УДК 616.155.1:612.13-021.58

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.6.2021.242327>

Черній В.І., Собанська Л.О.

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, м. Київ, Україна

Комплексний протокол проведення штучного кровообігу при кардіохірургічних втручаннях

Резюме. Актуальність. Сучасний підхід до зменшення негативного впливу штучного кровообігу (ШК) вимагає комплексного вирішення. Найбільш актуальними питаннями залишаються профілактика й усунення гіпоксії, склад первинного об'єму заповнення оксигенатора, стан еритроцитів і їх енергетичний потенціал, рівень гемолізу, патогенетичний підхід до корекції електролітів під час перфузії, а також біосумісність екстракорпорального контура. **Мета:** створити протокол проведення штучного кровообігу, який включав би можливість зниження негативного впливу синтетичних полімерів екстракорпорального контура; зменшення гідродинамічного навантаження на тканини; проведення більш фізіологічної корекції кислотно-лужного стану; усунення енергетичного дефіциту клітин; проведення корекції електролітного балансу під час штучного кровообігу з урахуванням етапів операції. **Матеріали та методи.** У дослідження увійшло 225 хворих, яким виконані кардіохірургічні операції з використанням штучного кровообігу. Пацієнти були розподілені на 3 групи. У першу групу увійшли пацієнти ($n = 75$), у яких екстракорпоральний контур оброблявся адаптуючою композицією за спеціальною методикою. У результаті центрифугування крові пацієнта отримували сироватку, яку розводили в розчині 0,9% NaCl, і обробляли контур оксигенатора. До другої групи були включені пацієнти ($n = 75$), у яких у схемі проведення перфузії використовувався препарат фруктозо-1,6-дифосфат (ФДФ). Препарат вводили внутрішньовенно в дозі 10 г зі швидкістю 10 мл/хв у два етапи: 5 г ФДФ вводилися безпосередньо перед початком перфузії і 5 г — перед зігріванням пацієнта. Третя група була контрольною. Перфузія проводилася за допомогою мембранного оксигенатора в режимі непульсуючого кровотоку з первинним об'ємом заповнення 1,3–1,6 л для досягнення помірної гемодилуції ($Ht = 25 \pm 2$ г/л). Використовували гіперосмолярний первинний об'єм заповнення оксигенатора із загальною осмолярністю до 510,6 ммоль/л. Базисними розчинами були волютенз, реосорбілакт, маніт 15%, сода-буфер 4,2%. Досліджували гемограму (Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, RDW%, гемоліз), кисневий транспорт: сатурацію артеріальної (SO_2) і венозної крові (SvO_2), парціальний тиск кисню в артеріальній (PaO_2) і венозній крові (PvO_2), індекс доставки кисню (IDO_2), індекс споживання кисню (IVO_2), екстракцію кисню (O_2ER) та індекс екстракції кисню (O_2EI). Відповідно до мазків крові проводили вивчення морфологічних змін еритроцитів. **Результати.** Наші дослідження були спрямовані на те, щоб за їх результатом розробити й увести в практику оптимізований протокол проведення штучного кровообігу. У попередніх роботах було показано, що обробка контура оксигенатора адаптуючою композицією створює захисний шар з автоальбуміну на внутрішній поверхні екстракорпорального контура, а використання під час перфузії препарату з діючою речовиною фруктозо-1,6-дифосфат дозволяє скорегувати гіпофосфатемію, усунути енергетичний дефіцит клітини. У цих двох групах порівняно з контрольною після закінчення перфузії був менший рівень гемолізу, менша кількість ехіноцитів і сфероцитів. У трьох групах використовували гіперосмолярний первинний об'єм заповнення оксигенатора. До перфузії показники були такими: $IDO_2 = 332,0 \pm 84,84$ мл/(хв · м²), $IVO_2 = 76,07 \pm 28,34$ мл/(хв · м²), $O_2ER = 22,91 \pm 6,33$ %, $O_2EI = 22,47 \pm 6,32$ %, $BE = -0,78 \pm 2,13$ ммоль/л. На 10-й хвилині ШК $IDO_2 = 579,7 \pm 112,3$ мл/(хв · м²), $IVO_2 = 30,91 \pm$

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojnij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Черній Володимир Ілліч, доктор медичних наук, професор, Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, вул. Верхня, 5, м. Київ, 01014, Україна; e-mail: vladimircherniy3@gmail.com
For correspondence: Volodymyr Cherniy, MD, PhD, Professor, State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs, Verkhnya st., 5, Kyiv, 01014, Ukraine, e-mail: vladimircherniy3@gmail.com, contact phone: +38 (050) 5824428.

$\pm 13,31 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot \text{м}^2)$, $O_2ER = 5,35 \pm 2,07 \%$, $O_2EI = 5,26 \pm 2,08 \%$, $BE = 0,82 \pm 2,03 \text{ ммоль/л}$. IDO_2 виріс за рахунок роботи оксигенатора, а зниження IVO_2 , O_2ER , O_2EI можна пояснити охолодженням хворого. На етапі зігрівання: $IDO_2 = 598,8 \pm 114,9 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot \text{м}^2)$, $IVO_2 = 108,1 \pm 33,11 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot \text{м}^2)$, $O_2ER = 18,04 \pm 4,14 \%$, $O_2EI = 17,95 \pm 4,15 \%$, $BE = -0,11 \pm 8,88 \text{ ммоль/л}$. Після ШК: $IDO_2 = 305,7 \pm 60,90 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot \text{м}^2)$, $IVO_2 = 77,15 \pm 24,29 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot \text{м}^2)$, $O_2ER = 25,36 \pm 6,5 \%$, $O_2EI = 25,34 \pm 6,5 \%$, $BE = -0,36 \pm 2,20 \text{ ммоль/л}$. Після перфузії темп діурезу становив $11,88 \pm 5,31 \text{ мл/кг/год}$, відносний гідробаланс — $9,67 \pm 8,12 \text{ мл/кг}$. Запропонований нами протокол проведення штучного кровообігу включає основні ланки: 1) обробка контура оксигенатора адаптуючою композицією; 2) введення за схемою препарату фруктозо-1,6-дифосфату пацієнтам з початковим низьким рівнем фосфору; 3) використання гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора; 4) корекція електролітів з урахуванням етапів кардіохірургічної операції. **Висновки.** Запропонована методика обробки екстракорпорального контура оксигенатора є простою і доступною, вона покращує біосумісність оксигенатора, застосування гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора дозволяє уникнути волемічного навантаження й забезпечує адекватну газотранспортну функцію крові, використання фруктозо-1,6-дифосфату сприяє зменшенню гемолізу й захисту еритроцитів, корекція електролітів з урахуванням етапів операцій враховує особливості штучного кровообігу.

Ключові слова: штучний кровообіг; оксигенатор; гіпофосфатемія; фруктозо-1,6-дифосфат; адаптуюча композиція; гемоліз; фосфор

Вступ

Незважаючи на вдосконалення екстракорпоральних технологій, штучний кровообіг продовжує залишатися причиною порушення гомеостазу організму, що пов'язано зі складністю проблеми і включає технічні, фізіологічні, анестезіологічні, перфузіологічні й хірургічні аспекти. Найбільш актуальними питаннями залишаються профілактика й усунення гіпоксії, склад первинного об'єму заповнення оксигенатора, стан еритроцитів і їх енергетичний потенціал, рівень гемолізу, патогенетичний підхід до корекції електролітів під час перфузії, а також біосумісність екстракорпорального контура.

Для усунення даних проблем доцільно вивчати стан еритроцитів, тому що їх мембрана виконує особливу біологічну функцію і є універсальною моделлю, що відображає стан клітин цілісного організму. Мембрани клітин є першою мішенню при дії на організм гіпоксії, їх зміни можуть служити раннім сигналом розвитку патологічного процесу [1]. Здатність еритроцитів до деформації значною мірою залежить від внутрішньоклітинного вмісту аденозинтрифосфату (АТФ): при зниженні його рівня деформованість зменшується, при підвищенні — зростає. Енергія має велике значення для забезпечення цілісності мембрани й подвійно-ввігнутої форми еритроцитів, здатності до виконання киснево-транспортної функції. Одним з механізмів порушення енергетичного забезпечення процесів внутрішньоклітинного гомеостазу в еритроцитах є гіпофосфатемія. У наших попередніх роботах було показано, що кардіохірургічні пацієнти від початку мають тенденцію до енергетичного дефіциту за рахунок гіпофосфатемії [2]. Фосфати відіграють важливу роль у побудові високоенергетичних зв'язків, транспортуванні кисню до тканин, регулюванні гліколізу, підтримці рН плазми крові й сечі. Фруктозо-1,6-дифосфат (ФДФ) є ендogenous високоенергетичним проміжним метаболітом гліколітичного шляху, що посилює утворення АТФ. Уведений ззовні, він відзначається потужною органопротективною дією при різних патологічних ста-

нах, пов'язаних з дефіцитом кисню. Способом оптимізації енергетичного обміну в умовах енерговитрат може бути доставка ФДФ в організм у готовому вигляді. Препарати з діючою речовиною ФДФ дозволяють активізувати метаболічний шлях окиснення глюкози, а основним джерелом енергії для еритроцитів є глюкоза, тому що в еритроцитах відсутні мітохондрії, система цитохрому, немає циклу трикарбонових кислот. Позбавлений глюкози еритроцит деградує, переходить в ехіноцит, сфероцит і потім піддається осмотичному лізису, оскільки втрачає здатність підтримувати градієнт натрію і калію, у той же час накопичує окиснений глутатіон і метгемоглобін в умовах окисдантного стресу. При всіх початкових варіантах морфологічних змін еритроцитів можливе їх відновлення з патологічних форм у дискоцит після припинення дії факторів, що викликали ці зрушення (Geekiyanage N.M., Sauret E. et al., 2020). Основною умовою відновлення еритроцитів є не дуже суттєва втрата обсягу цитоплазматичної мембрани клітини й цілісності мембранного цитоскелета, що підтримує форму еритроцита й має здатність до зворотної деформації. Препарати ФДФ мають захисну дію на клітинні мембрани, покращують реологічні властивості крові, пластичність еритроцитів і підвищують опірність гемолізу.

Потенційним фактором, здатним негативно впливати на функції органів і тканин під час перфузії, є первинний об'єм заповнення (ПОЗ) оксигенатора. Навіть при сучасному розвитку перфузіологічного забезпечення немає єдиного протоколу щодо того, які розчини — колоїдні або кристалоїдні — і в якому відношенні необхідно використовувати в програмі первинного заповнення оксигенатора. Інфузійна терапія під час штучного кровообігу може дати оптимальний ефект лише тоді, коли є чітке уявлення, з якою метою застосовується той чи інший розчин і який його механізм дії [3]. Загальноприйнято, що при проведенні штучного кровообігу повинна бути прийнята концепція керованої гемодилуції. Багато досліджень присвячено співвідношенню ступеня ге-

модилуючі при ШК і результатів після відкритих кардіохірургічних операцій. Прийнятний гематокрит під час ШК варіює в проміжку 22–25 г/л залежно від віку пацієнта, супутніх захворювань і температурного режиму перфузії. Помірна анемія з таким діапазоном гематокриту зазвичай добре переноситься більшістю кардіохірургічних пацієнтів, але як надмірна гемодилуція, так і гемотрансфузія збільшують ризик побічних ефектів. До негативних наслідків такої ситуації відносять: значне зниження колоїдно-онкотичного тиску (КОТ) та індексу доставки кисню (IDO_2), порушення кислотно-лужного й електролітного стану крові, зміну осмолярності крові і, як наслідок, збільшення тканинного набряку. Одним з факторів гіпокоагуляції може бути надмірна гемодилуція, а мінімальний гематокрит при ШК так само може асоціюватися з післяопераційною нирковою дисфункцією [4–6]. Гемотрансфузія в цьому випадку не покращує стан і навіть може погіршити ішемічне пошкодження [7]. У той же час при виборі розчинів для заповнення контура оксигенатора дуже важливо враховувати їх потенційний вплив на сумарну осмотичну концентрацію розчинів ПОЗ. Осмотична концентрація, визначаючи рух води між рідинними секторами, істотно впливає на тканинну перфузію, функціональний стан клітин організму і, як наслідок, на результат хірургічного лікування [8]. Отже, можна сформулювати основні вимоги до ПОЗ: 1) забезпечення помірної гемодилуції без надмірного полегшення навантаження; 2) дотримання балансу електролітів і кислотно-лужного стану; 3) уникнення зниження колоїдно-онкотичного тиску плазми крові (зміна градієнта КОТ/гідростатичний тиск є основним механізмом переміщення рідини через мембрану клітини); 4) здійснення позитивного впливу сумарної осмотичної концентрації розчинів на стан клітин організму; 5) мінімізація травми формених елементів крові; 6) забезпечення сталого функціонування киснево-транспортної системи крові.

Наступним важливим фактором негативного впливу ШК залишається каскад механізмів, які запускаються при контакті крові із синтетичною полімерною поверхнею екстракорпорального контура. Сучасні технології пропонують різні способи обробки внутрішньої поверхні оксигенатора й магістралей, але вони залишаються екзогенним чинником [10–12]. Проведення штучного кровообігу, максимально наближеного до фізіологічних потреб організму, має кілька точок прикладання й вимагає інтегрального рішення.

Мета: створити протокол проведення штучного кровообігу, який передбачав би комплексний підхід: забезпечення зниження негативного впливу синтетичних полімерів екстракорпорального контура; застосування складу первинного об'єму заповнення оксигенатора, що дозволяє знизити гідродинамічне навантаження на тканини; проведення фізіологічної корекції кислотно-основного стану; усунення енергетичного дефіциту клітин; проведення корекції електролітного балансу під час штучного кровообігу з урахуванням етапів операції.

Матеріали та методи

На базі хірургічного стаціонару ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС кардіохірургічною бригадою були прооперовані з використанням ШК і включені в дослідження 225 хворих. Дослідження проводилися відповідно до попередньої інформованої згоди пацієнтів і згідно з висновками етичної комісії. Пацієнти були розподілені на 3 групи. У першу групу (Gr1) увійшли пацієнти ($n = 75$), у яких екстракорпоральний контур оброблявся адаптуючою композицією (AdC) за спеціальною методикою [13], до другої групи (Gr2) були включені пацієнти ($n = 75$), у яких у схемі проведення перфузії використовувався препарат фруктозо-1,6-дифосфат, третя група (Gr3) була контрольною [16]. Перфузія проводилася за допомогою мембранного оксигенатора в режимі неппульсуючого кровотоку з первинним об'ємом заповнення 1,3–1,6 л для досягнення помірної гемодилуції ($H_t = 25 \pm 2$ г/л). Використовували гіпер-осмолярний розчин первинного об'єму заповнення оксигенатора [15]. AdC приготували згідно із запропонованою методикою [14]. Цільові показники кровотоку й середнього перфузійного тиску становили 2,5 л/хв/м² і 60–80 мм рт.ст. відповідно. ШК проводився в умовах помірної гіпотермії (32–33 °C).

Згідно з протоколом дослідження в пацієнтів брали проби крові й робили мазки крові на 4 етапах оперативного втручання: до початку операції, на 10-й хвилині роботи апарата ШК, на 60-й хвилині ШК (етап зігрівання) і наприкінці операції. Вивчали розгорнутий загальний аналіз крові, гемоліз, осмотичну, механічну резистентність еритроцитів, проникність еритроцитарної мембрани для низькомолекулярних гідрофільних речовин, кислотний гемоліз. Відповідно до отриманих мазків крові проводили вивчення морфологічних змін еритроцитів [17]. Досліджували кисневий транспорт: сатурацію артеріальної (SaO_2) і венозної крові (SvO_2), парціальний тиск кисню в артеріальній (PaO_2) і венозній крові (PvO_2), індекс доставки кисню, індекс споживання кисню (IVO_2), екстракцію кисню (O_2ER) та індекс екстракції кисню (O_2EI).

Критеріями виключення з дослідження були: спадкова непереносимість фруктози, кліренс креатиніну нижче за 50 мл/хв, гіпернатріємія, гіперфосфатемія, в анамнезі — алергічні реакції на лікарські засоби, які використовувалися при ШК, незгода самого пацієнта на участь у науковому дослідженні.

Для статистичної обробки використовували програму MedStat (ліцензійний сертифікат v. 4. MS 000070-06.07.2009, Ю.Є. Лях, В.Г. Гур'янов). Використовували критерій Пірсона для перевірки розподілу на нормальність і дисперсійний аналіз методом множинних порівнянь Шеффе. Критичний рівень значущості дорівнює $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Результатом наших досліджень став розроблений і введений у практику оптимізований протокол проведення штучного кровообігу.

1. Комплектування екстракорпорального контура оксигенатора проводиться відповідно до прийнятої схеми в клініці.

2. Обробка екстракорпорального контура AdC проводиться згідно із запропонованою методикою:

2.1. Спочатку здійснюють забір крові в пацієнта з центральної вени в кількості 20 мл, відстоюють її протягом 15 хвилин для формування згустку методом центрифугування відстоюної крові протягом 7 хв при 3500 об/хв. Отримують сироватку.

2.2. Далі заповнюють оксигенатор фізіологічним розчином 0,9% NaCl у кількості 1200 мл, здійснюють його рециркуляцію в контурі оксигенатора для видалення повітря.

2.3. Отриману сироватку відбирають стерильним шприцом, розводячи її фізіологічним розчином до 20 мл, і вводять в оксигенатор через разовий мембранний фільтр із порами 0,22 мкм.

2.4. Після цього в холостому режимі проводять рециркуляцію протягом 5–7 хв, тим самим здійснюючи обробку поверхні контура оксигенатора, а потім повністю зливають вміст оксигенатора з подальшим заповнюванням його розчинами для проведення штучного кровообігу.

3. Після обробки контура адаптуючою композицією використовували багатокomпонентний гіперосмолярний первинний розчин заповнення оксигенатора.

3.1. При проведенні розрахунку первинного об'єму заповнення оксигенатора орієнтувалися на вихідні показники гемоглобіну (г/л). Розрахунок проводили за формулою: $ПОЗ (мл) = ОЦК (мл) \cdot Hb_{вих} / Hb_{шк} - ОЦК (мл)$, де $ПОЗ$ — первинний об'єм заповнення оксигенатора; $ОЦК$ — об'єм циркулюючої крові; $Hb_{вих}$ — вихідний показник гемоглобіну; $Hb_{шк}$ — показник гемоглобіну, який ми бажаємо отримати з початком штучного кровообігу.

3.2. Розрахункова осмолярність первинного об'єму заповнення оксигенатора залежить від складу й кількості розчинів, що використовуються. Розрахунок осмолярності крові здійснюється за формулою: $1,86 \times \text{натрій (ммоль/л)} + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{сечовина (ммоль/л)} + 9$.

3.3. Як базовий розчин первинного об'єму заповнення оксигенатора використовували 4% модифікований желатин (МЖ). Перевагою препарату є те, що він елімінується з організму не тільки за допомогою клубочкової фільтрації, але й кишечником. Понад 60 % уведеного в судинне русло 4% МЖ виводиться із сечею в першу добу. Фракції препарату, які безпосередньо не виводяться нирками, розкладаються шляхом протеолізу протягом 24–48 годин, немає явищ кумуляції навіть при нирковій недостатності. Колоїдно-онкотичний тиск 4% МЖ еквівалентний людському альбуміну, що не сприяє дегідратації інтерстиціального простору й забезпечує відповідний КОТ [18]. Волемічний ефект 4% розчину МЖ становить 100 %, а тривалість терапевтичної дії — до 4 годин. Терапевтична широта дії становить до 200 мл/кг маси тіла на добу, а відсутність негативного впливу на гемостаз навіть при великих обсягах інфузії і можливість застосування на тлі триваючої кровотечі, при коагулопатії споживання й тромбоци-

топенії вигідно відрізняє 4% розчин МЖ від колоїдних розчинів інших груп [19].

3.4. Як перший базовий гіперосмолярний розчин первинного об'єму заповнення оксигенатора використовували реосорбілакт (891 мосмоль/л). Реосорбілакт містить сорбітол, натрію лактат, натрію хлорид, кальцію хлорид, калію хлорид, магнію хлориду гексагідрат. Після його інфузії виникає осмотичний градієнт і відбувається переміщення води з інтерстиціального простору у внутрішньосудинний, коли розчин рівномірно розподіляється між внутрішньосудинним і інтерстиціальним простором, підвищення осмолярності інтерстиціальної рідини провокує переміщення води з внутрішньоклітинного простору в інтерстицій. Реосорбілакт зменшує агрегаційну здатність тромбоцитів, в'язкість плазми й має гемодилуційну дію, у зв'язку з чим він може бути використаний не тільки для покращання реологічних властивостей крові, але і з метою профілактики мікро-тромбоутворення, що позитивно позначається на перебігу постперфузійного періоду [20].

3.5. Як другий гіперосмолярний розчин первинного об'єму заповнення оксигенатора використовували манітол 15% розчин (823 мосмоль/л). Він підвищує осмотичний тиск плазми, сприяє переходу рідини з тканин у судинне русло, збільшує об'єм циркулюючої крові. Фільтрується нирками без наступної канальцевої реабсорбції, підвищує осмотичний тиск у канальцях і перешкоджає реабсорбції води, що призводить до утримання води в канальцях і збільшення об'єму сечі. Одночасно значно зростає натрійурез без істотного збільшення калійурезу. Діуретичний ефект тим вищий, чим більша доза.

3.6. Загальна осмолярність первинного об'єму заповнення оксигенатора становить до 510,6 ммоль/л.

Таблиця 1. Склад стандартизованого початкового об'єму заповнення оксигенатора

Речовина	Обсяг у перфузаті й осмолярність
Волютенз, 273 мосмоль/л	1000–800 мл — 273–218 мосмоль
Реосорбілакт, 891 мосмоль/л	200 мл — 180 мосмоль
Маніт 15%, 823 мосмоль/л	200–100 мл — 164,4–82,2 мосмоль
Сода-буфер 4,2%, 1000 мосмоль/л	200–100 мл — 200–100 мосмоль

4. Для корекції порушень водно-електролітного й кислотно-лужного стану використовували розчин сода-буфер 4,2% (1000 мосмоль/л). Особливістю цього препарату є те, що рН становить 7,3–7,4, це досягається за рахунок того, що розчин бікарбонату в тій же концентрації, що й у звичайному розчині натрію бікарбонату, забуферований вуглекислою до фізіологічної константи рН. Дозу 4,2% натрію бікарбонату розраховували за формулою: $Об'єм\ 0,5\text{-молярного}\ буферованого\ гідрокарбонату\ натрію\ 4,2\% (мл) = 0,6 \times (-BE) \times m (кг)$, де $мл$ — обсяг розчину соди, який застосовується для корекції; m — маса тіла; BE — дефіцит буферних основ крові (ммоль/л) [21].

5. Пацієнтам, у яких до операції був знижений рівень фосфору або його значення були на нижній межі норми, показано введення препарату з діючою речовиною фруктозо-1,6-дифосфат:

5.1. Перед початком ШК після канюляції аорти й порожнистих вен у розчиннику (0,9% NaCl) у кількості 50 мл розводять фруктозо-1,6-дифосфат у кількості 10 г, поділяють на дві частини.

5.2. Внутрішньовенно вводять першу частину препарату — 25 мл, безпосередньо до початку штучного кровообігу.

5.3. Другу частину препарату вводять приблизно на 30-й хвилині ШК перед зігріванням хворого. Швидкість введення препарату 10 мл/хв.

6. Контроль і корекція електролітів під час ШК з урахуванням етапів операції:

6.1. Корекція рівня K^+ виконується на всіх етапах операції за формулою: Дефіцит калію (ммоль/л) = $(5,0 - K_{\text{плазми, ммоль/л}}) \times 0,2 \times \text{маса тіла}$.

Доцільно підтримувати рівень K^+ у діапазоні 5,0–5,5 ммоль/л.

6.2. З огляду на патофізіологічні механізми корекцію магнію (Mg^{++}) слід проводити на етапі зігрівання й перед зняттям затискача з аорти. Це сприяє більш рівномірному зігріванню пацієнта й профілактиці аритмій після запуску серця.

6.3. Корегувати рівень іонізованого кальцію (Ca^{++}) до показників 1,12–1,32 ммоль/л слід тільки перед зупинкою ШК. Якщо водити препарат для корекції кальцію під час ШК, це може призвести до мікротромбоутворення й осідання тромбів на фільтрах і на поверхні мембрани оксигенатора, де кров насичується киснем. Це є потенційним ризиком щодо порушення обміну кисню.

Для оцінки впливу ПОЗ вивчали газотранспортну функцію крові, яка відображає поточні метаболічні потреби організму (табл. 2).

До штучного кровообігу (за 10 хв до початку ШК) відзначався достатній рівень індексу доставки кисню $332,00 \pm 84,84$ мл/(хв $\cdot$ м²). Деякі дослідники встановили критичний рівень IDO_2 , нижче від якого IVO_2 починає знижуватися, як 280–300 (мл/(хв $\cdot$ м²)) [22]. Рівень споживання кисню (IVO_2) був дещо знижений до $76,07 \pm 28,34$ мл/(хв $\cdot$ м²) (табл. 2) за рахунок вазодилатаційного ефекту севофлюрану й зменшення загального периферичного опору, зниження інтенсивності загального метаболізму через анестезію і спонтанне охолодження пацієнтів на операційному столі. Температура тіла пацієнта до моменту запуску ШК становила $35,5 \pm 0,3$ °C. На 10-й хвилині штучного кровообігу IDO_2 зріс до $579,7 \pm 112,3$ мл/(хв $\cdot$ м²), це пов'язано з початком роботи оксигенатора. IVO_2 на цьому етапі досяг $30,91 \pm 13,31$ мл/(хв $\cdot$ м²) за рахунок зниження метаболізму при температурі тіла хворого $32,6 \pm 0,4$ °C. Після виконання основного етапу операції і зігрівання пацієнта відбувається закономірне збільшення метаболізму і, відповідно, споживання тканинами кисню (табл. 2).

Рівень IDO_2 і IVO_2 не завжди відображає величину інтенсивності загального метаболізму, оскільки залежить від стану кровообігу. Для того щоб встановити, яка частина принесеного кров'ю кисню переходить у тканини, обчислюють коефіцієнт утилізації кисню. Споживання O_2 визначається потребою тканин в активності окисного фосфорилування й залежить від виду й функціональної активності тканин у даний момент часу. Цей процес характеризується за допомогою таких показників, як екстракція кисню (O_2 extraction ratio (O_2ER), %) та індекс екстракції кисню (O_2 extraction index (O_2EI), %), які в нашому дослідженні відповідали етапам операції, температурному статусу і наприкінці операції — фізіологічній нормі (табл. 2).

Таблиця 2. Показники киснево-транспортної функції крові й кислотно-лужного стану (n = 225)

Показники	Середнє арифметичне значення показників $\pm$ SD				p
	До ШК	10 хв ШК (етап охолодження)	60 хв ШК (етап зігрівання)	Після ШК (через 30 хв)	
PaO_2 , мм рт.ст.	$281,50 \pm 90,47^{\#,\&,\$}$	$477,1 \pm 114,0^{*,\$}$	$453,5 \pm 113,9^{*,\$}$	$186,70 \pm 63,51^{*,\#,\&}$	< 0,001
PvO_2 , мм рт.ст.	$49,78 \pm 9,97^{\#,\&}$	$172,3 \pm 101,1^{*,\&,\$}$	$91,82 \pm 59,27^{*,\#,\$}$	$46,87 \pm 7,70^{\#,\&}$	< 0,001
SaO_2 , %	$99,24 \pm 0,59^{\#,\&,\$}$	$99,82 \pm 0,09^{*,\$}$	$99,79 \pm 0,1^{*,\$}$	$98,83 \pm 1,36^{*,\#,\&}$	< 0,001
SvO_2 , %	$76,95 \pm 6,36^{\#,\&,\$}$	$94,57 \pm 2,08^{*,\&,\$}$	$81,88 \pm 4,14^{*,\#,\$}$	$73,80 \pm 6,64^{*,\#,\&}$	< 0,001
IDO_2 , мл/(хв $\cdot$ м ²)	$332,00 \pm 84,84^{\#,\&,\$}$	$579,7 \pm 112,3^{*,\$}$	$598,8 \pm 114,9^{*,\$}$	$305,7 \pm 60,9^{*,\#,\&}$	< 0,001
IVO_2 , мл/(хв $\cdot$ м ²)	$76,07 \pm 28,34^{\#,\&}$	$30,91 \pm 13,31^{*,\&,\$}$	$108,10 \pm 33,11^{*,\#,\$}$	$77,15 \pm 24,29^{\#,\&}$	< 0,001
O_2ER , %	$22,91 \pm 6,33^{\#,\&,\$}$	$5,35 \pm 2,07^{*,\&,\$}$	$18,04 \pm 4,14^{*,\#,\$}$	$25,36 \pm 6,50^{*,\#,\&}$	< 0,001
O_2EI , %	$22,47 \pm 6,32^{\#,\&,\$}$	$5,26 \pm 2,08^{*,\&,\$}$	$17,95 \pm 4,15^{*,\#,\$}$	$25,34 \pm 6,50^{*,\#,\&}$	< 0,001
BE, ммоль/л	$-0,78 \pm 2,13^{\#}$	$0,82 \pm 2,03^*$	$-0,11 \pm 8,88$	$-0,36 \pm 2,20$	0,005

Примітки: * — статистично значима різниця порівняно з показниками до ШК ($p < 0,05$); # — статистично значима різниця порівняно з показниками 10 хв ШК ($p < 0,05$); & — статистично значима різниця порівняно з показниками 60 хв ШК ($p < 0,05$); \$ — статистично значима різниця порівняно з показниками після ШК ($p < 0,05$).

Для оцінки інфузійного навантаження при використанні ПОЗ важливо слідкувати за волемічним балансом пацієнта протягом штучного кровообігу. Після перфузії темп діурезу становив $11,88 \pm 5,31$ мл/кг/год, відносний гідробаланс був $9,67 \pm 8,12$ мл/кг.

Наші попередні дослідження показали, що введення органічних фосфатів, які активно метаболізуються, таких як фруктозо-1,6-дифосфат, дозволяє швидко відновити фізіологічний рівень фосфатів у плазмі крові. У Gr2 після ШК не було гіпофосфатемії на відміну від Gr1 і Gr3, у яких після перфузії зменшився рівень фосфору порівняно з початковими даними [16]. Адаптуюча композиція збільшує біосумісність оксигенатора, і, як результат, у пацієнтів Gr1 був більш низький рівень гемолізу, більш висока резистентність еритроцитів до травмуючих факторів і менша кількість ехіноцитів і сфероцитів після ШК, ніж у контрольній групі [17]. Такі ж результати були отримані і в Gr2 за рахунок того, що ФДФ має захисну дію на мембрани клітин, покращує реологічні властивості крові, підвищує опірність до гемолізу, у тому числі за рахунок покращання пластичності еритроцитів.

Висновки

1. Запропонований протокол ведення ШК дозволяє комплексно враховувати ключові моменти перфузії.
2. Методика обробки контура оксигенатора AdC є простою і доступною у використанні, покращує біосумісність контура оксигенатора.
3. Застосування гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора дозволяє уникнути волемічного навантаження на тканини при штучному кровообігу і забезпечує адекватну газотранспортну функцію крові.
4. Методика корекції електролітів з урахуванням етапів операцій є більш патогенетичною і враховує особливості штучного кровообігу.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Grygorczyk R., Orlov S.N. The effect of hypoxia on the properties of erythrocyte membranes — importance for intravascular hemolysis and purinergic blood flow control. *Front. Physiol.* 2017. № 22. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01110>.
2. Cherniy V.I., Sobanska L.O., Topolov P.O., Cherniy T.V. Influence of cardiopulmonary bypass on the erythrocyte membranes and the method of its protection. *Medical perspectives.* 2021. Vol. 33. № 1. P. 85–90. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.1.227936>.
3. Bilfinger T.V. Should We Pay More Attention to the Pump-Prime? *Ann. Thorac. Surg.* 2020. Vol. 110. № 5. P. 1548. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.03.044>.
4. Brauer S.D., Applegate R.L., Jameson J.J. et al. Association of plasmadilution with cardiopulmonary bypass-associated bleeding and morbidity. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013. Vol. 27. P. 845–852. doi: 10.1053/j.jvca.2013.01.011.
5. Ranucci M., Conti D., Castelvechio S., Menicanti L., Frigiolia A., Ballotta A., Pelissero G. Hematocrit on cardiopulmonary bypass

and outcome after coronary surgery in nontransfused patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2010. Vol. 89. № 1. P. 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.07.078>.

6. Habib R.H., Zacharias A., Schwann T.A. et al. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcomes. *Crit. Care Med.* 2005. Vol. 33. № 8. P. 1749–1756. DOI: 10.1097/01.ccm.0000171531.06133.b0.

7. Ranucci M., Biagioli B., Scolletta S. et al. Lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass impairs the outcome in coronary surgery. *Tex. Heart. Inst. J.* 2006. Vol. 33. № 3. P. 300–305. PMC1592281.

8. Батюк А.М. Клинико-лабораторные аспекты применения перфузата с различной осмолярностью при операциях реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения: дис... канд. мед. наук: 14.00.37. Новосибирск, 2009. 116 с.

9. Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Шмырев В.А., Князькова Л.Г. Эффективность и безопасность использования альбумина, волювена, гелофузина и физиологического раствора при кардиохирургических вмешательствах. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2009. № 3. С. 43–47.

10. Евсеев А.К., Журавель С.В., Алентьев А.Ю., Горнчаровская И.В., Петриков С.С. Мембраны в технологии экстракорпоральной оксигенации крови. Мембраны и мембранные технологии. 2019. Т. 9. № 4. С. 235–246.

11. Алентьев А.Ю., Богданова Ю.Г., Должикова В.Д. и др. Оценка гемосовместимости полимерных мембранных материалов для оксигенации крови. Мембраны и мембранные технологии. 2020. Т. 10. № 6. С. 393–408.

12. Iwahashi H., Yuri K., Nose Y. Development of the oxygenator: past, present and future. *J. Artif. Organs.* 2004. Vol. 7. № 3. P. 111–120. <https://doi.org/10.1007/s10047-004-0268-6>.

13. Собанська Л.О., Черній В.І., Лазаренко О.М., Алексеева Т.А., Лазаренко Г.О. Спосіб обробки поверхні контуру оксигенатора при кардіохірургічних операціях: пат. 140413 Україна. № 201908112; заявл. 15.07.2019; опубл. 25.02.2020, бюл. № 4/2020.

14. Собанська Л.О., Черній В.І., Лазаренко О.М., Алексеева Т.А., Лазаренко Г.О. Адаптуюча композиція для обробки внутрішньої поверхні контуру оксигенатора при кардіохірургічних операціях: пат. 141109 Україна. № 201908457; заявл. 17.07.2019; опубл. 25.03.2020, бюл. № 6/2020.

15. Собанська Л.О., Черній В.І. Склад розчинів для заповнення первинного об'єму оксигенатора: пат. 140427 Україна. № 201908289; заявл. 16.07.2019; опубл. 25.02.2020, бюл. № 4/2020.

16. Cherniy V.I., Sobanska L.O., Shestak N.V. Protection of red blood cells during cardiopulmonary bypass. *Clinical and Preventive Medicine.* 2021. Vol. 1. № 15. P. 12–21. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(15\).2021.02](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(15).2021.02).

17. Cherniy V.I., Sobanska L.O., Lazarenko O.M., Lazarenko G.O., Alekseeva T.A. Influence of oxygenator extracorporeal circuit treatment with adaptation composition (AdC) on morphological changes of erythrocytes. *Clinical and Preventive Medicine.* 2020. Vol. 3. № 13. P. 86–97. DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(13\).2020.10](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(13).2020.10).

18. Wang D., Xiang L., Luo J. Preliminary study of colloid osmotic pressure for cardiopulmonary bypass. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 1996. Vol. 34. № 12. P. 751–3. PMID: 9590779.

19. Мороз В.В., Герасимов Л.В., Исакова А.А., Марченков Ю.В., Родионов Е.П. Влияние различных инфузионных рас-

творов на микрореологию. *Общая реаниматология*. 2010. Т. VI. № 6. С. 10–11.

20. Лишневская В.Ю. Малообъемная инфузионная терапия в практике врача кардиолога. *Український хіміотерапевтичний журнал*. 2012. № 3(26). С. 108–110.

21. Черний В.И., Прокопенко Б.Б., Тюменцева В.Г., Шраменко Е.К. Коррекция кислотно-основного состояния раствором сода-буфер в комплексной интенсивной терапии диабетического кетоацидоза. *Медицина неотложных состояний*. 2010. № 2 (27). С. 90–94.

22. Корнилов И.А., Пономарев Д.Н., Шмырев В.А., Скопец А.А., Синельников Ю.С., Ломиворотов В.В. Физиологические параметры искусственного кровообращения с точки зрения доказательной медицины (часть 2). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2016. Т. 13. № 3. С. 26–42. DOI 10.21292/2078-5658-2016-13-3-29-42.

Отримано/Received 20.06.2021

Рецензовано/Revised 05.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 16.07.2021 ■

V.I. Cherniy, L.O. Sobanska

State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

Complex protocol of cardiopulmonary bypass

Abstract. Background. Innovative advances in cardiac surgery to reduce the negative impact of cardiopulmonary bypass (CPB) require a comprehensive solution. The ultimate questions of present interest remain the prevention of hypoxia, the composition of the priming volume of the oxygenator, the state of erythrocytes and their energy potential, the level of hemolysis, the pathogenetic approach to the correction of electrolytes during perfusion, as well as the biocompatibility of the extracorporeal circuit. The study aimed to create the protocol for cardiopulmonary bypass, which includes the possibility of reducing the negative effects of synthetic polymers of the extracorporeal circuit; reducing the hydrodynamic load on the tissue; carrying out a more physiological correction of the acid-base state; improving the energy potential of cells; correction of electrolyte balance during cardiopulmonary bypass taking into account the stages of the surgical operation. **Materials and methods.** The study included 225 patients who underwent cardiac surgery using cardiopulmonary bypass. The patients were divided into three groups. The first group consisted of 75 people, whose extracorporeal contour was treated with the adaptive composition by a special technique. After centrifuging the patient's blood, serum was obtained, which was diluted in a solution of 0.9% NaCl and treated with the oxygenator circuit. The second group included patients ($n = 75$) in whom fructose-1,6-diphosphate (FPD) was used in the perfusion regimen. The drug was administered intravenously at a dose of 10 g at a rate of 10 ml/min in two stages: 5 g of FPD were injected immediately before the start of perfusion and 5 g before the patient was warmed up. The third group was the control group. Perfusion was performed using a membrane oxygenator in a non-pulsating blood flow mode with a prime of 1.3–1.6 L to achieve moderate hemodilution ($Ht = 25 \pm 2$ g/L). A hyperosmolar priming volume with a total osmolarity of up to 510.6 mmol/L was used. The basic solutions were volutens, reosorbilact, mannitol 15%, Soda-buffer 4.2%. Hemogram (Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, RDW_a, RDW_w, hemolysis), oxygen transport: saturation of arterial (SO_2) and venous blood (SvO_2), partial pressure of oxygen in arterial (PaO_2) and venous blood (PvO_2), oxygen delivery index (IDO_2), oxygen consumption index (IVO_2), oxygen extraction (O_2ER), and oxygen extraction index (O_2EI) were studied. The research of morphological changes in erythrocytes was carried out. **Results.** Our study aimed to develop and implement into practice an optimized cardiopulmonary bypass protocol based on the results obtained. The previous studies have shown that treatment of the oxy-

genator circuit with the adaptive composition creates a protective layer of autoalbumin on the inner surface of the extracorporeal circuit, and the use of a drug with the active fructose-1,6-diphosphate ingredient during perfusion allows correcting hypophosphatemia, reducing the energy deficiency of the cells. In these two groups, in comparison with the control one, after CPB, there was a lower level of hemolysis, a lower number of echinocytes, and spherocytes. The three groups used the hyperosmolar priming volume. Before perfusion, there were the following indices: $IDO_2 = 332.00 \pm 84.84$ ml/(min · m²), $IVO_2 = 76.07 \pm 28.34$ ml/(min · m²), $O_2ER = 22.91 \pm 6.33$ %, $O_2EI = 22.47 \pm 6.32$ %, $BE = -0.78 \pm 2.13$ mmol/L. At 10 min after CPB, there were the following indices: $IDO_2 = 579.7 \pm 112.3$ ml/(min · m²), $IVO_2 = 30.91 \pm 13.31$ ml / (min · m²), $O_2ER = 5.35 \pm 2.07$ %, $O_2EI = 5.26 \pm 2.08$ %, $BE = 0.82 \pm 2.03$ mmol/L. IDO_2 increased due to the oxygenator gas exchange, and the decrease in IVO_2 , O_2ER , O_2EI can be explained by the patient's cooling. At the warming stage, there were the indices: $IDO_2 = 598.8 \pm 114.9$ ml/(min · m²), $IVO_2 = 108.10 \pm 33.11$ ml/(min · m²), $O_2ER = 18.04 \pm 4.14$ %, $O_2EI = 17.95 \pm 4.15$ %, $BE = -0.11 \pm 8.88$ mmol/L. $IDO_2 = 305.7 \pm 60.9$ ml / min · m², $IVO_2 = 77.15 \pm 24.29$ ml/(min · m²), $O_2ER = 25.36 \pm 6.5$ %, $O_2EI = 25.34 \pm 6.5$ %, $BE = -0.36 \pm 2.20$ mmol/L. After CPB, the rate of diuresis was 11.88 ± 5.31 ml/kg/h, the relative hydrobalance after CPB was 9.67 ± 8.12 ml/kg. Our proposed protocol for cardiopulmonary bypass includes the basic points: 1) treatment of the oxygenator contour with the adaptive composition; 2) in patients with an initially low level of phosphorus, administration of the drug of fructose-1,6-diphosphate by the scheme; 3) the use of a hyperosmolar priming volume of the oxygenator; 4) correction of electrolytes taking into account the stages of cardiac surgery. **Conclusions.** The proposed procedure for the treatment of the extracorporeal oxygenator circuit is simple and affordable, improves the biocompatibility of the oxygenator. The use of a hyperosmolar priming volume avoids the volume load and provides an adequate gas transport function of the blood. The application of FPD makes it possible to reduce hemolysis and protect erythrocytes, correct electrolytes by taking into account the stages of operations and the peculiarities of CPB.

Keywords: cardiopulmonary bypass; hypophosphatemia; fructose-1,6-diphosphate; adaptive composition; hemolysis; phosphorus