

**Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация
высшего профессионального образования**

«Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького»

Кафедра анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО

ИЗМЕНЕНИЯ ТЕНЗИО- И РЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ НА СЕРДЦЕ

Потапов В.В., к.мед.н., асс.

Научный руководитель: д.м.н., проф. Кузнецова И.В.

Актуальность темы

- Достижения кардиохирургии теснейшим образом связаны с совершенствованием методов современной анестезии, интенсивной терапии и искусственного кровообращения (ИК) (Saxena A., 2018)
- Последствия перераспределения кровотока во время перфузии и в постперфузионном периоде во многом зависит от реологических свойств крови и степени волемии больного (Beckmann A., 2018; Jacobs J.P., 2019)
- Реологические свойства крови играют важную роль во взаимодействии физиологических систем гемодинамики и гемокоагуляции (Kwaan H.C., 2009)
- Изменения реологических свойств крови – одно из ключевых звеньев патогенеза внутрисосудистых нарушений кровотока (Танашян М.М., 2016).

- Появление синдрома гипервязкости приводит к нарушениям микроциркуляции, внутрисосудистому образованию тромбов, снижению доставки кислорода к тканям. (Муравьев А. В., 2007; Lovely R. S., 2010; Mehdi et al., 2012)
- Влияние анестезии, применяемых в анестезиологии и интенсивной терапии инфузионных сред, ИК на гемореологию крови, в частности на тензио- и реометрические свойства крови и ее компонентов, до сих пор являются предметом дискуссий (Аверина Т.Б., 2013; Radiushin D., 2019; Jaguiss D. B., 2020).
- Факторы, влияющие на текучесть крови, особенности гемореологических сдвигов при различной патологии и пути их коррекции изучает **клиническая гемореология**

- *Черняховская Н. Е. Коррекция микроциркуляции в клинической практике. – М. : Бином, 2013. - 208 с.*

- В последние годы отмечается рост интереса к исследованиям межфазных (адсорбционных и реологических) характеристик сыворотки и плазмы крови при различных патологиях. Эти показатели рассматривают как интегральные, отражающие сложные процессы, возникающие в организме (Fainerman V. B., 2018).
- Изучение реологических свойств сыворотки и плазмы крови актуально для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК). Для этой категории больных характерно активное ятрогенное вмешательство не только в систему гемостаза, но и в водные сектора организма (инфузионная терапия, ИК, диуретики). Последствия такой “интервенции” для гемореологии пациента изучены недостаточно (Mets B., 2000).

- **Цель:** повышение эффективности диагностики факторов риска неблагоприятного исхода после операций на сердце в условиях ИК на основании анализа изменений **тензио- и реометрических показателей плазмы и сыворотки крови.**

В соответствии с этим были поставлены следующие задачи:

- 1. Провести сравнительный анализ тензио- и реометрических показателей плазмы и сыворотки крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и здоровых добровольцев.
- 2. Изучить вклад белков свертывающей системы крови в изменение показателей поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости плазмы и сыворотки у пациентов с ХСН оперированных в условиях ИК.
- 3. Изучить зависимость между показателями тензио- и реометрии сыворотки крови и клинико-лабораторными характеристиками пациентов, оперированных на сердце в условиях ИК.
- 4. Провести анализ тензио- и реометрических показателей растворов для первичного заполнения контура ИК для оценки их вклада в реологию крови.

- 5. Изучить изменения показателей поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости сыворотки крови в периоперационном периоде у больных, оперированных в условиях ИК, в зависимости от характера и объема инфузионной терапии.
- 6. Уточнить характер связи между тензио- и реометрическими данными и показателями коагулограммы на фоне проведения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии.
- 7. Разработать критерии диагностики дополнительных факторов риска неблагоприятного исхода после операций на сердце в условиях ИК в результате анализа изменения тензио- и реометрических показателей плазмы и сыворотки крови.

Характеристика клинических групп

n=100



Средний возраст пациентов всех трех групп $62,1 \pm 0,9$ года

Мужчин - 57,
женщин - 43 человек

- Группа 1 (n=40)
- Группа 2 (n=30)
- Группа 3 (n=30)

Группу контроля составили 17 человек

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Организация основного исследования

**Проспективное
нерандомизированное
исследование**

Критерии включения больных в исследование:

**- пациенты >18 лет с ИБС или приобретенной клапанной патологией, которым показана операция по реваскуляризации миокарда или протезирование/пластика клапана в условиях ИК;
- пациенты с ОКС.**

Критерии исключения больных из исследования:

Возраст < 18 лет, наличие инфекционного эндокардита, миелопролиферативных заболеваний, криоглобулинемии, онкологических заболеваний.

Методы исследования

- Клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов
- Биохимический анализ крови: уровень общего белка, альбумина, глюкозы, мочевины, креатинина
- Показатели коагулограммы: активированное время свертывания крови (АВС), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ) с расчетом международного нормализованного отношения, тромбиновое время (ТВ), фибриноген, содержание растворенных фибрин-мономерных комплексов (РФМК)
- Кислотно-щелочной баланс крови

Методы исследования

- Исследования поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости с использованием методов формы капли и пузырька (тензиометры PAT-1 и PAT-2 (SINTERFACE Technologies, Берлин, Германия)
- Изучаемые параметры: динамическое поверхностное натяжение при времени адсорбции 100 с (γ), равновесное поверхностное натяжение (время адсорбции 2500 с) (γ_{∞}), модуль вязкоупругости (F) при частотах 0,1 и 0,01 Гц и фазовый угол (ϕ) при этих же частотах осцилляций
- Этапы исследования: забор проб крови до операции, на 5-й минуте от начала ИК, 1-е и 7-е сутки послеоперационного периода
- Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica 10.0).

Схема установки по методу ADSA, тензиометра PAT-2

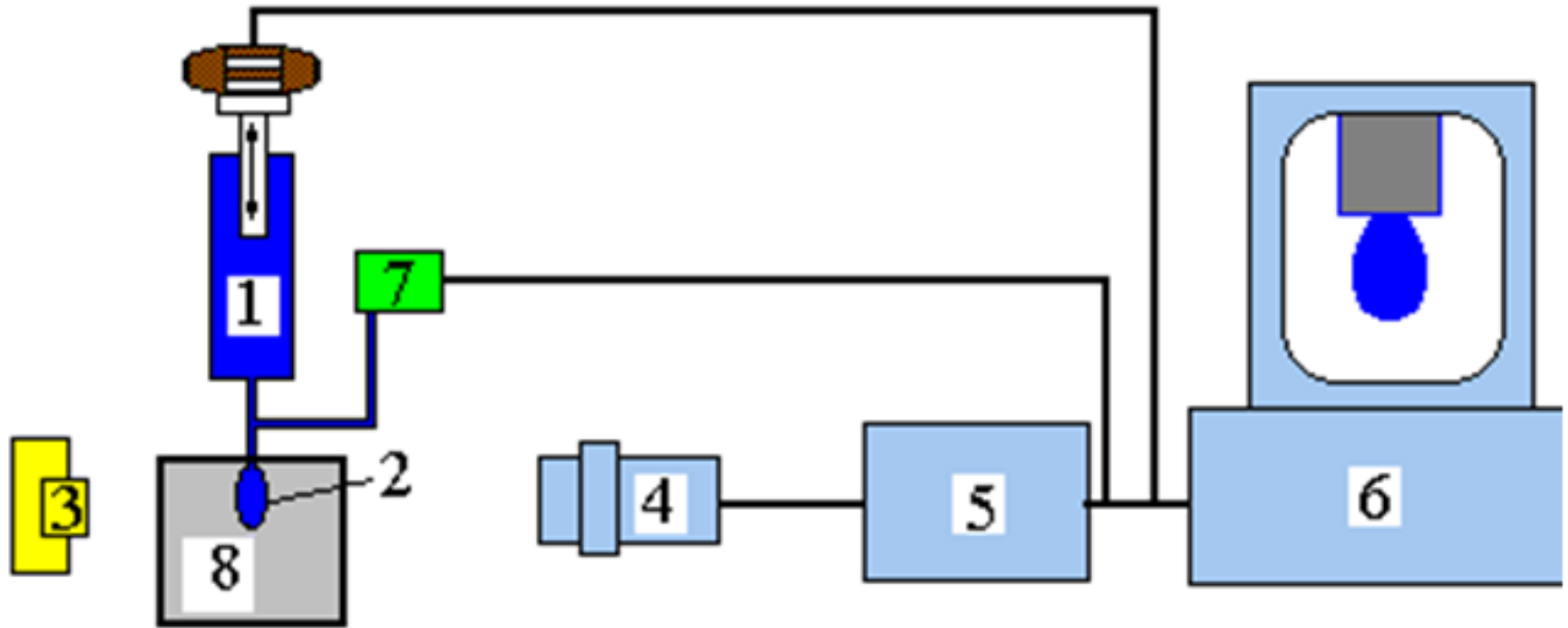
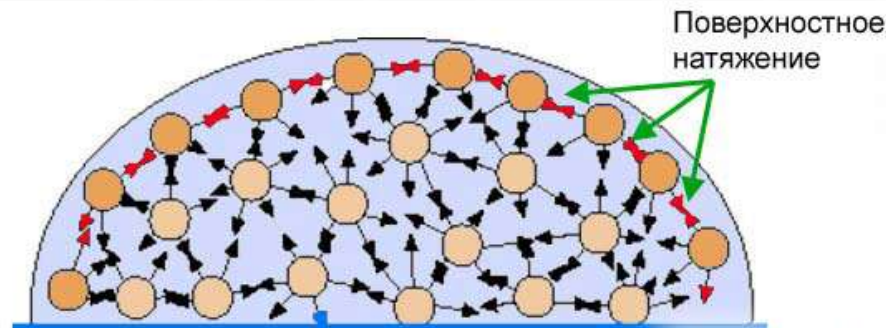
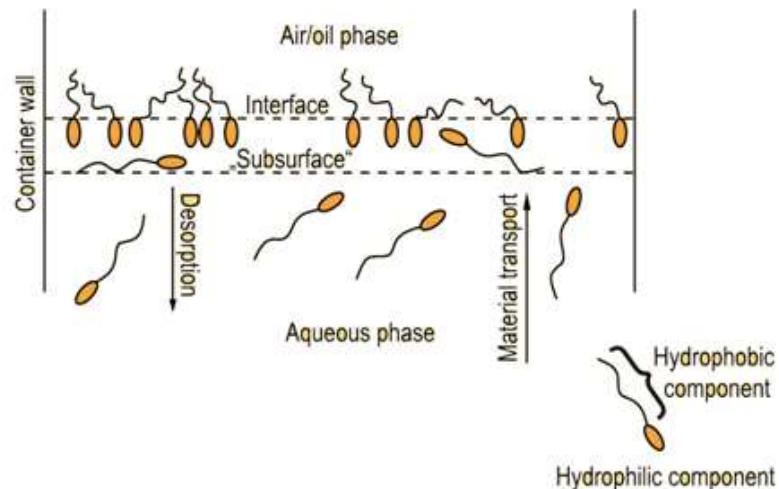


Рис.1 Схема установки по методу ADSA

1-макродозирующая система, 2-капля биологической жидкости, 3-источник света, 4-объектив и видеокамера, 5-аналогово-цифровой преобразователь, 6-компьютер, 7-микродозирующая система, 8-термостатируемая ячейка.

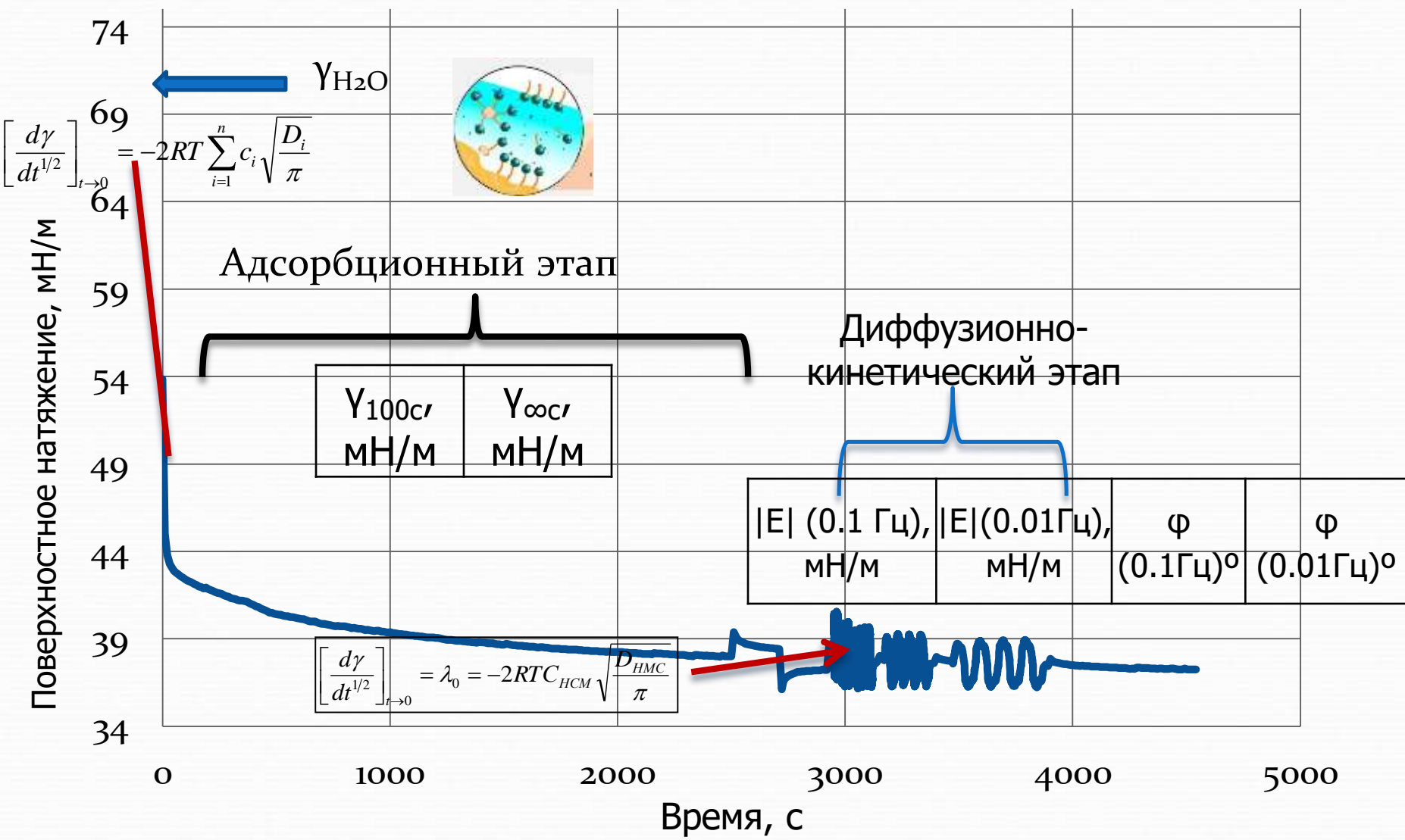
Теоретическое обоснование метода определения тензио- и реометрических показателей биологических жидкостей

- Поверхностное натяжение (ПН) - это энергия поверхности на любой границе раздела воздух/жидкость, жидкость/жидкость, жидкость/гель (мембрана клетки) определяемая как энергия на единицу площади.
- Возникновение ПН обусловлено наличием свободной поверхности и особым расположением молекул жидкости на границе раздела фаз.

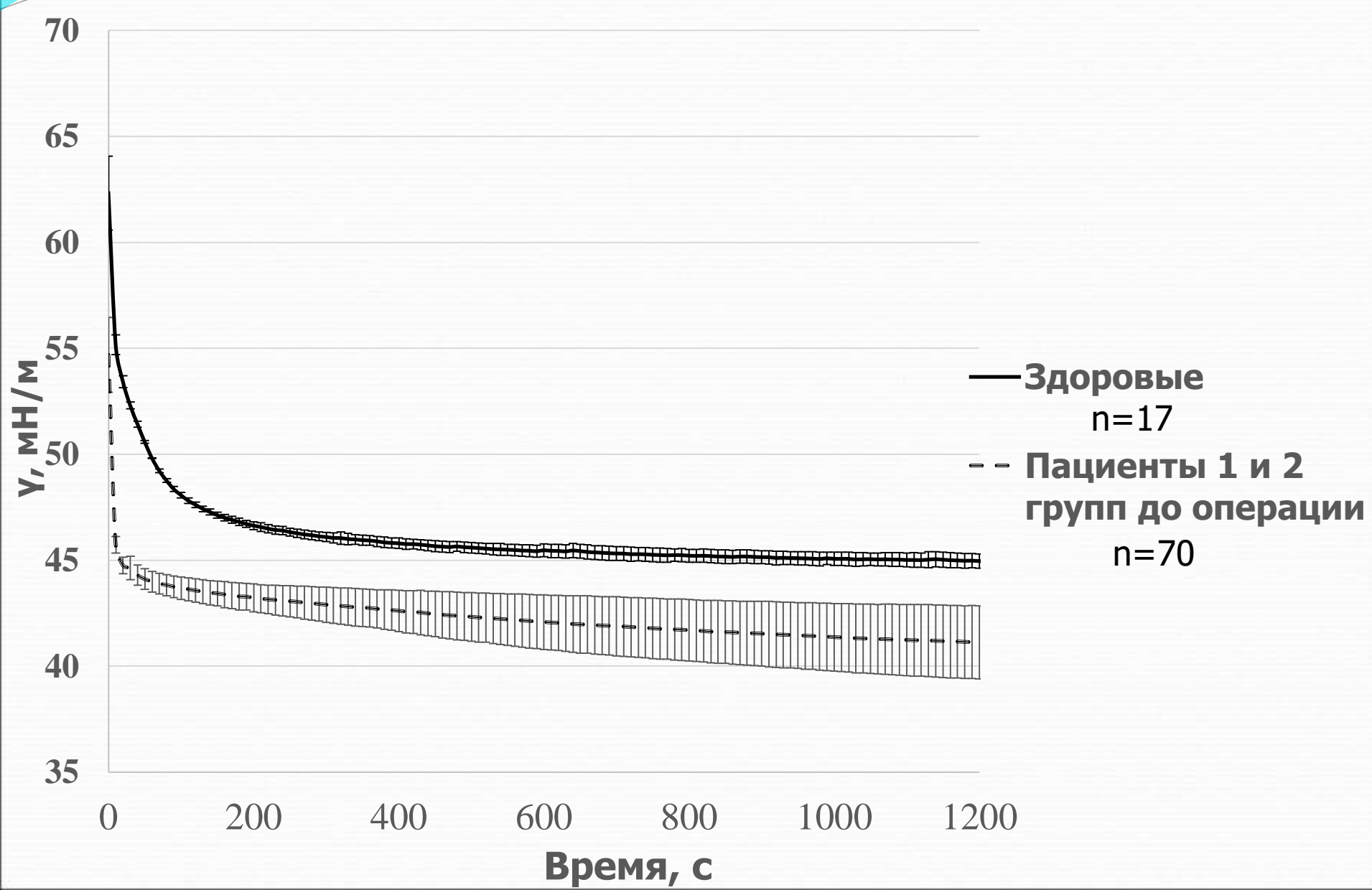


Buckton G. The assessment and pharmaceutical importance, of the solid/liquid and the solid/vapour interface: A review with respect to powders. Int J Pharm 1988; 44:1-8.

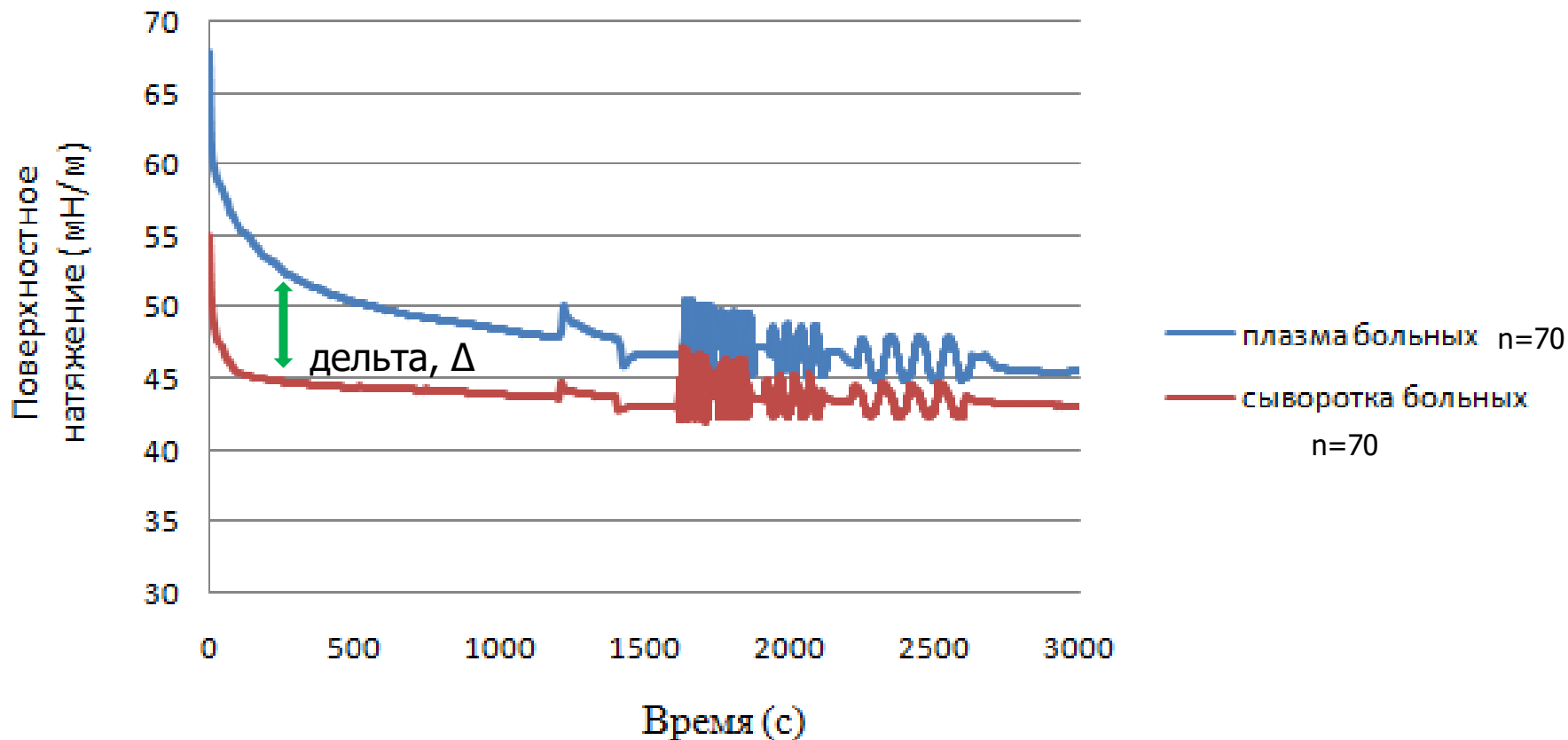
Теоретическое обоснование метода определения тензио- и реометрических показателей биологических жидкостей



Поверхностное натяжение сыворотки крови здоровых добровольцев и больных 1 и 2 групп до операции.



Тензиограммы плазмы и сыворотки больных изучаемых групп до операции



Сравнение степени тяжести органной дисфункции по шкале SOFA больных группы 1 по отношению к группе 2 в 1-е сутки после операции (M±Sd; Me; (Min-Max))

Показатель	группа 1 n=40	группа 2 n=30	p
Количество баллов по шкале SOFA	2,9±2,0 Me=2,0 (0-10,0)	3,9±2,3 Me=4,0 (1,0-9,0)	0,04

Примечание. Дисфункция органов, определенная по шкале SOFA > 2 баллов, ассоциируется с повышением летальности >10%.

Корреляционная связь между показателями шкалы SOFA и равновесного поверхностного натяжения в 1-е сутки после операции

$\gamma_{\infty c}$, мН/м, 1-е сутки после операции

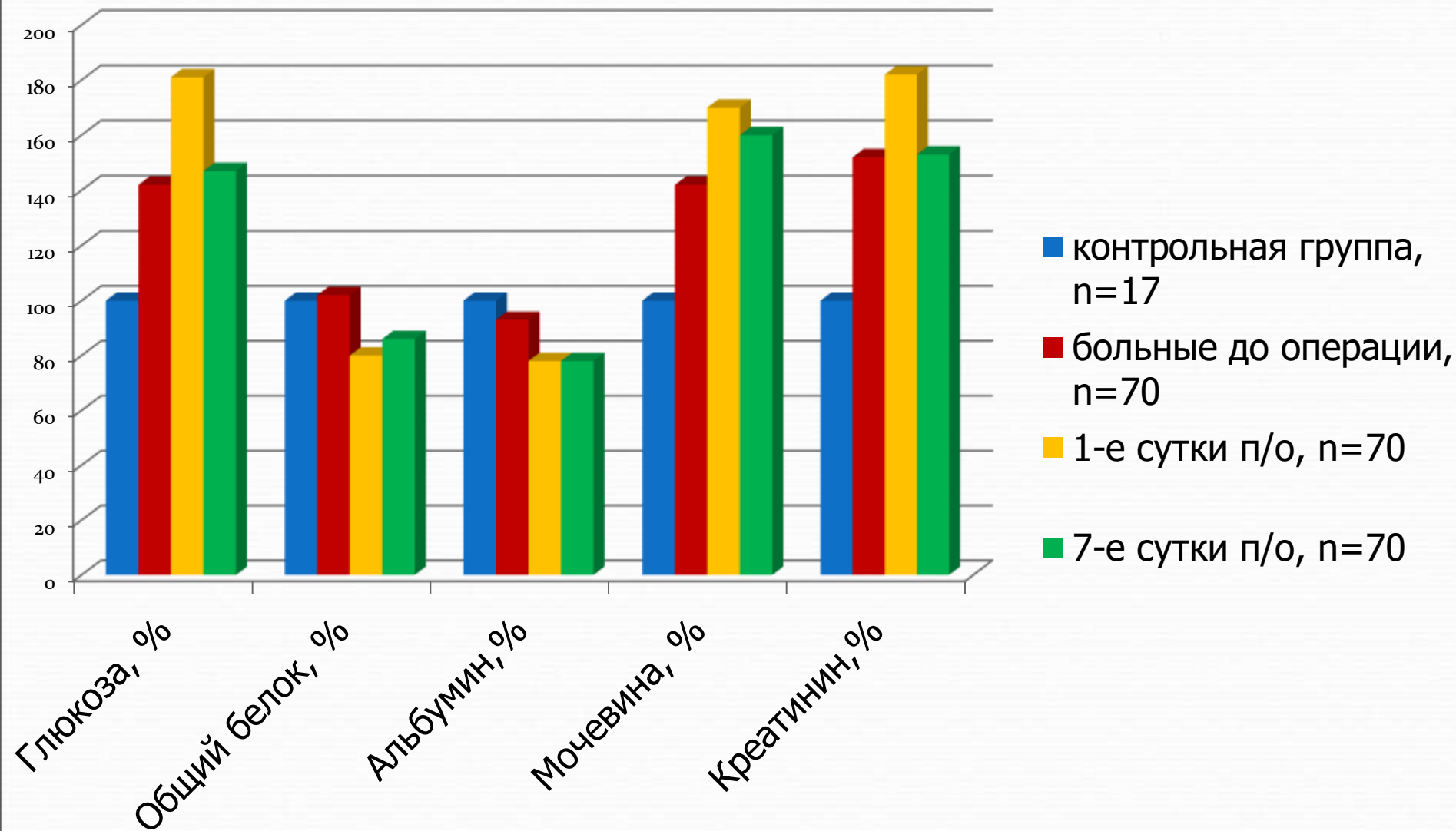


SOFA от 0
до 6 баллов

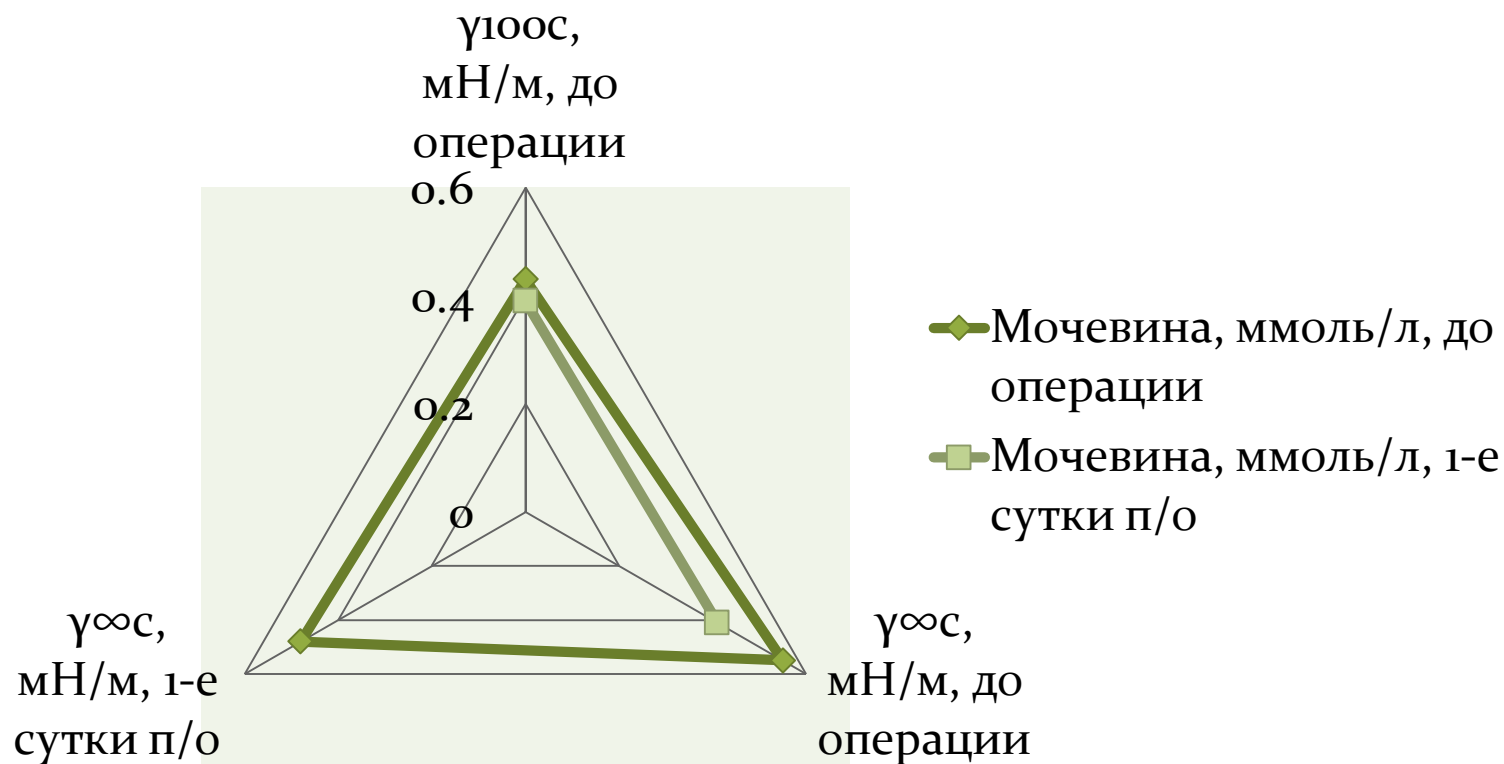
SOFA от 7
до 10
баллов

положительная ранговая
корреляционная связь слабой силы
 $r=0,34$.

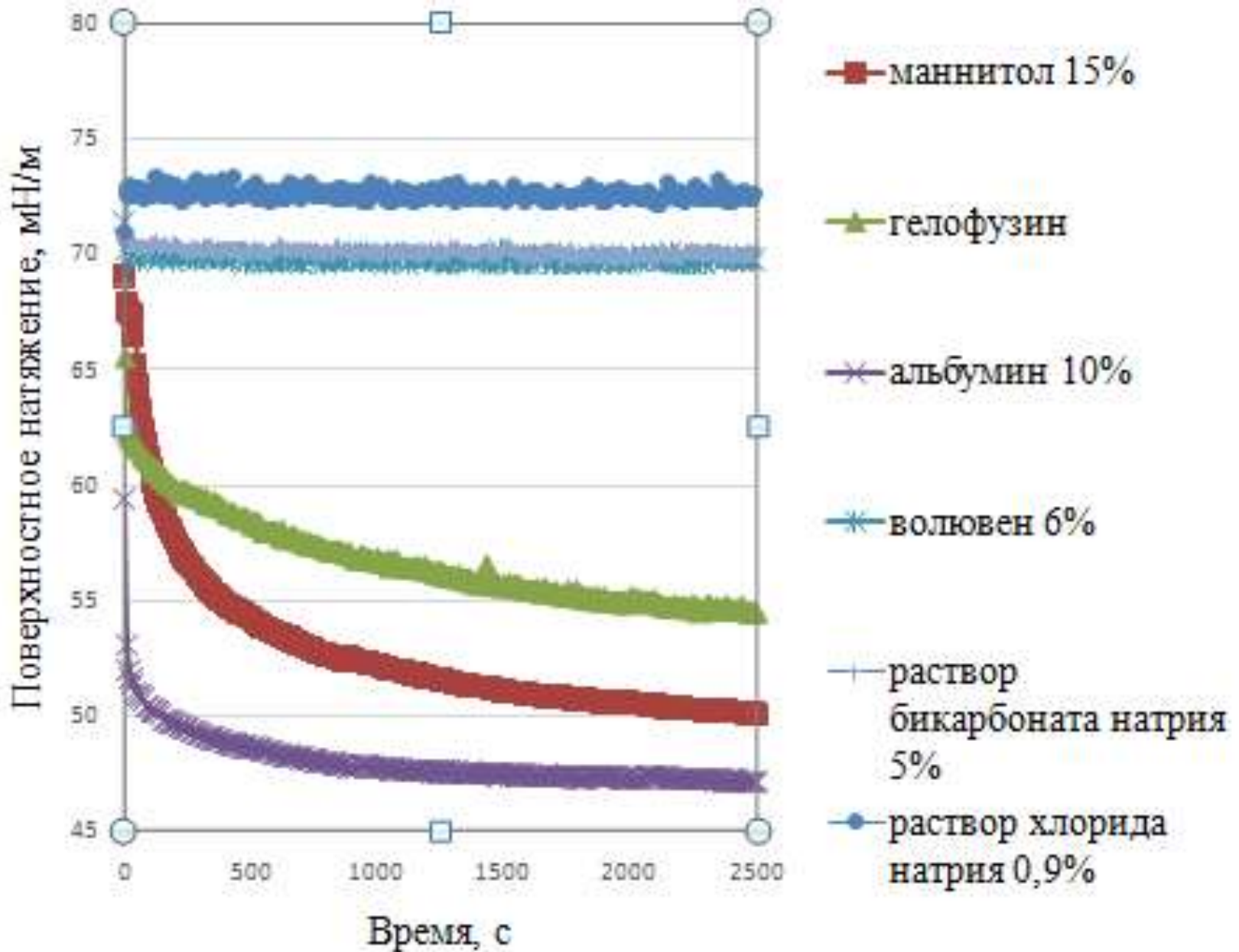
Динамика "реологически активных" биохимических маркеров сыворотки крови у пациентов 1 и 2 групп



Корреляционная связь между тензиометрическими показателями и мочевиной во 2-й группе больных в 1-е сутки п/о



Тензиограмма стандартно применяемых растворов для первичного заполнения контура ИК



Сравнительная характеристика тензио-и реометрических показателей сыворотки крови больных группы 1 во время ИК по отношению к дооперационному периоду и к 1-м суткам после операции

Группы наблюдения	Параметры					
	$\gamma_{100сг}$ мН/м	$\gamma_{\inftyсг}$ мН/м	$ E $ (0.1 Гц), мН/м	$ E $ (0.01Гц), мН/м	ϕ (0.1Гц) ^о	ϕ (0.01Гц) ^о
Больные до операции, n=40	43,9±1,2 Me=44,0 (38,0-45,2)	40,0±2,3 Me=39,5 (33,5-42,7)	21,2±9,5 Me=26,7 (9,7-34,3)	12,2±5,0 Me=12,7 (3,6-20,7)	18,6±4,0 Me=19,3 (11,4-26,8)	27,0±5,3 Me=29,0 (13,9-35,5)
Больные во время ИК, n=16	44,0±0,7 Me=44,3 (43,2-44,6)	41,4±0,8 Me=41,7 (40,5-42,2)	10,1±1,3* Me=10,2 (8,7-11,9)	7,4±1,1* Me=7,0 (6,0-8,8)	15,7±2,8* Me=16,4 (12,4-19)	18,2±2,6* Me=18,3 (15,5-21,3)
1 сутки после операции, n=40	44,3±0,6 Me=44,4 (43,2-45,6)	40,1±2,2 Me=39,2 (36,7-43,5)	22,7±10,5 Me=29,4 (9,6-35,3)	13,5±5,5 Me=16,8 (5,9-20,3)	17,2±3,2 Me=18,2 (11,1-23,3)	25,6±5,0 Me=27,5 (14,8-32,2)

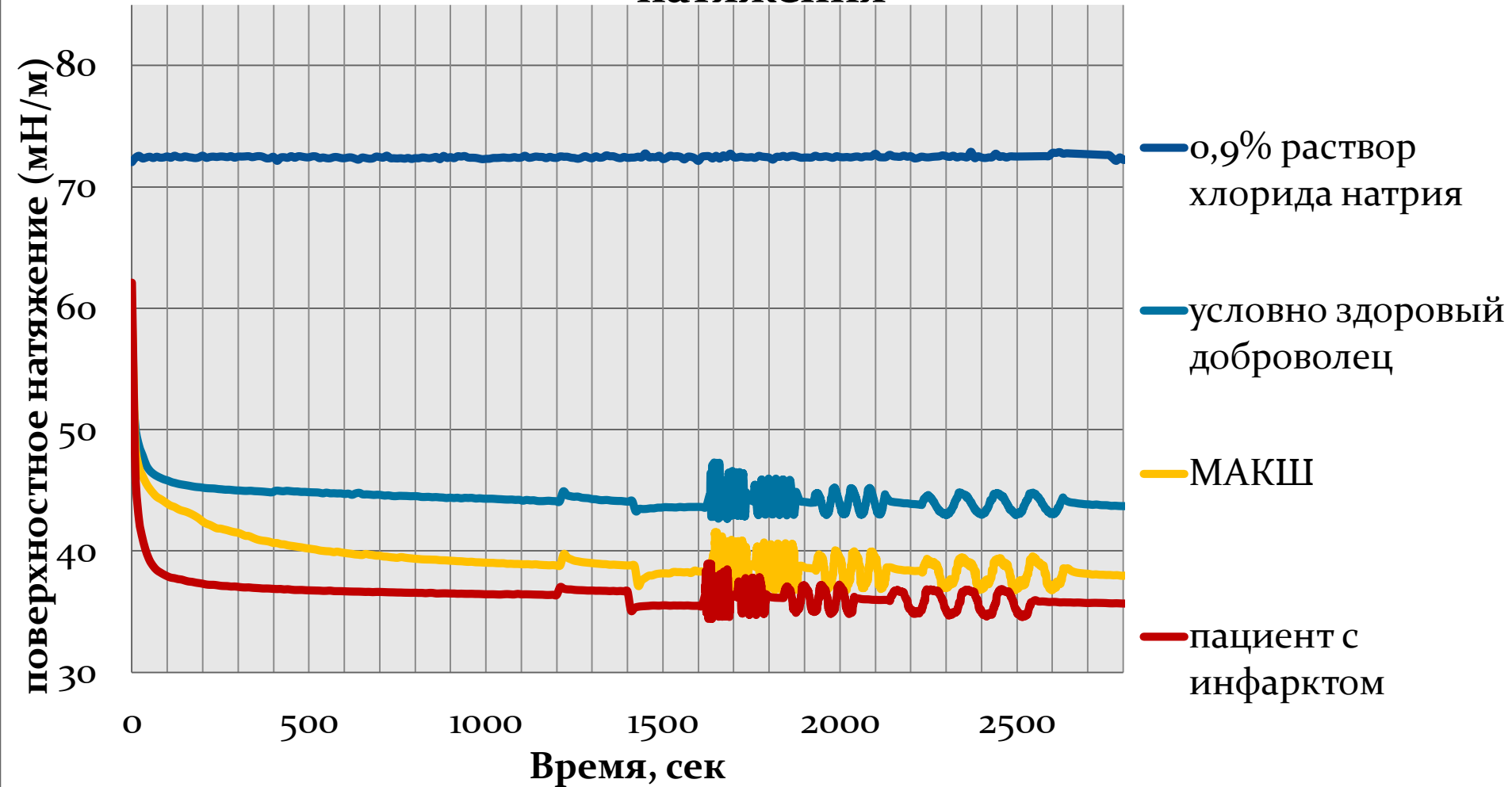
Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду, $p < 0,05$.

Сравнительная характеристика тензио-и реометрических показателей сыворотки крови больных группы 2 во время ИК по отношению к дооперационному периоду и к 1-м суткам после операции

Группы наблюдения	Параметры					
	$\gamma_{100сг}$ мН/м	$\gamma_{\inftyсг}$ мН/м	$ E $ (0.1 Гц), мН/м	$ E $ (0.01Гц), мН/м	φ (0.1Гц) $^{\circ}$	φ (0.01Гц) $^{\circ}$
Больные до операции, n=30	44,0±1,4 Me=43,9 (40,6-47,2)	39,8±2,5 Me=38,9 (36,0-43,7)	24,8±8,7 Me=29,5 (10,2-34,6)	14,5±5,5 Me=16,4 (5,2-27,2)	19,8±3,0 Me=20,6 (13,1-26,6)	29,9±4,0 Me=30,1 (20,6-37,6)
Больные во время ИК, n=16	44,0±0,7 Me=44,3 (43,2-44,6)	41,4±0,8 Me=41,7 (40,5-42,2)	10,1±1,3* Me=10,2 (8,7-11,9)	7,4±1,1* Me=7,0 (6,0-8,8)	15,7±2,8* Me=16,4 (12,4-19)	18,2±2,6* Me=18,3 (15,5-21,3)
1 сутки после операции, n=30	44,5±1,4 Me=44,3 (40,6-47,7)	40,0±2,5 Me=40,0 (35,2-44,0)	26,4±9,3 Me=30,5 (9,4-37,7)	14,8±4,8 Me=16,5 (6,1-21,1)	19,1±2,9 Me=18,7 (13,1-24,1)	28,0±4,3 Me=29,0 (18,3-36,1)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду, $p < 0,05$.

Типовые кривые изменения поверхностного натяжения




Выводы

- 1. Тензиометрические характеристики сыворотки крови здоровых добровольцев и пациентов с ХСН отличаются по показателям динамического и равновесного поверхностного натяжения. Разница в показателях составляет 6-7 мН/м, что свидетельствует о существенном приросте ПАВ в сыворотке крови у пациентов. Реометрические показатели сыворотки крови между контрольной группой и пациентами существенных отличий не имеют. Межгрупповые отличия у больных с ХСН отсутствуют.
- 2. Сравнительный анализ тензио- и реометрических показателей плазмы и сыворотки крови показал, что плазма, в отличие от сыворотки, характеризуется высокой стабильностью показателей поверхностного натяжения и дилатационных вязкоупругих свойств в ответ на ятрогенные и патологические воздействия на этапах исследования. По этой причине для изучения характера изменений тензио- и реометрических свойств крови у больных предпочтительным объектом исследования является сыворотка.
- 3. Тяжесть состояния пациентов по шкале SOFA коррелирует с равновесным поверхностным натяжением. Чем выше балл по шкале SOFA, тем ниже поверхностное натяжение. При количестве баллов от 0 до 6 - значения $\gamma_{\infty c}$ находится в пределах $44,57 \pm 0,9$ Ме 44,5 (42,7-47,7), а от 7 до 10 – не превышали $43,47 \pm 1,4$ Ме 44,0 (40,6-44,7), то есть, чем выше балл по шкале SOFA, тем больше ПАВ циркулирует в крови.
- 4. Растворы, используемые для первичного заполнения контура искусственного кровообращения, имеют различные тензио- и реометрические свойства: γ_{100c} волювен > маннитол > гелофузин > альбумин; $\gamma_{\infty c}$ волювен > гелофузин > маннитол > альбумин; $|E|$ (0.1 Гц) маннитол > альбумин > гелофузин > волювен; $|E|$ (0.01 Гц) маннитол > альбумин > гелофузин > волювен; ϕ (0.1 Гц) альбумин > гелофузин > маннитол > волювен; ϕ (0.01 Гц) альбумин > гелофузин > волювен > маннитол. Раствор 5% бикарбоната натрия и 0,9% раствор хлорида натрия не обладают поверхностными свойствами, так как в их состав входят поверхностно-инактивные вещества. По своим тензио- и реометрическим характеристикам 10% раствор альбумина близок к сыворотке крови здоровых доноров.

- 5. На 5-й минуте от начала ИК (острая гемодилюция, контакт крови с неэндоотелизированной поверхностью) существенные изменения претерпевают показатели модуля вязкоупругости $|E|$ и фазового угла (φ) на фоне неменяющихся тензиометрических параметров, несмотря на объемную высокоскоростную инфузию. Острая гемодилюция не вызывает изменения качественных свойств сурфактантов на границе раздела жидких фаз, но приводит к нарушению исходных процессов адсорбции/десорбции, что может быть основой (наряду с гипотермией) для изменения фармакокинетики лекарственных веществ во время ИК.
- 6. При проверке первичной гипотезы о взаимосвязи между коагулологическими и тензиометрическими показателями четких корреляционных связей не обнаружено. Проведение ранговой корреляции Спирмена между показателями тензиометрии и коагулограммы выявило отрицательную корреляционную связь слабой силы между равновесным поверхностным натяжением ($\gamma_{\infty c}$) и активированным временем свертывания ($r = -0,35$; $p = 0,05$) только в группе 1 в 1-е сутки после операции.
- 7. Увеличение в динамике количества ПАВ в сыворотке крови свидетельствует о развитии повреждения миокарда (ОКС) и может быть использовано в диагностических целях у пациентов, оперированных в условиях ИК. Изменения показателей поверхностного натяжения опережают аналогичные изменения со стороны биохимических и коагулологических показателей сыворотки крови и могут использоваться как неспецифический ранний маркер диагностики неблагоприятного коронарного события.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1. Для адекватной оценки гемореологических свойств целесообразно использовать комплексное обследование, включающее анализ коагулологических, вискозиметрических, агрегометрических, тензио- и реометрических данных. Нарушения реологических свойств крови являются самостоятельным фактором патогенеза критических состояний и опережают развитие гемокоагуляционных и микроциркуляторных расстройств на 1-2 часа.
- 2. Тензиометрические характеристики сыворотки крови здоровых добровольцев и пациентов с ХСН отличаются по показателям динамического и равновесного поверхностного натяжения. Снижение показателей динамического и равновесного поверхностного натяжения до 44 мН/м и 39 мН/м соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами (50 мН/м; 45,5 мН/м), свидетельствует о существенном приросте ПАВ в сыворотке крови у пациентов. Это может быть использовано как неспецифический ранний маркер диагностики неблагоприятного коронарного события (патент Украины на полезную модель №141910 от 27.04.2020, Бюл.№8).
- 3. Выявленное во время проведения ИК в результате острой гемодилюции снижение показателей модуля вязкоупругости $|E|$ (10,1 мН/м; 7,4 мН/м) и фазового угла (φ) ($15,7^\circ$; $18,2^\circ$) при частотах 0,1 и 0,01 Гц соответственно свидетельствует об изменении исходных процессов адсорбции/десорбции и фармакокинетики лекарственных веществ, которые необходимо принимать во внимание в процессе анестезии и интенсивной терапии.
- 4. Снижение показателей динамического и равновесного поверхностного натяжения у пациентов с ОИМ до 40,0 мН/м и 37,4 мН/м соответственно, свидетельствует о значительном увеличении количества ПАВ и может быть использовано как ранний прогностический признак неблагоприятного исхода после операций на сердце в условиях ИК.
- 5. При количестве баллов по шкале SOFA от 0 до 6 - значения равновесного поверхностного натяжения ($\gamma_{\infty c}$) находится в пределах $44,57 \pm 0,9$; а от 7 до 10 - $43,47 \pm 1,4$. Следовательно, чем выше балл по шкале SOFA, тем больше ПАВ циркулирует в крови, что может быть использовано для прогнозирования выраженности органной дисфункции.



**Спасибо за
внимание!**