

Уровни маркеров повреждения миокарда и состояние кислородного бюджета у пациентов с недостаточностью митрального клапана при хирургической коррекции с применением кристаллоидной кардиopleгии

Б. М. Тодуров^{1,2}, Ю. А. Харенко^{1,2}, М. В. Хартанович¹, В. Б. Демянчук^{1,2}, К. Ю. Шарлай³

¹Институт сердца МЗ Украины, г. Киев,

²Национальная медицинская академия последилового образования имени П. Л. Шупика, г. Киев,

³Харьковский национальный медицинский институт

The levels of markers of the myocardium damage and state of the oxygen budget in patients, suffering the mitral valve insufficiency in surgical correction, using crystalloid cardioplegia

B. M. Todurov^{1,2}, Yu. A. Kharenko^{1,2}, M. V. Khartanovych¹, V. B. Demyanchuk^{1,2}, K. Yu. Sharlai³

¹Institute of the Heart MH, Kyiv,

²Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv,

³Kharkov National Medical University

Реферат

Цель. Анализ уровней маркеров повреждения миокарда и состояния кислородного бюджета у пациентов с недостаточностью митрального клапана при хирургической коррекции с применением кристаллоидной кардиopleгии.

Материалы и методы. Обследовано 40 пациентов с недостаточностью митрального клапана в возрасте ($56,2 \pm 4,5$) года, поступивших в Институт сердца МЗ Украины для хирургической коррекции порока. Больным проводили терапию и выполняли оперативное вмешательство протезирования митрального клапана в соответствии с локальным протоколом интраоперационной кардиopleгии с использованием кристаллоидной кардиopleгии (раствор Бретшнайдера). У пациентов фиксировали при выходе из перфузии, перед переводом в отделение интенсивной терапии, перед переводом из отделения интенсивной терапии уровни маркеров повреждения миокарда (тропонин I, натрийуретического пептида, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, МВ фракции креатинфосфокиназы), показатели кислородного бюджета (гемоглобина, гематокрита, насыщения гемоглобина кислородом в артериальной и венозной крови, парциального давления кислорода в артериальной и венозной крови, лактата). Рассчитывали соотношение МВ фракции креатинфосфокиназы к креатинфосфокиназе, артериовенозную разницу насыщения гемоглобина кислородом, содержание кислорода в артериальной и венозной крови, транспорт, потребление и коэффициент экстракции кислорода тканями.

Результаты. Уровни исследованных маркеров повреждения миокарда у больных не выходили за пределы нормы, причем статистически значимая динамика зафиксирована только в отношении концентрации натрийуретического пептида и соотношения МВ фракции креатинфосфокиназы к креатинфосфокиназе. Показатели гемического звена транспорта кислорода достоверно снижались только на выходе из перфузии. Транспорт и потребление кислорода после коррекции порока достоверно снижались, хотя коэффициент экстракции кислорода тканями существенно не изменялся. Уменьшалась достоверно и артериовенозная разница содержания кислорода, однако на этом фоне значительно возрос уровень лактата.

Выводы. Уровни изученных маркеров повреждения миокарда в течение исследования существенно не изменялись, что свидетельствует об удовлетворительном состоянии миокарда.

Ключевые слова: маркеры повреждения миокарда; кислородный бюджет; недостаточность митрального клапана; искусственное кровообращение; кристаллоидная кардиopleгия.

Abstract

Objective. Analysis of levels of the myocardium damage markers and state of the oxygen budget in patients, suffering the mitral valve insufficiency, in surgical correction, using crystalloid cardioplegia, was performed.

Materials and methods. There were examined 40 patients, suffering the mitral valve insufficiency and ageing (56.2 ± 4.5) yrs old, admitted to the Institute of the Heart MH of Ukraine for surgical correction of the failure. The therapy and operative intervention, the mitral valve prosthesis, were conducted in the patients in accordance to actual local protocol of intraoperative cardioplegia, using the crystalloid cardioplegia (Bretschneider's solution). The markers levels, concerning the myocardium affection (troponin I, sodiumuretic peptide, alaninaminotranspherase, aspartataminotranspherase, creatinephosphokinase, MB fraction of creatinephosphokinase), indices of the oxygen budget (hemoglobin, hematocrit, hemoglobin saturation by oxygen in arterial and venous blood, partial pressure of oxygen in arterial and venous blood, lactate) were performed in the patients while exit from perfusion, before admittance to the Department of Intensive Therapy and discharge from it. There were calculated: the ratio of creatinephosphokinase –MB towards creatinephosphokinase, arterio –venous difference of hemoglobin saturation by the oxygen, content of oxygen in arterial and venous blood, transport, consumption of oxygen and coefficient of the oxygen extraction by the tissues.

Results. The levels of markers investigated, concerning affection of myocardium in the patients, did not exceeded the norm range, while statistically significant dynamics was registered only for concentration of sodiumuretic peptide and ratio of creatinephosphokinase –MB towards creatinephosphokinase. The indices of hemic chain of the oxygen transport trustworthily lowered while exit from perfusion only. The oxygen transport and consumption after the failure correction have reduced trustworthily, while coefficient of the oxygen extraction by the tissues did not change essentially. Arterio –venous difference for the oxygen content have reduced trustworthily, but on this background the lactate level have raised significantly.

Conclusion. The levels of markers studied, concerning the myocardium damage, did not differ during the investigation course essentially, what witnesses satisfactory state of myocardium.

Keywords: markers of the myocardium damage; the oxygen budget; the mitral valve insufficiency; artificial blood circulation; crystalloid cardioplegia.

Оперативные вмешательства на митральном клапане (МК) составляют 71,5% от числа операций, выполненных по поводу приобретенных пороков сердца [1]. Хирургическое лечение недостаточности митрального клапана (НМК) применяют у больных с выраженным пороком сердца (III стадия). Используют два вида операций: пластику МК с резекцией участка его створки с применением кольца Карпантье (выполняют у больных с «чистой» митральной недостаточностью при наличии дилатации фиброзного кольца без значительных изменений створок клапана) и протезирование МК (выполняют у больных с IV стадией митральной недостаточности при наличии грубых изменений створок клапана). Протезирование МК считают методом радикальной коррекции митральной недостаточности [2].

Доминирующая цель любой кардиохирургической операции – улучшение или сохранение работы сердца. Достигается эта цель путем сохранения различных функций сердца на интраоперационном этапе вмешательства [3].

Часто во время операций на сердце пережимают аорту, прекращая коронарный кровоток, в связи с чем необходима защита миокарда от ишемии. Большинство из современных методик интраоперационной кардиопротекции, включая кровяную кардиоплегию, обеспечивают надежную и эффективную защиту миокарда [4]. Однако всем методикам, основанным на кардиоплегической остановке сердца, присуща так называемая мандаторная ишемия, когда миокард лишен коронарного кровотока [5]. У большинства пациентов это приводит к ишемически – реперфузионному повреждению после снятия зажима с аорты и восстановления коронарного кровотока [6, 7]. Поэтому методики защиты миокарда становятся все более сложными и требуют своего совершенствования.

Обобщив приведенные факты, можно сделать вывод о том, что вопрос оптимальной кардиопротекции остается открытым, чем подтверждается актуальность данного исследования.

Цель исследования: анализ уровней маркеров повреждения миокарда и состояния кислородного бюджета у пациентов с НМК при хирургической коррекции с применением кристаллоидной кардиopleгии.

Материалы и методы исследования

Нами обследованы 40 пациентов с НМК в возрасте (56,2 ± 4,5) года, поступивших в Институт сердца МЗ Украины для хирургической коррекции порока. Всем больным выполнена операция протезирования митрального клапана (ПМК) с анестезиологическим обеспечением согласно стандартной методике, принятой в институте.

Больным проводили терапию и выполняли ПМК в соответствии с локальным протоколом интраоперационной кардиопротекции с использованием кристаллоидной кардиopleгии (раствор Бретшнайдера). У пациентов перед выходом из перфузии, перед переводом в отделение интенсивной терапии (ОИТ), перед переводом из ОИТ фиксировали уровни маркеров повреждения миокарда

(МПМ): тропонина I (TnI), натрийуретического пептида (NT – proBNP), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), МВ фракции КФК (КФК – МВ); показателей кислородного бюджета: гемоглобина, гематокрита, насыщения гемоглобина кислородом в артериальной и венозной крови, парциального давления кислорода в артериальной и венозной крови, лактата. Рассчитывали соотношение КФК – МВ к КФК, артериовенозную разницу насыщения гемоглобина кислородом, содержание кислорода в артериальной и венозной крови, транспорт, потребление и коэффициент экстракции кислорода тканями.

Уровни TnI, КФК, КФК – МВ, NT – proBNP, АЛТ и АСТ исследовали с помощью биохимического автоматического анализатора «Cobas Integra 400» (Германия), показатели кислородного бюджета – на анализаторе «ABL800 Flex Series 835» («Radiometer», Дания). Из статистических методов исследования использовали расчет критерия достоверности *t* (критерий Стьюдента) и корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты

Концентрация NT – proBNP на протяжении исследования у всех пациентов не превышала 118 пг/мл, то есть находилась в пределах нормы, однако имела тенденцию к понижению (рис. 1). Перед выходом из перфузии концентрация NT – proBNP достоверно снизилась до (36,9 ± 24,5) пг/мл ($p > 0,1$), что связано, вероятнее всего, с эффектом гемодилюции аппаратом искусственного кровообращения (ИК) и плановой симпатомиметической поддержкой в соответствии с локальным протоколом института; перед переводом в ОИТ этот показатель еще снизился до (34,4 ± 24,6) пг/мл ($p > 0,6$ по сравнению с предыдущим этапом), а перед переводом из ОИТ – до (33,4 ± 24,3) пг/мл ($p > 0,8$ по сравнению с предыдущим этапом). Перед переводом в ОИТ и перед переводом из ОИТ концентрация NT – proBNP была достоверно ниже исходной.

Уровень TnI перед выходом из перфузии достоверно повысился с (0,20 ± 0,07) до (0,21 ± 0,08) нг/мл, затем достоверно снизился до (0,20 ± 0,07) нг/мл перед переводом в ОИТ и до (0,18 ± 0,06) нг/мл перед переводом из ОИТ.

Активность АЛТ и АСТ находилась в течение исследования практически на одном и том же уровне и не выходила за пределы нормы.

Активность КФК перед выходом из перфузии незначительно и недостоверно повысилась с (104,1 ± 40,3) до (107,7 ± 39,9) МЕ/л и оставалась на этом уровне на последующих этапах.

Такая же динамика отмечена и в отношении показателей КФК – МВ. Перед выходом из перфузии активность КФК – МВ незначительно и недостоверно повысилась с (4,9 ± 1,8) до (5,3 ± 2,1) МЕ/л, перед переводом в ОИТ – до (5,6 ± 2,0) МЕ/л, оставшись на этом уровне и перед переводом из ОИТ.

Соотношение КФК – МВ к КФК изменялось более существенно (рис. 2). Перед выходом из перфузии этот показа-

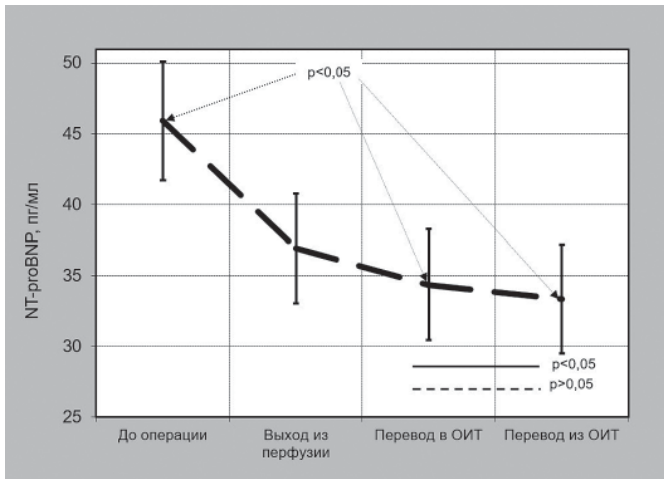


Рис. 1.
Концентрация NT –proBNP при использовании кардиopleгической остановки сердца.

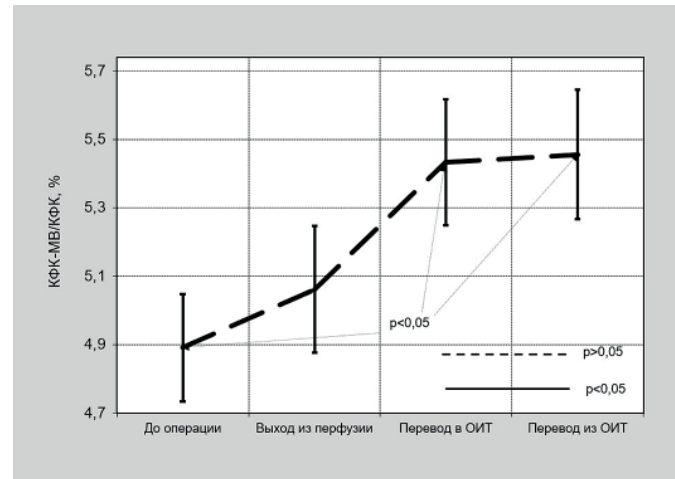


Рис. 2.
Соотношение КФК –МВ к КФК при использовании кардиopleгической остановки сердца.

тель недостоверно увеличился с $(4,9 \pm 1,0)$ до $(5,1 \pm 1,2)\%$, причем у 7 $(17,5 \pm 6,0)\%$ пациентов он превышал 6%, достигая 9%, в связи с кардиотомным эффектом во время основного этапа операции. Перед переводом в ОИТ соотношение КФК –МВ к КФК недостоверно увеличилось до $(5,4 \pm 1,2)\%$, что было достоверно выше исходного уровня ($p < 0,03$), у 11 $(27,5 \pm 7,1)\%$ пациентов этот показатель колебался в пределах от 6,0 до 8,4%. Перед переводом из ОИТ он составил $(5,5 \pm 1,2)\%$ ($p < 0,03$ по сравнению с исходным уровнем), а у 12 $(30,0 \pm 7,2)\%$ больных находился в пределах от 6,0 до 8,6%.

Показатели гемического звена транспорта кислорода (гемоглобин и гематокрит) перед выходом из перфузии значительно и достоверно снизились, что связано с необходимостью гемодилюции в связи с ИК (рис. 3). Уровень гемоглобина перед выходом из перфузии достоверно снизился с $(135,3 \pm 9,4)$ до $94,9$ г/л, впоследствии он достоверно не изменился, составив перед переводом из ОИТ $(99,3 \pm 12,8)$ г/л. Такая же динамика была характерна и для показателя гематокрита: перед выходом из перфузии он достоверно снизился с $(39,9 \pm 4,5)$ до $(28,3 \pm 3,7)\%$, далее статистически значимых его колебаний не зафиксировано, а перед переводом из ОИТ уровень гематокрита составил $(30,3 \pm 3,1)\%$.

Насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом перед выходом из перфузии достоверно, но клини-

чески незначимо, снизилось с $(95,6 \pm 2,8)$ до $(93,4 \pm 3,3)\%$, затем существенно не изменялось и перед переводом из ОИТ составило $(93,5 \pm 3,0)\%$.

Парциальное напряжение кислорода в артериальной крови в течение исследования достоверно не изменялось, составив перед выходом из перфузии $(88,2 \pm 4,6)$ мм рт. ст., перед переводом в ОИТ – $(87,4 \pm 4,7)$ мм рт. ст., перед переводом из ОИТ – $(88,1 \pm 4,5)$ мм рт. ст.

Содержание кислорода в артериальной крови, в наибольшей степени зависящее от уровня гемоглобина и насыщения гемоглобина кислородом, перед выходом из перфузии достоверно снизилось с $(0,196 \pm 0,013)$ до $(0,143 \pm 0,013)$ л/л, далее повысилось до $(0,148 \pm 0,015)$ л/л (перед переводом в ОИТ) и осталось на уровне $(0,148 \pm 0,017)$ л/л до конца исследования.

Средние значения исходной артериовенозной разницы насыщения гемоглобина кислородом находились в пределах нормы – $(24,1 \pm 5,5)\%$, однако у 20 $(50,0 \pm 7,9)\%$ пациентов превышали 25%. Перед выходом из перфузии эти показатели недостоверно снизились до $(22,7 \pm 5,3)\%$, превышая у 14 $(35,0 \pm 7,5)\%$ больных уровень 25%. Далее они продолжали постепенно снижаться, составив $(22,2 \pm 5,0)\%$ перед переводом в ОИТ и $(21,2 \pm 5,6)\%$ перед переводом из ОИТ, что было достоверно ниже исходного уровня ($p < 0,03$), однако у 11 $(27,5 \pm 7,1)\%$ больных остались на уровне выше 25%.

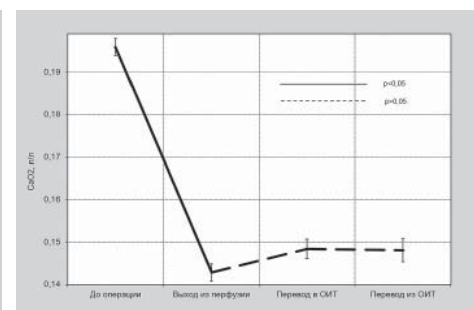
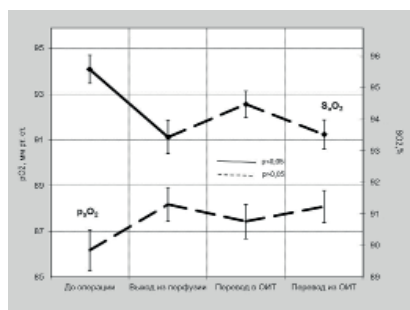
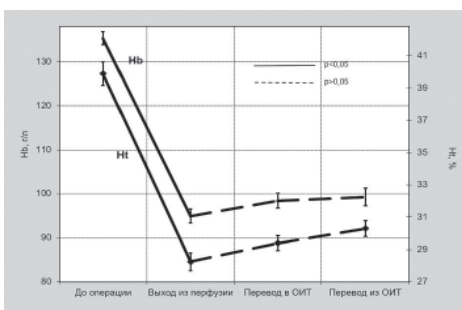


Рис. 3.
Динамика показателей гемического звена транспорта кислорода у пациентов с недостаточностью митрального клапана при ее коррекции с применением кардиopleгии.

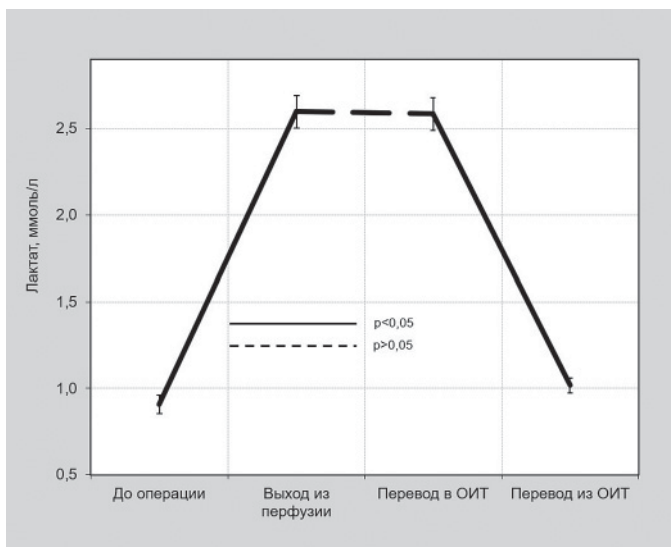


Рис. 4.
 Динамика уровня лактата у пациентов с недостаточностью митрального клапана при ее коррекции с применением кардиopleгии.

Средние значения исходной артериовенозной разницы парциального напряжения кислорода в крови также находились в пределах нормы, но у 14 (35,0 ± 7,5%) пациентов превышали 50 мм рт. ст. В дальнейшем эти показатели статистически значимо не изменялись, составив перед переводом из ОИТ (47,6 ± 5,1) мм рт. ст., однако у 12 (30 ± 7,2%) больных превышали 50 мм рт. ст.

Средние значения исходной артериовенозной разницы содержания кислорода в крови составляли (0,054 ± 0,011) л/л, но у 23 (57,5 ± 7,8%) больных превышали 0,05 л/л. Перед выходом из перфузии эти показатели значительно и достоверно снизились до (0,041 ± 0,008) л/л и только у 7 (17,5 ± 6,0%) пациентов превышали 0,05 л/л. В дальнейшем они не изменились и к концу исследования были на уровне (0,040 ± 0,009) л/л, а у 6 (15,0 ± 5,6%) больных по –прежнему превышали 0,05 л/л.

Транспорт кислорода исходно находился на уровне (0,625 ± 0,097) л/мин × м², у 8 (20,0 ± 6,3%) больных он был ниже 0,52 л/мин × м². Перед выходом из перфузии этот показатель достоверно снизился до (0,456 ± 0,087) л/мин × м² и уже у 28 (70,0 ± 7,2%) больных был ниже 0,52 л/мин × м². В дальнейшем он достоверно не изменялся, перед переводом из ОИТ составил (0,496 ± 0,121) л/мин × м², у 21 (52,5 ± 7,9%) больного не превышая 0,52 л/мин × м².

Потребление кислорода на этом фоне исходно в среднем составляло (0,169 ± 0,026) л/мин × м², у 25 (62,5 ± 7,7%) пациентов оно было выше 0,16 л/мин × м². Перед выходом из перфузии этот показатель достоверно снизился до (0,131 ± 0,040) л/мин × м², у 11 (27,5 ± 7,1%) пациентов превышая 0,16 л/мин × м². Дальнейшие изменения этого показателя были недостоверными. Перед переводом в ОИТ он составил (0,134 ± 0,045) л/мин × м², у 14 (35,0 ± 7,5%) пациентов превышая 0,16 л/мин × м².

Коэффициент экстракции кислорода тканями до операции составлял (27,5 ± 5,0)%, у 8 (20,0 ± 6,3%) больных

превышая 32%. Далее статистически значимых изменений этого показателя не наблюдали, перед переводом в ОИТ он находился на уровне (26,7 ± 4,5)% и по –прежнему у 8 (20,0 ± 6,3%) больных превышал 32%.

До операции уровень лактата у всех пациентов не превышал 1,5 ммоль/л, в среднем составляя (0,91 ± 0,33) ммоль/л. Перед выходом из перфузии он достоверно повысился до (2,60 ± 0,59) ммоль/л, у 39 (97,5 ± 2,5%) больных превышая 1,5 ммоль/л (рис. 4). Перед переводом в ОИТ этот показатель не изменился, а перед переводом из ОИТ вернулся к исходному значению – (1,02 ± 0,27) ммоль/л (p > 0,1 по сравнению с дооперационным уровнем).

Обсуждение

Таким образом, концентрация исследованных МПМ у больных не выходила за пределы нормы, причем статистически значимо изменялись только концентрация NT –proBNP и соотношение КФК –МВ к КФК. Это позволяет заключить, что миокард обследованных больных не был поврежден исходно и не подвергся выраженным изменениям в процессе оперативного вмешательства. Показатели гемического звена транспорта кислорода достоверно снижались только перед выходом из перфузии, что было связано с необходимостью гемодилюции для обеспечения ИК. В периоперационном периоде при применении кардиopleгической остановки сердца наблюдали следующие изменения кислородного бюджета. Содержание кислорода в артериальной крови перед выходом из перфузии значительно (на 27,1%) и достоверно (p < 0,001) снизилось, что связано с гемодилюцией, необходимой для ИК. Транспорт и потребление кислорода после коррекции порока достоверно снизились, хотя коэффициент экстракции кислорода тканями существенно не изменился. Уменьшилась достоверно и артериовенозная разница содержания кислорода, однако на этом фоне значительно возрос уровень лактата, свидетельствуя о том, что потребность тканей в кислороде адекватно не удовлетворялась.

Выводы

Уровни изученных МПМ в течение исследования существенно не изменялись и не выходили за пределы нормы, что свидетельствует об удовлетворительном состоянии миокарда. Тем не менее, интегральная компенсация гипоксии перед выходом из перфузии и перед переводом в ОИТ была недостаточна, из –за чего наблюдали возрастание уровня лактата, коррелирующее с коэффициентом экстракции кислорода тканями и сопровождающееся недостаточным ростом сердечного индекса и транспорта кислорода. К моменту перевода пациентов из ОИТ уровень лактата нормализовался.

Подтверждение

Финансирование. Источником финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи являются средства государственной организации и частного лица.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Информация о вкладе каждого участника. Тодуров Б. М. – концепция и дизайн исследования; Демянчук В. Б., Хартанович М. В. – сбор и обработка материалов; Харенко Ю. А., Шарлай К. Ю. – анализ полученных данных, написание текста.

Согласие на публикацию. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи. Все авторы дали согласие на публикацию этой рукописи.

References

1. Dzemeshkevich SL, Stivenson LU. Bolezni mitralnogo klapana: funktsii, diagnostika, lechenie. Moskva: GEOTAR–Med; 2000. 352 p. [Russian].
2. Unger F, Rainer WG, Horstkotte D, Ghosh P, Rutishauser W, Braunwald E, et al. Standards and concepts in valve surgery. A report of the task force of european heart institute (EHI) of the european academy of sciences and arts and the international society of cardiothoracic surgeons (ISCTS). *Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;48(3):175–82. doi: 10.1055/s-2000-9641.
3. Grocott HP, Stafford–Smith M. Organ protection during cardiopulmonary bypass. In: Kaplan JA, Reich DL, Lake CL, Konstadt SN, editors. *Kaplan's Cardiac Anesthesia*, 5th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. 985–1022.
4. Mentzer RM, Bartels C, Bolli R, Boyce S, Buckberg GD, Chaitman B, et al. Sodium–hydrogen exchange inhibition by cariporide to reduce the risk of ischemic cardiac events in patients undergoing coronary artery bypass grafting: results of the expedition study. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(4):1261–70. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.10.054.
5. Tomic V, Russwurm S, Möller E, Claus RA, Blaess M, Brunkhorst F, et al. Transcriptomic and proteomic patterns of systemic inflammation in on–pump and off–pump coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 2005;112:2912–20. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.531152
6. Mentzer, RM Jr, Lasley, RD, Jessel, A, Karmazyn M. Intracellular sodium hydrogen exchange inhibition and clinical myocardial protection. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:700–8. doi: 10.1016/S0003-4975(02)04700-8.
7. Boyce SW, Bartels C, Bolli R, Chaitman B, Chen JC, Chi E, et al. Impact of sodium–hydrogen exchange inhibition by cariporide on death or myocardial infarction in high–risk CABG surgery patients: results of the CABG surgery cohort of the GUARDIAN study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(2):420–7. PMID: 12928639.

Надійшла 09.02.19