случаев после 8 часа послеоперационного периода происходит снижение концентрации лактата в плазме крови. Сохранение повышенной концентрации лактата или ее увеличение указывают на дальнейшее развитие гипоксии тканей вследствие нарушения экстракции кислорода при прогрессировании системного воспалительного ответа или снижения доставки кислорода при синдроме малого сердечного выброса. Эти ситуации требуют детальной оценки и дифференцированной интенсивной терапии.

3. Для сокращения времени оценки лабораторных данных, сокращения числа диагностических ошибок и выбора оптимального метода терапии нарушений КОС следует применять предложенный оригинальный алгоритм и компьютерную программу.

4. У пациентов с легочной гипертензией и/или правожелудочковой сердечной недостаточностью при возникновении метаболического ацидоза может развиваться декомпенсация вследствие повышения легочного сосудистого сопротивления. Поэтому такие пациенты должны рассматриваться как больные высокого риска и требовать более тщательной диагностики и своевременной коррекции возникающих нарушений кислотно-основного состояния.

5. При метаболическом ацидозе с pH менее 7,3 необходимо проводить коррекцию pH крови для снижения риска развития гемодинамических нарушений путем снижения $p\text{CO}_2$ до нижней границы нормы (изменение минутной вентиляции легких при проведении ИВЛ) с последующим внутривенным введением бикарбоната натрия.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшее развитие этого направления нам видится в углубленном изучении параметров гемодинамики большого и малого кругов кровообращения при других видах нарушений КОС, с особым вниманием к метаболическому алкалозу.

Обнаруженные изменения гемодинамики малого круга на фоне метаболического ацидоза в периоперационном периоде АКШ указывают на перспективность продолжения подобных исследований в группах пациентов, имеющих высокий риск развития легочной гипертензии после операций. Это касается хирургических вмешательств по поводу врожденных пороков сердца, трансплантации сердца, коррекции поражений клапанного аппарата.

Обнаруженная в нашей работе связь развития метаболического лактат-ацидоза с синдромом системного воспалительного ответа диктует необходимость более глубокого изучения параметров КОС в качестве критериев эффективности технологий, снижающих риск развития ССВО.

Важным направлением дальнейшей разработки темы является применение разработанного алгоритма диагностики и лечения в различных областях интенсивной терапии, в том числе вне кардиохирургического стационара.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах из списка ВАК

1. Маричев, А.О. Алгоритм диагностики нарушений кислотно-основного равновесия в раннем послеоперационном периоде после операции в условиях искусственного кровообращения / А.О.Маричев, А.П.Михайлов, А.Е.Баутин, И.В.Бельянинова, А.Ю.Баканов // Эфферентная терапия. - 2010. - Т. 16, №2. - С. 37-48.
2. Маричев, А.О. О различиях в гемодинамике большого и малого кругов кровообращения при метаболическом ацидозе в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств / А.О.Маричев, О.А.Волдаева, В.К.Гребенник, Е.С.Курскова, С.В.Мякшин, А.А.Савельева, Д.М.Ташханов, В.А.Мазурок, А.Е.Баутин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2018. - Т.17, № 1 (65) - С. 25-31.

Статьи в журналах

3. Маричев, А.О. Этиологические факторы и клиническая значимость метаболического ацидоза после операций на сердце, выполненных в условиях искусственного кровообращения / А.О.Маричев, С.В.Даценко, О.В.Дейнега, Е.А.Кабакова, Е.С.Курскова, Д.М.Ташханов, А.М.Радовский, Л.И.Карпова, Н.Р.Абуталимова, В.К.Гребенник, А.Е.Баутин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2019. - Т. 18, № 3. - С. 35-43.
4. Маричев, А.О. Транспорт кислорода при метаболическом ацидозе после операций аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением / А.О.Маричев, А.П.Михайлов, А.В.Наймушин, В.Е.Рубинчик, А.Е.Баутин // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. - 2011. - № 4. - С. 53-56.
5. Маричев, А.О. Гиперлактатемия при низкой экстракции кислорода в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств / А.О.Маричев, С.В.Даценко, А.В.Никитина, Е.Ю.Васильева, А.П.Михайлов, А.В.Наймушин, А.Е.Баутин // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. - 2013. - № 4. - С. 33-39.

Тезисы выступлений

6. Михайлов, А.П. Мониторинг метаболического профиля и его коррекция после операций на сердце с искусственным кровообращением / А.П.Михайлов, А.О.Маричев, А.Е.Баутин, И.В.Бельянинова, А.В.Наймушин, В.Е.Рубинчик // Вестник хирургии имени И.И.Грекова.- 2011. - №2. - С.117-118.
7. Marichev, A. Immediate postoperative period hyperlactatemia after surgical intervention utilizing cardiopulmonary bypass. / A. Marichev, V. Rubinchik, A. Mikhailov, A. Najmushin, A. Bautin, D. Laletin. // Interactive Cardio Vascular and Thoracic Surgery 2011, Vol.12, Supl.1, s.41.
8. Маричев, А.О. Диагностика кислотно-основного состояния крови и его коррекция после операций на сердце с искусственным кровообращением / А.О.Маричев, А.П.Михайлов, А.Е.Баутин, И.В.Бельянинова // Эфферентная терапия. - 2011. - Т. 17, № 3. - С. 90-91.
9. Маричев, А.О. Транспорт кислорода при метаболическом ацидозе после операций в условиях искусственного кровообращения. / А.О.Маричев, А.Е.Баутин, А.В.Наймушин, В.Е.Рубинчик, А.П.Михайлов // Эфферентная терапия. - 2011. - Т. 17, № 3. - С. 88-89.
10. Маричев, А.О. Доставка и потребление кислорода при гиперлактатемии после кардиохирургических вмешательств / А.О.Маричев, А.Е.Баутин, А.П.Михайлов, А.В.Наймушин, П.И.Ермаков, В.Е.Рубинчик // Тезисы XIII-го съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов, Санкт-Петербург, 22-25 сентября 2012 г. - С. 264.
11. Маричев, А.О. Транспорт кислорода и гиперлактатемия после операций на сердце / А.О.Маричев, А.П.Михайлов, А.Е.Баутин // Тезисы докладов 14-ой Всероссийской конференции с

международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях», 17-18 октября 2012 г., г. Москва.

12. Marichev, AO. How oxygen delivery affects on the development of hyperlactatemia and lactic acidosis / Marichev AO // Heart. – 2013. – Vol. 99, Suppl. 1. – A.39.

13. Маричев, А.О. Низкая экстракция кислорода как причина гиперлактатемии в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств / А.О.Маричев, С.В.Даценко, А.В.Сиганевич, Е.Ю.Васильева, В.Л.Этин, А.Е.Баутин // Сборник докладов и тезисов V Беломорского симпозиума, г. Архангельск, 20-21 июня 2013 г. - С.64

14. Маричев, А.О. Эффективность применения компьютерной программы диагностики нарушений кислотно-щелочного равновесия / А.О.Маричев, Л.И.Карпова, А.П.Михайлов, А.Е.Баутин // Эфферентная терапия. - 2013 г. - Т.19, № 2. - С.12.

15. Маричев, А.О. Нарушения кислотно-основного состояния после операций коронарного шунтирования с искусственным кровообращением / А.О.Маричев, А.П.Михайлов, А.Е.Баутин // Трансляционная медицина. - 2015. - № S2. - С. 69-70.

16. Маричев, А.О. Влияние изменений кислотно-основного состояния на параметры центральной гемодинамики после кардиохирургических операций / А.О.Маричев, А.П.Михайлов, А.Е.Баутин // Трансляционная медицина. - 2015. - № S2. - С. 70.

17. Маричев, А.О. Изменения кислотно-основного состояния и параметров доставки и потребления кислорода после кардиохирургических операций / А.О.Маричев, А.П.Михайлов, А.Е.Баутин // Трансляционная медицина. - 2015. - № S2. - С. 71.

18. Маричев, А.О. Влияние изменений кислотно-основного состояния на показатели работы правого желудочка после кардиохирургических операций / А.О.Маричев, А.Е.Баутин // Трансляционная медицина. - 2015. - № S2. - С. 71-72.

Патенты

19. Способ определения гиперхлоремического ацидоза / А.П. Михайлов, А.О. Маричев, И.В. Бельянинова // Патент на изобретение №2472156 выдан 10.01.2013 г.

Программы ЭВМ

20. Прогнозирование инфузионного гиперхлоремического ацидоза / А.П. Михайлов, А.О. Маричев, И.В. Бельянинова // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2010614540 от 09.07.2010 г.

21. Диагностика различных вариантов нарушений кислотно-основного равновесия / А.П. Михайлов, А.О. Маричев, И.В. Бельянинова // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2010611617 от 27.02.2010 г.

22. Диагностика нарушений кислотно-основного состояния / А.П.Михайлов, А.О. Маричев // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2012614837, 2012 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АДср	– среднее артериальное давление
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ГХА	– гиперхлоремический ацидоз
ДЗЛА	– давление заклинивания легочной артерии
ДЛА	– давление в легочной артерии
ДЛАСр	– среднее давление в легочной артерии
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИК	– искусственное кровообращение
ИЛ	– интерлейкин
ИЛСС	– индекс легочного сосудистого сопротивления
ИОПСС	– индекс общего периферического сосудистого сопротивления
ИУО	– индекс ударного объема
ИУРЛЖ	– индекс ударной работы левого желудочка
ИУРПЖ	– индекс ударной работы правого желудочка
КОС	– кислотно-основное состояние
ЛА-СМСВ	– лактат-ацидоз на фоне синдрома малого сердечного выброса
ЛА-ССВО	– лактат-ацидоз на фоне синдрома системного воспалительного ответа
ЛЖ	– левый желудочек
ЛСС	– легочное сосудистое сопротивление
ОАСНК	– облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОДН	– острая дыхательная недостаточность
ОПН	– острая почечная недостаточность
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПЖ	– правый желудочек
СВ	– сердечный выброс
СД II	– сахарный диабет второго типа
СИ	– сердечный индекс
СМСВ	– синдром малого сердечного выброса
СН	– сердечная недостаточность
СРБ	– С-реактивный белок
ССВО	– синдром системного воспалительного ответа
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦВД	– центральное венозное давление
ВЕ	– дефицит оснований
СО ₂	– углекислый газ
DO ₂ I	– индекс доставки кислорода
NaHCO ₃	– натрия гидрокарбонат
NYHA	– Нью-Йоркская Ассоциация Сердца
O ₂ ER	– коэффициент экстракции кислорода
pH	– powerofhydrogen (водородный показатель)
SpO ₂	– насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови, измеренное чрескожным методом пульсоксиметрии
SvO ₂	– насыщение кислородом гемоглобина смешанной венозной крови
VO ₂ I	– индекс потребления кислорода