Міністерство охорони здоров'я України
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СОБАНСЬКА ЛАДА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.12-005.4-089+ 616.12-077-008.46

ДИСЕРТАЦІЯ

УДОСКОНАЛЕННЯ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ ПРИ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАННЯХ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ВАДИ СЕРЦЯ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

22 «Охорона здоров’я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Собанська Л.О.

Науковий керівник: Черній Володимир Ілліч, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Собанська Л.О. Удосконалення штучного кровообігу при кардіохірургічних втручаннях у хворих на ішемічну хворобу серця та вади серця із хронічною серцевою недостатністю.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» – Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України, Київ, 2021.

Зміст анотації

Основою кардіохірургічних технологій є забезпечення максимальної ефективності в хірургічному лікуванні серцево-судинних захворювань, якість якого багато в чому визначається характером штучного кровообігу (перфузії, байпаса) без якого не можливо виконати цілий ряд оперативних втручань на серці. Незважаючи на вдосконалення екстракорпоральних технологій, штучний кровообіг (ШК) продовжує залишатися причиною порушення гомеостазу організму за рахунок нефізіологічного характеру перфузії.

Неоднозначний підхід до використання розчинів під час ШК, незначна кількість матеріалу про енергетичний дефіцит клітин під час перфузії, відсутність обґрунтованого способу корекції електролітів, що пов'язаний з етапністю перфузії, відсутність біополімерів, які б повністю виключали проблему контакту крові з синтетичними поверхнями, визначили актуальність даної дисертації.

Метою даного дослідження було удосконалення штучного кровообігу на підставі експериментально підтвердженого поліпшення біосумісності контуру оксигенатора, використання препарату з прямою дією на енергетичний потенціал клітин, модифікації складу первинного об'єму

заповнення оксигенатора, створення патогенетично обґрунтованого алгоритму корекції електролітів, розробки верифікованого протоколу проведення штучного кровообігу для мінімізування ускладнень при кардіохірургічних втручаннях.

Завдання дослідження:

1. Експериментально оцінити можливість створення індивідуальної наноадаптації поверхні екстракорпорального контуру оксигенатора при використанні адаптуючої композиції.
2. Виявити особливості змін показників стану еритроцитів при обробці контуру оксигенатора адаптуючою композицією.
3. Визначити показання, оцінити ефективність і розробити методику застосування препарата з діючою речовиною фруктозо-1,6-дифосфат при кардіохірургічних втручаннях з використанням штучного кровообігу.
4. Удосконалити склад первинного об'єму заповнення оксигенатора за рахунок використання розчинів, що впливають на колоїдно-осмотичний тиск, осмолярність і кислотно-основний стан крові.
5. Розробити алгоритм проведення корекції електролітів крові протягом штучного кровообігу, враховуючи етапність кардіохірургічних операцій.
6. Створити верифікований комплексний протокол проведення штучного кровообігу.

Для вирішення поставлених задач дослідження проводилось в два етапи. На першому етапі було проведено електрофоретичне дослідження складу адаптуючої композиції до та після обробки нею контактної поверхні контуру оксигенатора і вивчена серія контрольних відрізків магістралей екстракорпорального контуру і оброблених адаптуючою композицією. На другому етапі на базі хірургічного стаціонару було прооперовано і включено в дослідження 225 кардіохірургічних хворих, які оперувались в

умовах штучного кровообігу. Пацієнти були поділені на три групи. У першу групу (група 1) увійшли пацієнти (n=75), у яких екстракорпоральний контур оброблявся адаптуючою композицією (AdC), до другої групи (група 2) були включені пацієнти (n=75), у яких в схемі проведення перфузії використовувався препарат фруктозо-1,6-дифосфат (ФДФ), третя група (група 3) була контрольною (n=75).

Перед операцією усім хворим проведено загально клінічне обстеження: розгорнутий загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограму, рівень фосфору в крові, ліпідограму, газовий склад та кислотно-лужний стан крові. Обов'язковими інструментальними методами діагностики були: ЕКГ, фіброгастродуоденоскопія, рентгенографія органів грудної клітини, допплерехографічне дослідження, коронарографію.

Групи були статистично однорідні та не мали достовірних відмінностей за статтю, віком, площею поверхні тіла, функціональному класу ($p > 0,05$ для кожного параметра).

Періопераційне обстеження хворих було поділене на 4 періоди: до ШК, 10 хв. ШК (етап охолодження пацієнта), 60хв. ШК (етап зігрівання) і після ШК.

Всі пацієнти отримували стандартну премедикацію діазепамом. Інгаляційна анестезія до і після ШК проводилась севофлюраном (low flow), під час ШК наркоз підтримувався інфузією пропофолом.

Обробку екстракорпорального контуру адаптуючою композицією (AdC) проводили згідно запропонованої методики. В результаті центрифугування крові пацієнта отримували сироватку, яку розводили в розчині 0,9% NaCl і обробляли контур оксигенатора. Перфузія проводилась за допомогою мембранного оксигенатора в режимі непульсуючого кровотоку з первинним об'ємом заповнення 1,3 - 1,6 л для досягнення помірної гемодилюції (мінімальний Ht в групі 1 - 25,17 ± 4,29 г/л, в групі 2 - 25,21 ± 4,17 г/л, в групі 3 – 25,45 ± 3,73 г/л). Використовували помірно

гіперосмолярний первинний об'єм заповнення оксигенатора з 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, RDWa, RDW%) гемоліз, 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 (IDO_2), індекс споживання кисню (IVO_2), екстракцію кисню (O_2ER%), індекс екстракції кисню (O_2IE%). Відповідно мазкам крові проводили вивчення морфологічних змін еритроцитів.

Результати дослідження показали, що обробка контура оксигенатора адаптуючою композицією створює захисний шар з аутоальбуміну на внутрішній поверхні екстракорпорального контура (ЕКК). По електрофореграмі видно, що відбувається зменшення вмісту альбуміну в адаптуючій композиції після її рециркуляції, що вказує на те, що він витрачається на утворення наношару білка на внутрішній поверхні полімера. Залишковий вміст альбуміну згідно електрофореграми свідчить про те, що в AdC є достатня кількість альбуміну для утворення наношару. Дослідження відрізків магістралей після ШК, показало, що у випадку необробленого ЕКК була виявлена значна кількість клітин крові на поверхні полімера – тромбоцитів, еритроцитів та лімфоцитів. При порівнянні з обробленою поверхнею чітко видно перевагу застосування AdC, де не було фіксованих клітин крові.

Аналіз гемограм показав, що з початком штучного кровообігу в трьох групах зменшувались показники Hb, Ht і Er за рахунок гемодилюції ($p< 0,001$). При порівнянні трьох груп між собою було встановлено, що починаючи з 60 хв. і після ШК в групі 3 показник Ht був статистично вище ніж в групі 1 і в групі 2 ($p<0,001$) при статистично не значущої різниці між показниками Hb ($p=0,756$ для 60 хв. ШК; $p=0,189$ після ШК) і Er ($p=0,219$ для 60 хв. ШК; $p=0,452$ після ШК), за рахунок збільшення MCV в групі 3 на

60 хв. і після ШК. З початком ШК в трьох групах було зменшення MCV в фізіологічних межах без анізоцитозу через використанням помірно гіперосмолярного ПОЗ. При обробці магістралей адаптуючою композицією і використання ФДФ значення MCV після перфузії досягли початкового рівня (p=0,62 для групи 1; p=0,99 для групи 2) без істотних змін з боку RDW% і RDWa на всіх етапах перфузії. В протилежність в групі 3 на 60 хв. ШК достовірно зменшився показник RDW% на 7,7% і підвищився RDWa (p<0,001) при підвищенні MCV (p<0,001), це пов'язано з більшим руйнуванням еритроцитів схильних до анізоцитозу, що підтверджується одночасним зростанням гемолізу в групі 3 (p<0,001). Після ШК в групі 3 підвищилися як RDW% на 9,8% (p <0,001) з RDWa на 14,87% (p <0,001), так і MCV на 7,4% (p <0,001).

За результатами роботи у 48,8% пацієнтів була або гіпофосфатемія, або чітка тенденція до її розвитку. Після ШК в групі 1 середній вміст фосфору зменшився в 1,26 рази і групі 3 в 1,35 рази (p<0,001), а в групі 2 збільшився в 1,5 рази (p<0,001) за рахунок екзогенно введених фосфатів, які компенсують як вже існуючий дефіцит фосфору, так і профілактують гіпофосфатемію.

Після ШК рівень гемолізу був статистично вище ніж до початку перфузії в трьох групах (p<0,001), але в групі 3 він був достовірно вище в 3,9 рази (p<0,001). В групі 1 після ШК рівень гемолізу підріс (p <0,001), але був в 1,31 рази нижче ніж в групі 3. Аналогічна ситуація була і в групі 2. Рівень гемолізу був вище в порівнянні з доперфузійними даними (p <0,001) і нижче в 1,37 рази ніж в групі 3. При порівнянні трьох груп між собою після ШК рівень гемолізу був вище в групі 3 (p <0,001), між групою 1 і групою 2 статистично значущої різниці не було (p=0,97).

Вивчення стану еритроцитів методом осмотичної і механічної резистентності еритроцитів, кислотного і сечовинного гемолізу характеризує сублетальну травму еритроцитів. На доопераційному етапі її

значення були статистично нижчими, ніж норма у всіх трьох групах ($p<0,001$). Після перфузії в групі 1 і в групі 2 мембрани еритроцити були менш проникні для гідрофільних речовин ($p<0,001$), більш стійкі до механічної травми ($p<0,001$), осмотичного ($p<0,001$) і кислотного впливу ($p<0,001$).

В трьох групах кількість ехіноцитів і сфероцитів в периферичній крові після ШК була статистично вище ніж до ШК ($p<0,001$). Важливо, що в групі 3 визначався більш високий вміст ехіноцитів і сфероцитів в крові, ніж у пацієнтів в групі 1 і групі 2 ($p<0,001$). При порівнянні групи 1 з групою 2 статистичної різниці не було як для ехіноцитів ($p>0,05$), так і для сфероцитів ($p>0,05$).

Патогенетично обґрунтовану корекцію електролітів проводили враховуючи етапність ШК. Контроль і корекцію калію (K^+) виконували упродовж всієї перфузії, підтримуючи в діапазоні 4,5 – 5,5 ммоль/л, магнію (Mg^{2+}) на етапі зігрівання перед зняттям затискача з аорти, а кальцію (Cai^{2+}) тільки після прийняття рішення про зупинку апарата ШК. Рівень Na^+ не вимагав корекції завдяки збалансованому первинному об'єму заповнення оксигенатора.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в Україні запропонований спосіб обробки внутрішньої поверхні оксигенатора і магістралей аутоальбуміном у вигляді адаптуючої композиції, удосконалений метод двоетапного внутрішньовенного введення фруктозо-1,6-дифосфата, доповнені наукові дані про вплив фруктозо-1,6-дифосфата на зменшення сублетальної травми еритроцитів протягом перфузії. Вперше розроблений склад колоїдного первинного об'єму заповнення оксигенатора з помірною гіперосмолярністю і спосіб корекції електролітів під час штучного кровообігу з урахуванням етапності перфузії. Удосконалений та науково обґрунтований протокол проведення ШК за рахунок

індивідуального, комплексного підходу, який дозволяє підвищити якість проведеної перфузії.

Практичне значення одержаних результатів. Виявлено модифікуючий внесок адаптуючої композиції на покращення біосумісності екстракорпорального контуру оксигенатора за рахунок використання аутоальбуміну пацієнта. Розроблено методику двоетапного введення препарату з діючою речовиною фруктозо-1,6-дифосфату під час штучного кровообігу для профілактики та корекції гіпофосфатемії з метою запобігання енергетичному дефіциту клітин та покращенню стану еритроцитів протягом перфузії. Продемонстровано позитивні ефекти помірно гіперосмолярного колоїдного первинного об'єму заповнення оксигенатора на волемічне навантаження пацієнта, газо-транспортну функцію крові без негативного впливу на стан еритроцитів. Розроблено патогенетично обґрунтований алгоритм корекції електролітів під час штучного кровообігу з урахуванням етапності перфузії.

По результатам дослідження був розроблений і імплементований в практику оптимізований протокол проведення перфузії.

Ключові слова: *штучний кровообіг, адаптуюча композиція, еритроцити, фруктозо-1,6-дифосфат, первинний об'єм заповнення оксигенатора, електроліти.*

ANNOTATION

Sobanska L.O. Improvement of cardiopulmonary bypass during cardiac surgery in patients with coronary heart disease and heart disease with chronic heart failure.

The dissertation on a scientific degree of doctor of philosophy on the field of knowledge 22 «Health care on» a specialty 222 «Medicine» - State Institution of Science "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" State Administrative Department, Bogomolets National Medical University Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv, 2021.

Annotation content

The basis of cardiac surgery technologies is to ensure maximum efficiency in the surgical treatment of cardiovascular diseases. The quality of which is largely determined by the nature of cardiopulmonary bypass (perfusion, bypass) without which it is impossible to perform a number of surgical interventions on the heart. Despite the improvement of extracorporeal technologies, cardiopulmonary bypass (CPB) continues to be the cause of homeostasis due to the non-physiological nature of perfusion.

An ambiguous approach to the use of solutions during CPB, a few of materials on the energy deficiency of cells during perfusion, the lack of a reasonable method of electrolyte correction, which is associated with perfusion stages, the lack of biopolymers that would completely eliminate the problem of blood contact with synthetic surfaces specified the relevance of this dissertation.

The aim of this study was to improve the cardiopulmonary bypass on the basis of experimentally confirmed improvement of biocompatibility of oxygenator circuit, use of drug with direct effect on cell energy potential, modification of prime, creation of pathogenetically sound algorithm for electrolyte correction, development of a verified protocol for cardiopulmonary bypass to minimize complications during cardiac surgery.

Objectives of the study:

1. Experimentally evaluate the possibility of creating individual nanoadaptation of the surface of the extracorporeal circuit of the oxygenator using the adaptation composition.
2. Identify the features of changes in erythrocytes during treatment of the oxygenator circuit with the adaptation composition.
3. To determine the indications, evaluate the effectiveness and develop a method of application of the drug with the active substance fructose-1,6-diphosphate in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.

4. Improve the prime through the use of solutions that affect the colloidal osmotic pressure, osmolarity and acid-base status of the blood.

5. To develop an algorithm for the correction of blood electrolytes during cardiopulmonary bypass, taking into account the stages of cardiac surgery.

6. Create a verified comprehensive protocol for cardiopulmonary bypass.

To solve the set tasks, the research was conducted in two stages. The study was performed in two stages. At the first stage, a series of control segments of the extracorporeal contour tubes and treated with an adaptive composition was studied. The electrophoretic study of the structure of the adaptive composition before and after treatment of the contact surface of the oxygenator circuit was also performed. In the second stage included 225 cardiac surgery patients undergoing with CPB. Patients were divided into three groups. The first group (Gr1) included patients (n = 75) who underwent CPB with the treatment of an extracorporeal circuit by adaptation composition (AdC), the second group (Gr2) included patients (n = 75) who were administered the fructose-1,6-diphosphate (PDP), the third group (Gr3) was the control (n = 75).

Before surgery, all patients underwent screening, which included assessing physical status on the scale of the American Association of Anesthesiologists (ASA), assessing heart failure according to the NYHA (New York Heart Association Functional Classification). Laboratory preoperative examination included: complete blood cell count, biochemical blood test, coagulation panel, blood phosphorus level, lipid profile, gas composition and acid-base status of the blood. Instrumental methods of diagnosis were: ECG, fibrogastroduodenoscopy, chest radiography, doppler examination.

The groups were statistically equable and had no significant differences by sex, age, body surface area, functional class ($p > 0.05$ for each parameter).

Examination of patients before surgery was divided into 4 periods: at 10 min. CPB-time (cooling stage of the patient), at 60 min. CPB-time (rewarming stage) and after CPB.

All patients received standard premedication with diazepam. Before and after CPB maintenance of anesthesia with sevoflurane inhalation anesthetic (low flow), during CPB anesthesia was used the infusion of propofol.

Treatment of the extracorporeal circuit with an adaptation composition (AdC) was performed according to the proposed method. As a result of centrifugation of the patient's blood received serum, which was diluted in a solution of 0.9% NaCl and the oxygenator circuit was treated with one. Perfusion was carried out using a membrane oxygenator in the mode of non-pulsating blood flow with prime of 1.3 - 1.6 l to achieve moderate hemodilution (minimum Ht in Gr1 - 25.17 ± 4.29 g / l, in Gr2 - 25, 21 ± 4.17 g / l, in Gr3 - 25.45 ± 3.73 g / l).

The hyperosmolar prime was used with a total osmolarity up to 510.6 mmol/l. The basic solutions were Volutens, Reosorbilact, Mannitol 15%, Soda bufer 4.2%. Hemogram (Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, RDWa, RDW%) hemolysis, oxygen transport: saturation of arterial (SaO2%) and venous blood (SvO2%), partial pressure of oxygen in arterial (PaO2) and venous blood (PvO2), oxygen delivery index (IDO2), oxygen consumption index (IVO2), oxygen extraction (O2ER%), oxygen extraction index (O2IE%) were examined. Morphological changes of erythrocytes were studied according to blood smears.

The results of the study showed that the treatment of the oxygenator circuit with an adaptation composition creates a protective layer of autoalbumin on the inner surface of the extracorporeal circuit (ECC). The electrophoregram demonstrated a decrease in the content of albumin in the adaptive composition after its recycling, which indicated that it was spent on the formation of a nanolayer of protein on the inner surface of the polymer. The residual albumin content according to the electrophoregram indicates that the AdC has enough albumin to form a nanolayer. The study of tube sections after CPB showed that in

the case of untreated ECC, a significant number of platelets, erythrocytes and lymphocytes were detected on the surface of the polymer. When the treated and untreated surfaces were compared, there were the advantage of using AdC. There were no fixed blood cells.

At the pump start hemogram analysis showed decreased Hb, Ht and Er in the three groups due to hemodilution ($p < 0.001$). When comparing the three groups with each other, it was found that at 60 min. CPB-time and after CPB in Gr3 Ht was statistically higher than in Gr1 and Gr2 ($p < 0,001$) with a statistically insignificant difference between Hb ($p = 0.756$ at 60 min CPB; $p = 0.189$ after CPB) and Er ($p = 0.219$ at 60 minutes of CPB; $p = 0.452$ after CPB), due to the increase in MCV in Gr3 at 60 min. CPB and after CPB. At the start of CPB in the three groups there was a decrease in MCV within physiological limits without anisocytosis due to the use of moderately hyperosmolar prime. When the tubes were treatmented by the adaptation composition and the use of PDF MCV values after perfusion reached the initial level ($p = 0.62$ for group 1; $p = 0.99$ for group 2) without significant changes in RDW% and RDWa at all stages of perfusion. In Gr3 at 60 min. CPB significantly decreased RDW% by 7,7% and increased RDWa ($p < 0,001$) with increasing MCV ($p<0,001$) due to the greater destruction of erythrocytes that were more inclined to anisocytosis, as evidenced by the simultaneous increase in hemolysis in Gr3 ($p < 0,001$). After CPB in Gr3 increased both RDW% by 9,8% ($p < 0,001$) with RDWa by 14,87% ($p < 0,001$) and MCV на 7,4% ($p < 0,001$).

According to the results of the study 48.8% of patients had either hypophosphatemia or a clear tendency to its development. After CPB in Gr1 the average phosphorus content decreased 1.26 times ($p < 0.001$) and in Gr3 1.35 times, and in Gr2 increased 1.5 times ($p < 0.001$) due to exogenously administration phosphates, which compensate for the existing phosphorus deficiency and prevent hypophosphatemia.

After CPB, the level of hemolysis was statistically higher than before perfusion in the three groups ($p < 0.001$), but in group 3 it was significantly higher by 3.9 times ($p < 0.001$). In group 1 after CPB the level of hemolysis increased ($p < 0.001$), but was 1.31 times lower than in group 3. The situation was similar in group 2. The level of hemolysis was higher compared to before perfusion data ($p < 0.001$) and 1.37 times lower than in group 3. When comparing the three groups with each other after CPB, the level of hemolysis was higher in group 3 ($p < 0,001$), between group 1 and group 2 there was no statistically significant difference ($p = 0.97$) .

The level of osmotic, mechanical resistance of erythrocytes, acid hemolysis and permeability of the erythrocyte membrane to urea hemolysis characterize sublethal trauma of erythrocytes. After perfusion in Gr1 and Gr2 membranes, erythrocytes were less permeable to hydrophilic substances ($p < 0.001$), more resistant to mechanical trauma ($p < 0.001$), osmotic ($p < 0.001$) and acidic effects ($p < 0.001$).

The count of echinocytes and spherocytes in the peripheral blood after CPB was statistically higher than before CPB ($p < 0,001$). It is important that in Gr3 had a higher content of echinocytes and spherocytes in the blood than patients in Gr1 and Gr2 ($p < 0.001$). When comparing Gr1 with Gr2, there was no statistical difference for both echinocytes ($p > 0.05$) and spherocytes ($p > 0.05$).

According to the created protocol the correction of electrolytes was carried out taking into account the stages of CPB. Control and correction of potassium (K^+) was performed throughout the perfusion, maintaining in the range of 4.5 - 5.5 mmol/l, magnesium (Mg^{2+}) at the stage of rewarming before removing the clamp from the aorta, and calcium (Cai^{2+}) only after taking decision to stop the CPB. This approach to electrolyte correction is pathogenetically justified. Sodium level did not require correction due to the balanced prime.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time in Ukraine a method of treating the inner surface of oxygenator and arteries with autoalbumin

in the form of an adaptive composition was proposed, the method of two-stage intravenous fructose-1,6-diphosphate was improved, scientific data on the effect of fructose-1,6-diphosphate on reducing sublethal erythrocyte trauma were supplemented. For the first time the composition of colloidal primy with moderate hyperosmolarity and the method of electrolyte correction during cardiopulmonary bypass taking into account the stages of perfusion were developed. Improved and scientifically sound protocol of CPB due to individual, comprehensive approach, which improves the quality of perfusion.

The practical significance of the results obtained. Revealed the modifying contribution of the adaptation composition to the improvement of the biocompatibility of the extracorporeal oxygenator circuit due to the patient's autoalbumin. The method of two-stage administration of the drug with the active ingredient fructose-1,6-diphosphate during cardiopulmonary bypass was developed for the prevention and correction of hypophosphotemia in order to prevent energy deficiency of cells and improve the state of erythrocytes during perfusion. The positive effects of the moderately hyperosmolar colloidal prime on the patient's volume load and the gas transport function of the blood have been demonstrated without negatively affecting the state of erythrocytes. A pathogenetically substantiated algorithm for the correction of electrolytes during cardiopulmonary bypass has been developed, taking into account the stages of perfusion.

Based on the results of the study, an optimized perfusion protocol was developed and implemented in practice.

Key words: *cardiopulmonary bypass, adaptation composition, erythrocytes, fructose-1,6-diphosphate, prime, electrolytes.*

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні наукові результати дисертації:

1. Вплив обробки оксигенатора адаптаційною композицією під час аортокоронарного шунтування на зміну клітин крові / Тополов П. ., Дьордяй І. С., Собанська Л. О. та ін. *Серце і судини*. 2018. №1 (61). С. 80-83. (* *Дисертантом зібрано матеріал, проведено аналіз літературних джерел, підготовлено статтю та висновки*)

2. Удосконалення методу штучного кровообігу при кардіохірургічних втручаннях / Черній В. І., та ін. Медицина невідкладних станів. 2019. №2(97). С. 135-145. *(*Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, зібрано матеріал, обробка статистичних результатів та їх аналіз, підготовлена стаття і зроблені висновки).*

3. Черній В. І., Собанська Л. . Застосування багатокомпонентного гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора при операціях на серці в умовах штучного кровообігу. *Медицина невідкладних станів.* 2020. Т.16, №5. С. 120-128. (* *Дисертантом розроблено склад первинного об'єму оксигенатора, проведено аналіз літературних джерел, зібрано матеріал, підготовлено статтю та висновки*).

4. Черній В.І., Собанська Л.О. Комплексний протокол проведення штучного кровообігу при кардіохірургічних втручаннях / Медицина невідкладних станів. 2021. №6 (17). С.135-145 *(*Дисертантом зібрано матеріал, розроблений протокол проведення перфузії, підготовлена стаття і зроблені висновки).*

5. Influence of oxygenator extracorporal circuit treatment with adaptation composition (Adc) on morphological changes of erythrocytes / Cherniy V. I., Sobanska L. O., Lazarenko O. M., Lazarenko G. O., Alekseeva T. A. *Клінічна та профілактична медицина*. 2020. Т.3, №13. С. 93-100. (**Дисертантом зібрано матеріал, виконана експериментальна частина*

дослідження здійснено статистичну обробку результатів та їх аналіз, підготовлена стаття і зроблені висновки)

6. Cherniy Volodymyr I., Sobanska Lada O. Method of erythrocyte protection in urgent cardiac surgery. *Emerg Med Serv.* 2021. VIII, 2. P. 68-74.
(* *Дисертантом зібрано матеріал, виконано практична частина дослідження, здійснено статистичну обробку результатів та їх аналіз, підготовлена стаття і зроблені висновки).*

7. Influence of cardiopulmonary bypass on the erythrocyte membranes and the method of its protection / Cherniy V. I., Sobanska L.O., Topolov P.O., Cherniy T.V. *Medicni perspektivi* (Medical perspectives). 2021. Vol. 26, No. 1.
(Дисертантом розроблена методика використання фруктозо-1,6-дифосфата,зібрано матеріал, здійснено статистичну обробку результатів та їх аналіз, підготовлена стаття і зроблені висновки*).

8. Cherniy V. I., Sobanska L. O., Shestak N. V. Protection of red blood cells during cardiopulmonary bypass. *Клінічна та профілактична медицина.* 2021. № 1(15). С. 12 – 21. *(* Дисертантом зібрано матеріал, здійснено статистичну обробку результатів та їх аналіз, підготовлена стаття і зроблені висновки*).

Апробація роботи:

Доповіді на конференціях:

1. Собанська Л.О. Використання адаптуючої композиції та фруктозо-1,6-біфосфата при кардіохірургічних операціях з штучним кровообігом: Десятий Британсько-український симпозіум з міжнародною участю 18-21 квітня 2018 року, м. Київ

2. Черний В. И., Собанская Л. А Усовершенствование метода экстракорпорального кровообращения при кардиохирургических вмешательствах. Новые горизонты анестезиологии и интенсивной терапии критических состояний : Відеоконференція IV-го міжнародного симпозіума, 29-30.10.2020, м. Днепр.

3. Черній В.І., Собанська Л.О., Куриленко Я.В. Особенности периоперационного ведения больных при операциях аортокоронарного шунтирования с искусственным кровообращением : IV Міжнародна конференція по гемостазіології, анестезіології та інтенсивної терапії, 22-23 листопада 2018 року, м. Одеса.

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Діагностика та корекція гемодинамічних розладів у кардіохірургічних хворих із серцевою недостатністю, які перенесли оперативне втручання – шунтування коронарної артерії із застосуванням штучного кровообігу / Черній В. І., Куриленко Я. В., Собанська Л. О., Тополов П.О.: *Інноваційні технології та методики в анестезіології та інтенсивної терапії* матеріали одинадцятого Британсько-Українського симпозіуму (БУС 11) з анестезіології та інтенсивної терапії, м. Київ, 17-20 квітня 2019 року. Медицина невідкладних станів. 2019. № 2. С. 267 (**Дисертантом зібраний матеріал по способу проведення штучного кровообігу*).

2. Дія адаптуючої композиції (АК) на адсорбцію клітин крові у разі обробки нею контактної поверхні апарату штучного кровообігу (АШК) / Дьордяй І. С., Собанська Л. О., Тополов П. О., Куриленко Я. В., Белемець Н. І. та інш. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики :* збірник матеріалів міжнародної науково практичної конференції, 23-24 грудня 2016 р., м. Львів, 2016. С. 21-25 (**Дисертантом зібраний матеріал, підготовлені тези*);

3. Використання принципу адаптуючої композиції (АК) при втручаннях з використанням АШК / Собанська Л.О., Тополов П. О., Куриленко Я. В., Дьордяй І. С. та інші. *Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук*: збірник тез міжнародної науково-практичної конференції, м. Одеса, 18-19 листопада 2016 р.

4. Антиаритмічний вплив концентрації іонів калію при кардіохірургічних операціях із штучним кровообігом та в ранньому післяопераційному періоді / Собанська Л.О., Тополов П.О., Куриленко Я.В., Лазаренко О.М.. *Нове у медицині сучасного світу* : збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, 27-28 листопада 2015 р. С. 40 (**Дисертантом зібраний матеріал, підготовлені тези*);

5. Lazarenko Gleb, Dyordyay Ivan, Sobanska Lada, Topolov Pavel, Kurylenko Yaroslav. The decreasing of blood cells adsorptons on the oxygenator contact surface that treated with adaptive composition that based on serum proteins. Basic and Translation Research in Vascular Surgery. Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands, 19-20 May, 2017. P 43. (**Дисертантом зібраний матеріал, підготовлена постерна доповідь).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ		2
ЗМІСТ		19
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ		22
ВСТУП		26
РОЗДІЛ 1.	СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ ПІД ЧАС КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	33
1.1	Сучасні біополімерні матеріали. Огляд проблеми	33
1.2	Стан еритроцитів при штучному кровообігу	40
1.2.1	Загальні характеристики еритроцитів в нормі та при патології	40
1.2.2	Характеристики еритроцитів при ШК	46
1.3.	Газотранспортна функція крові	49
1.4	Гіпоксичні та енергетичні аспекти штучного кровообігу	52
1.4.1	Вплив гіпоксії на стан, метаболізм і енергетичне забезпечення клітин під час перфузії	52
1.4.2	Шляхи корекції гіпоксії і рівня енергетичного потенціалу клітин під час штучного кровообігу	54
1.5	Гемодилюція при штучному кровообігу	58
1.6	Первинний об'єм заповнення оксигенатора. Особливості складу	60
1.6.1	Сучасні підходи до вибору інфузійних розчинів для	60

первинного об'єму заповнення оксигенатора

1.6.2 Кристалоїдний і колоїдний перфузат, роль осмолярності 65

1.7 Гемоліз при штучному кровообігу 69

1.7.1 Патофізіологічні механізми гемолізу 69

1.7.2 Внутрішньосудинний гемоліз при штучному кровообігу 71

1.7.3 Роль внутрішньосудинного гемолізу в ускладненнях постперфузійного періоду 73

1.8 Концентрація електролітів при операціях зі штучним кровообігом 74

1.9 Висновки до розділу 1 79

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 81

2.1 Загальна характеристика груп пацієнтів 81

2.2 Методи анестезіологічного забезпечення, інтраопераційний моніторинг 85

2.3 Штучний кровообіг і захист міокарда під час операції 88

2.3.1 Підготовка екстракорпорального контуру до перфузії 88

2.3.2 Проведення штучного кровообігу 91

2.4 Інтраопераційне дослідження пацієнтів 94

2.5 Методи статистичної обробки даних 97

РОЗДІЛ 3 ЕФЕКТИВНІСТЬ ОБРОБКИ КОНТУРУ ОКСИГЕНАТОРА АДАПТУЮЧОЮ КОМПОЗИЦІЄЮ (ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА) 98

РОЗДІЛ 4 СТАН ЕРИТРОЦИТІВ І ЕНЕРГЕТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ 105

КЛІТИН ПІД ЧАС ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ

4.1 Динаміка еритроцитарних індексів під час штучного кровообігу 105

4.2 Показники гемолізу і резистентності еритроцитів 112

4.3 Морфологічні зміни еритроцитів 116

4.5 Оцінка рівня фосфору 119

РОЗДІЛ 5 ЗАСТОСУВАННЯ ПОМІРНО ГІПЕРОСМОЛЯРНОГО ПЕРВИННОГО ОБ'ЄМУ ЗАПОВНЕННЯ ОКСИГЕНАТОРА 122

5.1 Вплив перфузата на киснево-транспортну функцію крові, кислотно-лужний стан і волемічний баланс після штучного кровообігу 122

5.2 Динаміка електролітів під час операції 127

РОЗДІЛ 6 КОМПЛЕКСНИЙ ПРОТОКОЛ ПРОВЕДЕННЯ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ 132

РОЗДІЛ 7 УЗАГАЛЬНЕННЯ І АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 137

ВИСНОВКИ 155

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 158

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 160

ДОДАТКИ 199

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДФ – аденозиндифосфат;

АКТГ - адренокортикотропний гормон;

АКШ – аортокоронарне шунтування;

АШК – апарат штучного кровообігу;

АТ - артеріальний тиск;

АТФ – аденозинтрифосфорна кислота;

АФК - активні форми кисню;

АЧЗ - активований час згортання;

АШК - апарат штучного кровообігу;

ВЖК - вільні жирні кислоти;

ГЕК – гідроксиетилкрохмаль;

ГМФ – гуанозинмонофосфат;

ДВЗ - дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові;

2,3-ДФГ - 2,3-дифосфогліцерат;

ЕКК - екстракорпоральний контур;

ІМ – інфаркт міокарда;

ІХС – ішемічна хвороба серця;

КГ – керована гемодилюція;

КЛС – кислотно-лужний стан;

КОТ - колоїдно-осмотичний тиск;

КРЕ – кислотна резистентність еритроцитів;

ЛШ – лівий шлуночок;

МЖ – модифікований желатин;

ОРЕ - осмотична резистентність еритроцитів;

ОЦК - об'єм циркулюючої крові;

ОШП - об'ємна швидкісь перфузії;

ПАК – протезування аортального клапану;

ПВК - піровиноградна кислота;

ПМК – протезування мітрального клапану;

ПОЗ – первинний об'єм заповнення оксигенатора;

ПОЛ - пероксидне окиснення ліпідів;

ППТ - площа поверхні тіла;

РАЛШ - резекція аневризми лівого шлуночка;

РЕС - ретикулоендотеліальна система;

СЕМ - скануюча електронна мікроскопія;

СН – серцева недостатність;

СПТ - середній перфузійний тиск;

ССЗВ – синдром системної запальної відповіді;

ФВ - фракція викиду;

2,3-ФГМ - 2,3-фосфогліцератмутаза;

2,3 – ФГФ - 2,3-фосфогліцератфосфатаза;

ФДФ - фруктозо-1,6-дифосфат;

Фн - неорганічний фосфор;

ФП – фібриляція передсердь;

ФФК – фосфофруктокіназа;

ФШ - фібриляція шлуночків;

ЦВТ - центральний венозний тиск;

ШВЛ – штучна вентиляція легень;

ШК – штучний кровообіг;

ШКТ - шлунково-кишковий тракт;

AdC – адаптуюча композиція;

Cai – кальцій іонізований;

CaO_2 - вміст кисню в артеріальній крові;

CvO_2 - вміст кисню в венозній крові;

Er – еритроцити;

Hb – гемоглобін;

Ht – гематокрит;

DO_2 – доставка кисню;

IDO_2 - індекс доставки кисню;

IVO_2 - індекс споживання кисню;

MCH - середній вміст гемоглобіну в еритроциті;

MCHC - середня концентрація гемоглобіну в еритроциті;

MCV – середній об'єм еритроцита;

NO – оксид азоту;

O_2 – кисень;

$O_2ER\%$ - екстракцію кисню;

$O_2EI\%$ - індекс екстракції кисню;

PaO_2 - парціальний тиск кисню в артеріальній крові;

PEEP – позитивний тиск при закінченні видиху (Positive end-expiratory pressure);

PvO_2 - парціальний тиск кисню в венозній крові;

RBC – еритроцити (red blood cells);

RDWa – стандартне відхилення розміру еритроцитів;

RDW% - відсотковий розподіл еритроцитів за величиною;

$SaO_2\%$ - сатурація артеріальної крові;

$SvO_2\%$ - сатурація венозної крові;

VO_2 – споживання кисню.

ВСТУП

Актуальність роботи.

Хвороби серця залишаються провідною причиною смертності у всьому світі вже близько 20 років. Згідно з даними ВОЗ з 2000 р. число випадків смерті від серцево-судинних захворювань зросла більш ніж на 2 мільйони і в 2019 р досягло майже 9 мільйонів. Це вимагає розвитку ефективних методів лікування серцево-судинних захворювань, серед яких, одне із провідних напрямків - це кардіохірургічні операції.

Штучний кровообіг (перфузія, байпас) є невід'ємною частиною кардіохірургічних втручань, але незважаючи на вдосконалення екстракорпоральних технологій, він продовжує залишатися причиною порушення гомеостазу організму, що пов´язано зі складністю проблеми, та включає технічні, фізіологічні, анестезіологічні, перфузіологічні та хірургічні аспекти. Багато в чому від якості проведеного байпаса залежить безпосередній і віддалений результат оперативного лікування.

Існують специфічні фактори, які характерні для кардіохірургічних втручань із застосуванням контуру екстракорпорального кровообігу, які надають системний вплив на організм пацієнта:

1) контакт крові з чужорідною синтетичною поверхнею оксигенатора і магістралей, що призводить до каскаду реакцій і викликає системну запальну відповідь (активація системи комплементу і лейкоцитів, викид цитокінів, експресія молекул адгезії, ендотеліну, викид оксиду азоту та ін.) та відіграє ключову роль в пошкодженні тканин;

2) концентрація ліків, які використовуються під час байпаса в значній мірі залежить від абсорбційних властивостей полімерів контуру циркуляції:

3) механічна і фізико-хімічна травма формених елементів крові;

4) активація 5 плазмових систем: контактний шлях згортання, внутрішній шлях згортання, зовнішній шлях згортання, система комплемента, фібринолітична система;

5) перехід на непульсуючий кровообіг перериває термінальну ланку нормальної еферентної імпульсації кровообігу;

6) використання гіпотермії має метаболічні наслідки і викликає реакцію нейрогуморальної системи у відповідь на вплив холоду;

7) гемодилюція внаслідок використання розчинів для кардіоплегії і первинного об'єму заповнення контуру з негативними наслідками у вигляді зниження кисневої ємності крові, зміни гемостатичних функцій крові, дилюційному зниженні концентрації білка в плазмі крові, що змінює транскапілярний обмін (синдром капілярного витоку), збільшення кількості непов'язаних форм медикаментів.

Сучасний підхід до зменшення негативного впливу штучного кровообігу (ШК) вимагає комплексного вирішення. Найбільш актуальними питаннями залишаються профілактика і усунення гіпоксії, склад первинного об'єму заповнення (ПОЗ) оксигенатора, стан еритроцитів і їх енергетичний потенціал, рівень гемолізу, патогенетичний підхід до корекції електролітів під час перфузії, а також біосумісність екстракорпорального контуру.

Зв'язок роботи з державними науковими програмами, планами, темами.

Роботу виконано у науковому відділі малоінвазивної хірургії Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами у межах науково-дослідної роботи ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС «Удосконалення малоінвазивних методів хірургічного лікування окремих захворюваннях судин, суглобів, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки, щитоподібної та прищитоподібних залоз, зокрема із використанням імплантів на основі нанобіосенсорних технологій» (номер держреєстрації №0114U002120, термін виконання: 2014-2018 рр). “Оптимізація надання спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги хірургічного профілю на принципах “хірургії швидкого шляху” при окремих

захворюваннях щитоподібної та прищитоподібних залоз, носоглотки, внутрішніх та репродуктивних органів, черевної стінки, судин і суглобів, зокрема, із використанням атомно-силової мікроскопії та застосуванням методу преламінації для обробки імплантів" з терміном виконання: січень 2019р. - грудень 2021р.

Мета дослідження: Удосконалення штучного кровообігу на підставі експериментально підтвердженого поліпшення біосумісності контуру оксигенатора, використання препарату з прямою дією на енергетичний потенціал клітин, модифікації складу первинного об'єму заповнення оксигенатора, створення патогенетично обґрунтованого алгоритму корекції електролітів, розробки верифікованого протоколу проведення штучного кровообігу для мінімізування ускладнень при кардіохірургічних втручаннях.

Завдання дослідження:

1. Експериментально оцінити можливість створення індивідуальної наноадаптації поверхні екстракорпорального контуру оксигенатора при використанні адаптуючої композиції.

2. Виявити особливості змін показників стану еритроцитів при обробці контуру оксигенатора адаптуючою композицією.

3. Визначити показання, оцінити ефективність і розробити методику застосування препарата з діючою речовиною фруктозо-1,6-дифосфат при кардіохірургічних втручаннях з використанням штучного кровообігу.

4. Удосконалити склад первинного об'єму заповнення оксигенатора за рахунок використання розчинів, що впливають на колоїдно-осмотичний тиск, осмолярність і кислотно-основний стан крові.

5. Розробити алгоритм проведення корекції електролітів крові протягом штучного кровообігу, враховуючи етапність кардіохірургічних операцій.

6. Створити верифікований комплексний протокол проведення штучного кровообігу.

Об'єкт дослідження: Ішемічна хвороба серця та вади серця із хронічною серцевою недостатністю.

Предмет дослідження: Кров (еритроцити, еритроцитарні індекси, резистентність еритроцитів, гемоліз, рівень електролітів, фосфатів, кислотно-лужний стан, киснево-транспортна функція крові).

Методи дослідження:

- аналіз і синтез – з метою вирішення питань, що були сформовані в завданні дослідження;
- експериментальний – для розробки способу обробки контактної поверхні екстракорпорального контуру оксигенатора ;
- бібліосемантичний – для вивчення та аналізу наукових джерел, що розкривають проблеми дослідження;
- антропометрічний, інструментальний і лабораторний для загальноклінічного обстеження хворих;
- медико-статистичний – для збору, опрацювання та аналізу отриманих клінічних даних методами варіаційної статистики.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше в Україні запропонований спосіб обробки внутрішньої поверхні оксигенатора і магістралей аутоальбуміном у вигляді адаптуючої композиції (деклараційні патенти України на корисну модель UA 140413 і UA 141109) для індивідуальної наноадаптації і поліпшення біосумісності екстракорпорального контуру. Доведено, що аутоальбумін, в складі адаптуючої композиції, адсорбується на полімері екстракорпорального контуру. Вперше отримані докази позитивного значущого впливу модифікованого внеску AdC на стан еритроцитів

Удосконалений метод внутрішньовенного введення фруктозо-1,6-дифосфата (деклараційний патент України на корисну модель UA 140409)

дозволяє усунити і проводити профілактику гіпофосфатемії, поліпшити стан еритроцитів під час штучного кровообігу. Доповнені наукові дані про вплив фруктозо-1,6-дифосфата на зменшення сублетальної травми еритроцитів протягом перфузії.

Вперше розроблений склад колоїдного первинного об'єму заповнення оксигенатора з помірною гіперосмолярністю (деклараційний патент України на корисну модель UA 140427) ефективно забезпечує уникнення волемічного навантаження на пацієнта, більш фізіологічну корекцію pH крові і стабільність газо-транспортної системи протягом ШК за рахунок розчинів, що входять до перфузату.

Для патогенетичного підходу регулювання рівню електролітів крові, вперше в Україні запропонований спосіб корекції електролітів під час ШК з урахуванням етапності перфузії (деклараційний патент України на винахід UA 122744).

Удосконалений та науково обгрунтований протокол проведення ШК за рахунок індивідуального, комплексного підходу, який дозволяє підвищити якість проведеної перфузії і поліпшити стан еритроцитів через включення в протокол способу обробки екстракорпорального контуру оксигенатора, впливу на енергетичний стан еритроцитів, використання розчинів, які входять до складу ПОЗ і алгоритму корекції електролітів.

Практичне значення отриманих результатів.

Виявлено модифікуючий внесок адаптуючої композиції на покращення біосумісності екстракорпорального контуру оксигенатора за рахунок використання аутоальбуміну пацієнта. Розроблено методику двоетапного введення препарату з діючою речовиною фруктозо-1,6-дифосфату під час штучного кровообігу для профілактики та корекції гіпофосфатемії з метою запобігання енергетичному дефіциту клітин та покращенню стану еритроцитів протягом перфузії. Продемонстровано позитивні ефекти помірно гіперосмолярного колоїдного первинного об'єму заповнення

оксигенатора на волемічне навантаження пацієнта, газо-транспортну функцію крові без негативного впливу на стан еритроцитів. Розроблено патогенетично обґрунтований алгоритм корекції електролітів під час штучного кровообігу з урахуванням етапності перфузії.

По результатам дослідження був розроблений і імплементований в практику оптимізований протокол проведення перфузії.

Впровадження результатів дослідження.

Результати дослідження впроваджено в практику в профільних відділеннях Національного інститута серцево-судиної хірургії ім. М.М.Амосова, Державної установи «Інститут серця МОЗ України».

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням дисертанта. Здобувачем самостійно проведено патентно-інформаційний пошук даних згідно теми дисертації, визначено мета, завдання, методи і об'єм дослідження. Дисертантом самостійно зібрані матеріали дослідження, створена база даних, проведена статистична обробка і аналіз отриманих результатів, розроблено комплексний протокол проведення штучного кровообігу і практичні рекомендації, підготовлені наукові праці, написані та оформлені всі розділи дисертації. Спільно із науковим керівником сформульовані висновки дисертаційної роботи. Автором не використовувались ідеї і розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дослідження.

Матеріали дисертації доповідались на десятому Британсько-українському симпозіумі з міжнародною участю (Київ, 2018), відеоконференції IV-го міжнародного симпозіума «Новые горизонты анестезиологии и интенсивной терапии критических состояний» (Днепр, 2020), IV Міжнародній конференції по гемостазіології, анестезіології та інтенсивної терапії (Одеса, 2018).

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, із них 6 статей - у рекомендованих ДАК України фахових виданнях, які мають статус міжнародних індексованих в наукометричних базах та каталогах видань, 2 статті - у наукових виданнях країн Європейського союзу та Організації економічного співробітництва, 5 тез і 3 доповіді в матеріалах вітчизняних наукових конгресів та конференцій з міжнародною участю, 4 патента на корисну модель, 1 патент на винахід.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 198 сторінках машинописного тексту. Структура роботи із анотації, вступу, огляду літератури, розділу з матеріалами і методами дослідження, розділу з результатами власних досліджень, комплексного протоколу проведення штучного кровообігу, узагальнення і аналізу результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить наукових джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 8 рисунками та 19 таблицями.

РОЗДІЛ 1
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ ПІД ЧАС КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ОПЕРАЦІЙ
(огляд літератури)

1.1 Сучасні біополімерні матеріали. Огляд проблеми.

Широке впровадження полімерів в клінічну і хірургічну практику ставить принципово нові завдання у вивченні взаємодії матеріалів штучного походження з біологічними рідинами, в першу чергу кров'ю. Застосування мембранних оксигенаторів, нових полімерних матеріалів для магістралей і канюль, розробка спеціальних покриттів забезпечили зменшення травматизації формених елементів крові, але все ж залишається проблемою виникнення при контакті крові з небіологічними поверхнями побічних ефектів [70,74,266].

Основні патофізіологічні процеси при використанні систем для проведення штучного кровообігу пов'язані з синдромом системної запальної відповіді (ССЗВ) і коагулопатії на тлі контакту крові з неендотеліальною поверхнею контуру і повітрям. Клітини периферійної крові одними з перших реагують на розвиток ССЗВ, а також самі запускають ланки патогенезу через секрецію прозапальних медіаторів, міжклітинні взаємодії, розвиток ендотеліальної дисфункції та імунної відповіді [96,97,184,212,250, 277].

Багато досліджень присвячено механізму і ступеню адсорбції компонентів крові на полімерній матриці, змінам біохімічного складу крові та змінам фізико-хімічних властивостей полімерів під впливом крові. Значна роль відводиться адсорбції на синтетичних поверхнях білків крові, таких як: фібриноген, імуноглобуліни, гемоглобін, фібронектин і фактор фон Віллебранда [208]. Швидкість адсорбції, кількісний склад адсорбованого білкового шару, архітектура і структура білкових глобул на поверхні полімеру визначають величину подальшої адгезії і агрегації формених

елементів крові до поверхні, а також інтенсивність каскадного процесу біохімічних реакцій, які будуть доповнювати згортання крові [251].

Адсорбція білків з плазми на полімер протікає дуже швидко. Коли поверхневий протеїновий шар (альбумін, γ-глобулін, фібриноген) на полімері досягає товщини 5нм, в ньому починає відбуватися зміна складу і структури білків з адгезію тромбоцитів до тих пір, поки адсорбований білковий шар не досягне 10-20 нм, що реалізується через 20 - 60 сек після контакту крові з поверхнею [20]. Важлива роль в досліджувальних процесах відводиться фібриногену, тому що він є будівельним матеріалом тромбу, до того ж фібринізовані поверхні найбільш ефективно адгезують тромбоцити.

Експериментально було помічено, що адгезія тромбоцитів до адсорбованного білку тим вище, чим більше у нього незавершених вуглеводних бічних ланцюгів [228]. До таких білків відноситься фібриноген. При побудові біохімічної моделі показано, що на зовнішній стороні плазматичної мембрани тромбоцитів знаходяться глікозілтрансферази, які переносять нуклеозідфосфати, останні в свою чергу утворюють фермент-субстратний комплекс з недобудованими ланцюжками олігосахаридів. У нормальних умовах ферментативної реакції фермент-субстратний комплекс дуже нестійкий. Цим можна пояснити відсутність адгезії і агрегації тромбоцитів в артеріях і венах при нормальних фізіологічних умовах. Однак, зниження швидкості конформаційнної рухливості глікопротеідів можливо при взаємодії білкової частки з полімерної поверхнею в результаті адсорбції [228].

На відміну від фібриногену альбумін незавершених олігосахаридних бічних ланцюгів практично не має. Експерементальні дані показують, що попередня альбумінізація поверхні надає полімеру тромборезистентні властивості. Причому, адсорбція альбуміну на штучній поверхні містить незворотній характер [195,234].

Вивченню складного механізму переходу глобулярних білків на полімерну поверхню присвячено багато наукових досліджень. Розраховані геометричні та архітектурні параметри плазмових глобулярних білків, адсорбованих у вигляді моношару, а також площа проекції глобули на поверхню [58]. Для альбуміну вона становить від 12,6 до 46,0 нм² в залежності від того, як «упакована» молекула на поверхні: розташована паралельно поверхні або її велика вісь знаходиться перпендикулярно до цієї поверхні. Як розташовується кулька альбуміну на поверхні полімеру залежить від концентрації адсорбованої білка. Чим менше концентрація, тим більше глобула альбуміну прагне зайняти положення як би «лежачи», чим більше концентрація, тим більше глобул вибудовується своєю великою віссю перпендикулярно до поверхні і як би «стоять» на ній. Така здатність альбуміну дозволяє при його менших концентраціях покрити ту ж площу поверхні, якщо б його концентрація була більше.

Використання в оксигенаторах полімерів має ряд недоліків. Незважаючи на системну антикоагуляцію пацієнта, відбувається активація тромбоцитів і коагуляція, що призводить до утворення згустків всередині системи, активації "факторів контакту" крові. В процесі перфузії відбувається відкладення на поверхні мембран фібринової плівки, мікротромбоутворення. Все це викликає неефективне функціонування мембрани, змін в системі гемостазу, недостатній перенос газу [144,169]. З цих причин дослідницькі зусилля спрямовані на поліпшення гемо(біо)сумісності чужорідних поверхонь, оптимізації газового потоку і кровотоку, мінімізації естракорпорального контуру і зменшення дисбалансу коагуляції і ССЗВ [237,284].

З технічної точки зору біосумісні матеріали повинні імітувати здорову ендотеліальну тканину [197]. Модифікації поверхонь, які спрямовані на досягнення цієї мети, можна розділити на три основні групи [208]: 1)

біоактивні поверхні (так звані біоміметичні поверхні); 2) біопасивні поверхні; 3) ендотелізовані поверхні, що контактують з кров'ю.

До біоактивних поверхонь відносяться покриття на основі гепарину, з комбінаціями гепарину і альбуміну [73,94,219]. Активна поверхня гепаринового покриття має негативний заряд, що дозволяє попередити адгезію тромбоцитів, також негативно заряджених. При комбінації альбуміну та гепарину молекули гепарину ковалентно пов'язані з шаром білка, що підсилює стабільність покриття [150]. Такі покриття дійсно дозволяють знижувати ризик геморагії за рахунок зниження системної гепаринизації і зниження активації системи комплемента [73,132,218], але ряд наукових досліджень і публікацій свідчать про виникнення проблем гепариніндукованої тромбоцитопенії при кардіохірургічних операціях [128,154,220,268]. З точки зору даної проблеми гепаринові покриття не мають переваг перед екстракорпоральним контуром без покриття [220,257]. В цілому, дослідження з гепариновим покриттям слід інтерпретувати з певною обережністю, оскільки більшість з них проводилося або упродовж 6 годин в тестах in vitro, або при короткостроковому ШК [98].

Перспективним напрямком вважається використання оксиду азоту (NO), фактора релаксації ендотелію, який вивільняється ендотеліальними клітинами, викликаючи розширення судин [211]. NO активує підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (ГМФ) в тромбоцитах і клітинах гладеньких м'язів судин [197,218]. У дослідженнях на тваринах показано значне зниження активації тромбоцитів. Покриття NO останнього покоління характеризується ліпофільним донорським комплексом NO, вбудованим в пластифікований полівінілхлорид (ПВХ), щоб перешкодити неконтрольоване вивільнення NO в кровоносній системі. Ця технологія показала не тільки інгібування тромбоцитів, але і менше споживання фібриногену. Основним недоліком NO є те, що термін його збереження не може перевищувати 4 тижнів [208,218]. До сих пір NO-покриття не

використовуються в комерційних цілях, але заслуговують уваги для подальших досліджень і багатофакторного застосування. Так, NO клінічно використовується в якості фракції продувочного газу оксигенатора в експерименті, щоб використовувати його антитромботичні властивості шляхом дифузії через мембрану газообмінника [91].

До біопасивних поверхонь відносяться покриття з альбуміном, фосфорілхоліном, полі- (2-метоксіетил) - акрилатом, поліетілоксидом. Альбумін використовується в якості покривного матеріалу з 1980х років і може застосовуватися при протипоказах до застосування гепарину [244]. В альбуміні відсутні зв'язувальні послідовності для тромбоцитів, лейкоцитів і ферментів згортання крові, тому при застосуванні в якості покриття він уповільнює активацію тромбоцитів. Важливо, що у таких покриттях використовуються синтетичні або рекомбінантні форми альбуміну [208], що може призвести до алергічних реакцій анафілактичного характеру.

Фосфорілхолінове (ФХ) покриття має антитромбогенну, антибактеріальну дію і володіє стійкими до дії білків властивостями [224]. Покриття з ФХ були розроблені як альтернативні до систем, що пов'язані з гепарином. ФХ має гідрофільну полярну групу фосфоліпідів. Він містить негативно заряджений фосфат, пов'язаний з позитивно зарядженим холіном. Фосфоліпіди, що містять ФХ, не є тромбогенними [110,224]. Однак, є дослідження, що не виявили переваг ФХ в порівнянні з контурами, що покриті гепарином [96,218,224].

Полі- (2-метоксіетил) - акрилат (ПМЕА) являє собою сумісний з кров'ю полімер, що складається з гідрофобного поліетиленового ланцюжка і м'якого гідрофільного хвоста, що дозволяє білкам і тромбоцитам не руйнуватися і не прилипати до гідрофільної поверхні [208]. У порівнянні з системами без покриття у пацієнтів, які перенесли шунтування коронарної артерії, покриття ПМЕА призводило до зниження адгезії, агрегації і адсорбції тромбоцитів [93]. Однак, інші дослідження виявили більш високий

ризик післяопераційної лейкопенії і ССЗВ без зниження агрегації тромбоцитів [203]. Немає єдиної думки про те що перевершує ПМЕА – покриття з гепарином чи без.

Поліетиленоксид (ПЕО) - покриття, що комерційно використовується і поєднує в собі негативно заряджені сульфонатні групи. Це біопасивне покриття, яке було запропоновано в якості альтернативи покриттям, що містить гепарин. У дослідженні ex vivo з людською кров'ю (n = 40) Teligui et al. [62,272] не виявили відмінностей в активації згортання в порівнянні з покриттям з гепарину. Всі групи продемонстрували однакові показники адгезії після оцінки ультраструктурного аналізу оксигенатора за допомогою скануючої електронної мікроскопії, і не спостерігали різниці в градієнтах тиску оксигенаторів.

У дослідженнях in vitro, проведених Preston et al. [201] різні покриття були протестовані на адсорбцію морфіну і фентанілу в екстракорпоральних контурах з бичачою кров'ю. Покриття Safeline® - синтетичний альбумін (Maquet), покриття Softline® - полімер без гепарину (Maquet), покриття Bioline® - рекомбінантний альбумін і гепарин (Maquet), Xcoating® - поліметоксілацетілат (Terumo), покриття Carmeda® - ковалентно пов'язаний гепарин (Metronic) і Trillium® - теж ковалентно пов'язаний гепарин (Metronic) порівнювали між собою. Всі покриття були пов'язані з втратою ліків. Carmeda® і Xcoating® мають значно більшу адсорбцію морфіну, ніж Safeline®, Softline®, Bioline® і Trillium®. Фентаніл адсорбувався більше в Safeline®, Softline®, Bioline® і Trillium® в порівнянні з Carmeda® і Xcoating® [201].

Перспективним напрямком є створення поверхневої ендотелізації - це метод, при якому ендотеліальний шар створюється шляхом посіву клітин на поверхню для досягнення повної гемосумісності між кров'ю і матеріалами. Кілька досліджень вивчали можливість створення ендотеліального моношару на газообмінних мембранах оксигенатора [113,161]. Складністю є

те, що ендотеліальні клітини важко прикріплюються до гідрофобних поверхонь [113]. Щоб забезпечити ендотеліальний моношар, основа матеріалу повинна забезпечувати прикріплення і зв'язування ендотелію, зберігаючи при цьому життєздатність ендотеліальних клітин. Було виявлено, що мембранні волокна, покриті гепарином/альбуміном, є хорошою основою для життєздатного і суцільного моношару з ендотеліальних клітин [244].

Pflaum et al. [113] продемонстрували ефективність стабільного покриття діоксид титану (TiO_2) з функціональним моношаром ендотеліальних клітин. Хоча використання покриття TiO_2 призвело до зниження швидкості переносу кисню через мембрану на 22%, воно опосередковано сприяло кращому прикріпленню ендотеліальних клітин. Ендотеліальний шар був стійкий до зсувної напруги і був здатний відновлюватися при появі руйнування моношару [113]. У дослідженні проводився експеримент з посівом ендотеліальних клітин, отриманих з сонних артерій молодих овець для пошуку найкращого білкового покриття для прикріплення ендотеліальних клітин. Посів ендотеліальних клітин на непокриті мембрани оксигенатора, використання желатину, фібриногену і колагену було не ефективним. Cornelissen C.G. et al. вважали фібронектин гарною основою для прикріплення клітин на плоских листових мембранах, однак, вони не проводили випробування характеристик газообміну [122]. На жаль, поточні дослідження того, як покращити характеристики шару ендотеліальної тканини на газообмін не просунулися [244]. Крім того, максимальний термін зберігання ендотелізованного оксигенатора в умовах гіпотермії змогли збільшити тільки до двох тижнів [158] у порівнянні з терміном зберігання оксигенатора з іншим покриттям, що становить зазвичай 2 роки. Це призведе до складного планування і управління ресурсами як для виробників, так і для центрів, які використовують екстракорпоральні технології. Багато питань, що стосуються витрат,

своєчасного виробництва, забезпечення якості ендотелізованих оксигенаторів, залишаються відкритими, це надає широке поле для потенційних досліджень.

Оскільки процес пошуку оптимальних покриттів триває, то область досліджень чітко спрямована на використання матеріалів, що максимально відповідають фізіологічним параметрам людського організму.

Розробки в цьому напрямку не припиняються, що підкреслює важливість проблеми.

1.2 Стан еритроцитів при штучному кровообігу.

1.2.1. Загальні характеристики еритроцитів в нормі і при патології.

Еритроцити є найчисленнішою популяцію клітин крові і утворюють багатофункціональну систему життєзабезпечення організму [48,50]. Еритроцит бере участь у багатьох вітальних регуляторних процесах:

1) Виконують газотранспортну функцію. Унікальність еритроцитів в тому, що вони переносять кисень, але споживання кисню самими еритроцитами дуже низьке [50].

2) Беруть участь в гемостазі. На поверхні еритроцитів адсорбовано багато плазмових факторів згортання крові та фібринолізу таких як фібриноген та VII,IX,XII фактори згортання крові. Сучасні дослідження показали, що роль еритроцитів в процесі формування тромбів більше ніж уявлялося раніше [78].

3) Виконують роль буферної системи крові, забезпечуючи підтримку pH. Велику роль відіграє система гемоглобін - оксигемоглобін, на частку якої припадає близько 80% усієї буферної ємності цільної крові [50].

4) Приймають участь в гуморальної реакції організму [48].

5) Регулюють судинний тонус [117, 145].

6) Здійснюють транспортну функцію - переносять на своїй поверхні амінокислоти, глюкозу, вітаміни, холестерин [48].

7) Несуть групові визнання крові та детермінанти Rh [31,36].

8) Беруть участь у метаболізмі катехоламінів, ацетилхоліну, імунних комплексів та ряду медикаментів [31,196,288].

Одним з факторів, що визначають форму еритроцита, є його мембрана, яка визначає гомеостаз і функціональний стан еритроцита [14]. Від неї залежать активність асоційованих з мембраною ферментів, транспорт іонів, тривалість перебування еритроцитів в периферичному руслі [72]. Основними реологічними і механічними характеристиками мембрани еритроцита є еластичність, пружність і мікров'язкість, завдяки особливостям її будови у вигляді двох взаємопов'язаних структур: власне мембрана, яка складається з ліпідного бішару та інтегрованих білків і скелет мембрани, прикріплений до внутрішньої сторони бішару мембрани [168]. На зовнішній стороні мембрани зосереджені гліколіпіди і глікопротеїди, які утворюють надмембранний шар (глікокалікс). Основними компонентами мембрани еритроцитів є фосфоліпіди, гліколіпіди і холестерол [36]. Холестерол розташовується між молекулами фосфоліпідів таким чином, що з водною фазою контактує гідроксильна група холестеролу, а інша частина розташовується всередині гідрофобного шару. Холестерол в значній мірі визначає плинність і в'язкість мембрани червоних клітин крові, яка також залежить і від величини холестерол/фосфоліпідного співвідношення. Зростання цього показника сприяє підвищенню в'язкості і порушенню проникності ліпідного бішару. Білки біологічних мембран є найважливішими компонентами, які визначають морфологічні та механічні властивості клітин, забезпечують поза- і внутрішньоклітинний транспорт речовин, служать рецепторами. Взаємодія білків цитоскелету між собою, а також між ліпідами мембрани клітин впливають на зміну деформування еритроцита [192].

Еритроцити, які циркулюють в крові, в силу своєї еластичності здатні до змін в конфігурації, пристосовуючись до форми судин і впливають на

реологію крові [225,239]. Деформування - це сукупність певних фізичних властивостей (в'язкість, еластичність, пластичність), які надають клітині механічну стійкість по відношенню до різних напруг, які можуть виникнути в навколишньому середовищі.

Здатність до гнучкості еритроцитів характеризується можливістю видозмінювати свою форму в потоці зсуву, зберігаючи об'єм і площу поверхні клітин на початковому рівні. Ця властивість еритроцитів залежить від величини стисливості ліпідного бішару та сталості його взаємозв'язку з білковими структурами мембрани клітини [115].

Деформування еритроцитів відіграє вирішальну роль в регуляції в'язкості еритроцитів, робить істотний вплив на ефективність кровотоку на рівні мікроциркуляції та обумовлює здатність червоних клітин до транспорту речовин. Зниження здатності еритроцитів до деформації істотно позначається на їх можливості проходити через вузькі капіляри і агрегацію клітин [289]. Деформування еритроцитів залежить від трьох ключових параметрів: 1) форми клітини (підтримання двояковвігнутого диска, ставленням поверхні до об'єму); 2) внутрішньої в'язкості (концентрація внутрішньоклітинного гемоглобіну); 3) в'язкісно-еластичних мембранних механічних властивостей [115,123,185].

Первинним зовнішнім фактором, що визначає деформацію еритроцитів в цілому, є відношення площі поверхні до об'єму клітини (S/V). Це співвідношення може свідчити про мінімальний діаметр трубки (судини), в яку еритроцит входить без розриву. Крім того, було встановлено, що «при вираженому зниженні деформування еритроцитів (виміряно за допомогою фільтрації через 5,0 мкм нуклеопорові фільтри) може порушуватися локальна перфузія тканин» [32].

Зв'язок елементів цитоскелету з плазмолемою може порушитися при значній деформації, що вимагає збільшення поверхні клітини [206]. В цьому

випадку деформація стає незворотною або відбувається фрагментація плазмолеми [151].

Основними зовнішніми факторами, що визначають деформацію еритроцитів перш за все є осмолярність, pH, температура і газовий склад крові, тривалість та інтенсивність прикладених до еритроцитів зовнішніх механічних і хімічних впливів, які порушують структуру спектринової мережі або змінюють ліпідний склад мембрани. При цьому в'язкісно-еластичні властивості мембрани визначаються співвідношенням «холестерол/фосфоліпіди» і вмістом ненасичених жирних кислот, а жорсткість клітини в цілому залежить від концентрації вільного Ca^{2+} і АТФ в еритроциті [35,124]. Еритроцити людини підтримують форму при інтервалі pH рівному 6,3 - 7,9. Відомо, що при ацидозі або при алкалозі через зміну структури деформування мембрани еритроцита знижується. При зниженні pH крові зростає ригідність мембрани еритроцита і знижується трансмембранна різниця потенціалів клітини [19,131].

Ще один важливий аспект деформування еритроцитів полягає в активації механізму виділення АТФ, через аніонний канал під впливом напруги зсуву або гіпоксії [124,262]. Потрапивши в плазму АТФ гідролізується до АДФ, і останній зв'язується з рецепторами ендотеліальних клітин. Це призводить до виділення ними NO, який сприяє дилатації поруч розташованих артеріол [216,263].

При зниженні деформування клітин (підвищенні жорсткості їх мембрани) перенесення кисню в тканини різко знижується, що супроводжується зменшенням його парціального тиску в тканинах [85].

Еритроцити здатні до агрегації - утворення скупчень клітин, пов'язаних між собою специфічною взаємодією плазматичних мембран при відсутності спеціальних міжклітинних структур, характерних для тканин [71]. Об'єднання еритроцитів в комплекси ("монетні стовпчики") в нормі виконує важливі мікрореологічні завдання. Оборотна агрегація червоних

клітин крові необхідна для нормального забезпечення тканин киснем і видалення з них продуктів метаболізму. Поява таких агрегатів сприяє обміну киснем між еритроцитами. Якщо врахувати, що по артеріо-венозним анастомозам, де віддачі кисню не відбувається, в нормі проходить близько 30% крові, то в венулярному відділі утворюється суміш оксигенованих і повністю деоксигенованих червоних клітин крові. У монетних стовпчиках відбувається усереднення їх ступеню оксигенації для більш ефективного сприйняття кисню в легенях. При зниженій схильності еритроцитів до агрегації спостерігаються дифузійні розлади дихання [120]. Завдяки агрегації в венулах змінюється опір кровотоку і створюються умови для оптимізації транскапілярного обміну. Агрегація еритроцитів забезпечує в посткапілярах зміщення лейкоцитів до стінки судини, що дозволяє їм адгезуватися до ендотелію з подальшим виходом з судин для виконання імунних функцій [55,115].

Первинна агрегація еритроцитів зумовлена дією гідродинамічних сил, а формування власне агрегатів здійснюється за допомогою фібриногену. При досягненні певної величини напруги зсуву агрегати клітин здатні деформуватися і руйнуватися, тобто агрегація еритроцитів оборотна. Можливо, незворотне склеювання еритроцитів в купки неправильної форми (аглютинація), яке здійснюється за участю антигенних детермінант на їх поверхні в присутності аглютининів [55].

На процес агглютинації еритроцитів впливає зміна морфології еритроцитів. Поява ехіноцитів і сфероцитів сприяє аглютаниції еритроцитів, при цьому виникнення поверхневих випинань і складок на еритроцитах збільшує площу контактуючих поверхонь при утворенні агрегатів. Такі агрегати мають підвищену механічну міцність і підвищену резистентність до деформації [35].

Формування еритроцитарних агрегатів при аглютиннації сприяє їх осадженню, порушенню метаболізма судинної стінки з підвищенням її

проникності для рідких частин плазми, згущенню крові і розшаруванню потоку крові. В судинах мікроциркуляторного русла агрегати викликають тромбоз частини капілярів і артеріол, що призводить до порушення метаболізму тканин і органів з розвитком гіпоксії, а при повному стазі - й до аноксії тканин, що вимагає своєчасної та адекватної корекції. Крім того, гіпоксія посилюється порушенням деформації еритроцитів, так як ригідні клітини не можуть повністю брати участь в процесах газообміну через нещільний дотик зі стінкою судин [135]. Просування таких клітин по капілярах сповільнюється, сприяючи утворенню мікротромбів, які викликають оклюзію судин мікроциркуляторного русла [35].

У роботах низки авторів показано, що стан мембрани й здатність еритроцитів до деформації значною мірою залежить від внутрішньоклітинного вмісту аденозинтрифосфату (АТФ): при зниженні рівня АТФ деформованість зменшується, при підвищенні — зростає. Енергія має велике значення для збереження цілісності мембрани й двоввігнутої форми еритроцитів, здатності до виконання кисневотранспортної функції [39, 262].

Процес зміни форми еритроцита — це його трансформація з дискової у сферичну форму [125]. Є два шляхи такої трансформації: 1) ехіноцитоз, коли поверхня еритроцита вкривається шипами конусоподібної форми, близькими за розмірами; 2) стомацитоз, коли еритроцити зберігають гладеньку поверхню, але набувають вигляду однобічно увігнутого диска у вигляді «відкритого рота», або як шлемовідни клітини, які збільшені на 20-30% за об'ємом. Причиною цьому є підвищена проникність мембрани еритроцита для натрію і калію. З точки зору морфології порушення в ліпідному бішару, коли внутрішня частина бішара розширюється відносно зовнішньої половини, викликають стоматоцитоз, а розширення зовнішньої половини відносно внутрішньої призводить до ехіноцитозу [226].

Перший варіант трансформації еритроцита є результатом дії жирних кислот, нестачі АТФ, підвищення pH. Другий варіант спостерігається при зниженні pH, під дією катіонних препаратів. Подальша трансформація еритроцитів проходить етапи сфероехіноцитозу і сферостоматоцитозу, а кінцевий етап трансформації сфероцита — це утворення найжорсткішої структури, що передує звичайному руйнуванню клітини.

Ехіноцит та стоматоцит - це зворотні зміни форми еритроциту, а сфероцит – це структура еритроцита, яка є незворотною і передує руйнуванню клітини. Сфероцити – це клітини готові до гемолізу. Поява стоматоцитів призводить до порушення мікроциркуляції, а ехіноцитів - до погіршення потоку крові у великих судинах за рахунок збільшення в'язкості. Ригідні клітини з урахуванням їх нещільного дотику зі стінкою судин не можуть повноцінно брати участь в газообміні. Трансформація еритроцита завжди призводить до зниження його здатності до деформації [262].

Одним із механізмів порушення енергетичного забезпечення процесів внутрішньоклітинного гомеостазу в еритроцитах є гіпофосфатемія. Метаналіз оцінює її поширеність як 30–34 % — у пацієнтів блоків реанімації, 70–78 % — у хворих на штучній вентиляції легень. Встановлена частота гіпофосфатемії у кардіохірургічних хворих — від 34,3% до 50 % пацієнтів [86,145,159]. В основі більшості проявів гіпофосфатемії лежить дефіцит АТФ і креатинфосфату в клітинах у зв’язку зі зниженням рівня фосфату, який необхідний для фосфорилювання глюкози і аденіннуклеотидів [145].

1.2.2 Характеристики еритроцитів при штучному кровообігу.

Під час штучного кровообігу еритроцити піддаються різним травмуючим факторам: перехід на не пульсуючий кровотік, механічне пошкодження в фільтрах екстракорпорального контуру, гіпотермія, контакт крові з синтетичними поверхнями, негативний тиск відсмоктувачів, роликові помпи, артеріальний фільтр, а також турбулентні потоки в місцях

перехідних діаметрів екстракорпорального контуру. В умовах постійного деформаційного стресу еритроцит зазнає зміни проникності цитоплазматичної мембрани для одновалентних катіонів і кальцію. Екстремальні значення напруги зрушення в апараті ШК викликають істотне збільшення концентрації кальцію в клітинах, що обумовлює зниження деформування еритроцитів, активацію кальційзалежних ліпо- і протеолітичних ферментів в еритроцитах, які поряд з процесами ліпопероксидації і комплементопосередкованого лізису визначають іонний дисбаланс клітини. У цих умовах гемолітична стійкість еритроцитів багато в чому залежить від здатності клітин зберігати свій об'єм, що досягається функціонуванням Na^+/K^+-АТФази і K^+/Ca^{2+} -залежних каналів [34].

Початок штучного кровообігу ініціює миттєву гемодилюцію. Проведення перфузії також сприяє метаболічним і морфологічним змінам в еритроцитах, потенціює механічне пошкодження клітин в апараті ШК і викликає їх руйнування [141].

Патоморфологічні зміни еритроцитів залежать від часу ШК [12]. Так, при тривалому ШК можна умовно розділити морфологічні зміни еритроцитів на чотири етапи: 1) в перші 1,5-2 години ШК відбувається збільшення головним чином первинних патологічних форм еритроцитів. Спостерігається переважне збільшення ехіноцитів 1-го порядку. При цьому відношення поверхні клітин до об'єму залишається нормальним, а у самих клітин як об'ємних структур спотворюється форма: з’являються фестончаті края клітин, збільшується кількість виростів (спікул). Поступово збільшується і кількість стоматоцитів 1-го порядку. Поява еритроцитів зі спікулами і початкових форм стоматоцитів говорить про тенденцію до збільшення об'єму і площі поверхні еритроцитів; 2) на другому етапі досягається максимальне збільшення патологічних форм до 30-35% (приблизно через 2,5-3 години ШК). Відбувається збільшення кількості еліптоцитів до 9-11% (при нормі до 1-5%), що свідчить про морфологічні

ознаки анемізації в умовах проведення ШК; 3) на третьому етапі різко знижується кількість ехіноцитів 1-го порядку і відбувається збільшення дегенеративно-змінених, а також ехіноцитарних і стоматоцитарних форм 2-го і 3-го порядку. Прогресуюча деформація з появою дегенеративних форм обумовлена перебуванням в деформованому стані, зниженням вмісту АТФ в клітині, внаслідок чого зміни форми еритроцитів можуть бути незворотними; 4) на четвертому етапі відбувається зниження кількості патогенетичних форм еритроцитів (тривалість ШК до 6 годин) і свідчить про включення фагоцитарних механізмів вилучення дегенеративних еритроцитів з ОЦК. Груба незворотна зміна форми еритроцита, що перетворилася в сфероцит, ехіноцит або стоматоцит призводить до руйнування еритроцита, причому найбільш часто в ретикулоендотеліальній тканини селезінки [37].

При нетривалому ШК (до 30-60 хвилин), динаміка змін форм еритроцитів виражена не так значно, як при тривалому ШК, але має свої характерні особливості. З початком проведення ШК кількість дискоцитів також починає зменшуватися, але вкрай рідко досягає позначки 60%. Збільшення кількості початкових ехіноцитарних форм сильно варіюється і може складати від 10 до 40%. Одночасно з цими змінами відбувається збільшення кількості стоматоцитів 1-го порядку, а також ехіноцитарних і стоматоцитарних форм 2-го і 3-го порядків до 10-15% [37].

Г.Г. Хубулаева зі співавторами проводили морфометрічний аналіз форм еритроцитів (співвідношення дрібно- та крупноворсистих форм) в артеріальній і венозній крові під час ШК [12]. Ці результати зіставляли з даними про осмотичну резистентності еритроцитів, отриманими в ті ж терміни і при тих же умовах. В роботі показано, що оксигеновані і деоксигеновані еритроцити відрізняються не тільки по спектральним характеристикам, які залежать від того скільки міститься в них гемоглобіну, але і за морфологічними особливостями їх будови. Так, поверхня

еритроцитів, що знаходяться в венозному руслі і віддала кисень, покрита 20 -30 ворсинками, довжина яких перевищує 0,4 мкм (0,4-1мкм). В артеріальній крові переважають еритроцити, які насичені киснем. Вони також покриті ворсинками, але розміри їх менше 0,4 мкм і знаходяться вони на межі роздільної здатності світлового мікроскопа і число їх значно більше, ніж великих. Ці особливості будови еритроцитів можна виявити тільки на нефіксованих зразках крові, так як фіксація нівелює відмінності в морфології, що пов'язані з газотранспортною функцією. Порівняння зразків венозної і периферичної артеріальної крові за процентним вмістом дрібноворсистих і крупноворсистих еритроцитів дозволило авторам припустити, що переважання в крові крупноворсистих форм пов'язане зі ступенем її насичення киснем, так як вміст кисню в венозній крові нижче, ніж в артеріальній, то поява крупних ворсинок на поверхні еритроцитів, можливо, відображає процес віддачі кисню еритроцитами оточуючим тканинам під час проходу крові по капілярному руслу. Перехід з однієї форми еритроцитів в іншу здійснюється швидко (від декількох мс до декількох десятків мс) і визначається швидкістю кровотоку в альвеолярних і тканинних капілярах. Було проведено порівняння газотранспортної функції еритроцитів до ШК і на 90-й хв ШК. Виявилось, що в венозній крові хворих до застосування ШК середній вміст крупноворсистих еритроцитів склав 70 ± 5%. При пропущенні упродовж 2 хв через цю ж кров атмосферного повітря (для насичення киснем) кількість крупноворсистих еритроцитів зменшилася до 21 ± 5%. На 90 хв ШК при пропущенні атмосферного повітря через венозну кров кількість крупноворсистих еритроцитів зменшилася з 65 ± 7 до 43 ± 5%. Це свідчить про часткову втрату еритроцитами здатності зв'язувати кисень.

Таким чином механічні впливи, гемодилюція, гіпотермія і морфологічні зміни еритроцитів призводять до зменшення здатності еритроцитів до деформації.

1.3. Газотранспортна функція крові.

Газотранспортна функція крові – це сукупність процесів і механізмів, спрямованих на забезпечення окисно-відновних реакцій в органах і тканинах. Адекватне надходження кисню до тканин - це передумова підтримки їх функціональної активності. В нормальних умовах доставка кисню (DO_2) завжди перевищує його споживання (VO_2) і в стані спокою використовується лише 25% O_2, що був доставлений до тканин [26]. DO_2 залежить від концентрації гемоглобіну, насичення крові киснем і кровотоку. Коли будь-який з цих факторів зменшується, то відбувається збільшення швидкості екстракції O_2 з органів для задоволення метаболічних потреб до точки максимального вилучення O_2. Коли DO_2 виходить за межі цієї точки (критичний рівень DO_2), виникає патологічна залежність від джерела живлення, оскільки VO_2 зменшується пропорційно зменшенню DO_2. У цей момент клітини входять в фазу анаеробного метаболізму і рівень лактату підвищується.

Показник VO_2 дозволяє оцінити ефективність системи транспорту кисню. Це реальна кількість кисню, що використовується клітинами, тому що: VO_2 = артеріальна доставка O_2 - венозне повернення O_2. У нормальних умовах споживання і потреба в кисні еквівалентні [150].

Слід враховувати, що VO_2 може зменшуватися через зниження метаболізму незважаючи на абсолютно нормальні величини DO_2 і навпаки: можлива ситуація, коли на тлі нормальних величин DO_2 тканини реально відчувають підвищену потребу в O_2. В спокої організм за 1 хв. споживає 200-250 мл O_2. Співвідношення цієї величини до площі поверхні тіла дозволяє отримати індекс споживання кисню (IVO_2) і може служити лише орієнтовною величиною, коли організм знаходиться в умовах основного обміну. При гіперметаболізмі високі значення DO_2 ще не свідчать про адекватне постачання організму кисню. Підтвердженням тому можуть служити низькі значення парціального тиску кисню в венозній крові (PvO_2) і

високий показник артеріовенозної різниці по кисню $P(a-v)O_2$, які обумовлені високою екстракцією кисню в тканинах. При загальному знеболюванні у хворих з нормальним метаболізмом VO_2 залежить від DO_2, якщо останній знижується до 330 мл×хв/м² і менше [256]. При цьому існує лінійна залежність між DO_2 і PvO_2, яка порушується після зниження DO_2 нижче 330 мл×хв/м². Критеріями дисбалансу між DO_2 і VO_2 може так само служити рівень лактату [214] або екстракції кисню ($O_2ER\%$) в тканинах. У нормі останній показник становить 22-27% і відображає десатурацію крові організмом (VO_2/DO_2) [26]. Підвищення $O_2ER\%$ вдвічі у хворих в критичних станах значно збільшує ймовірність несприятливого результату. Підвищена екстракція кисню - головна відповідь організму на дефіцит O_2. Відношення між серцевим індексом і екстракцією кисню ($O_2EI\%$) також може бути ефективним критерієм адекватності рівня тканинної оксигенації і споживання кисню [26]. При збережених компенсаторних механізмах помірне збільшення VO_2 компенсується збільшенням DO_2 без зміни $P(a-v)O_2$, а величина хвилинного об'єму серця повністю відповідає рівню метаболізма. Згідно постулату Пфлюгера, сама по собі величина метаболізму не залежить від кількості кисню, що надходить у кров, і напруги кисню в тканинах [38]. DO_2 є основним показником при загальній оцінці кисневого балансу організму та існує кілька можливостей збільшити його кількість: підвищити оксигенацію артеріальної крові; збільшити число еритроцитів і тим самим кількість гемоглобіну; збільшити серцевий викид (СВ); створити умови для зсуву кривої дисоціації оксигемоглобіну вправо; поліпшити кровотік в тканинах, що перфузуються; підвищити екстракції кисню в тканинах; активізувати тканинні механізми регуляції (зміна щільності мітохондрій або підвищення активності окисних ферментів) [209]. Результати експериментальних досліджень показали, що локальна доставка O_2 збільшується зі зниженням системного Ht і не змінюється навіть при зниженні Ht до 20% [276], за рахунок більш високої швидкості проходження

еритроцитів через капіляри [190]. Величина PvO_2 інтегрально відображає процеси оксигенації тканин, зниження його може бути розглянуто як універсальна ознака всіх основних варіантів гіпоксії. У всіх хворих при зниженні PvO_2 менше 30 мм.рт.ст. необхідно проводити інтенсивну терапію [25]. Артеріальна гіпоксемія при високому VO_2 пов'язана зі зниженням PvO_2, що в свою чергу перешкоджає повної артеріалізації крові при проходженні через легені. Низьке PvO_2 визначає артеріальну гіпоксемію на 82%. Низькі значення PvO_2 можуть бути обумовлені високим споживанням O_2. Чим менш насиченою надходить венозна кров в легені, тим вище ймовірність граничного напруження і вичерпання компенсаторних можливостей [281].

1.4 Гіпоксичні і енергетичні аспекти штучного кровообігу.

1.4.1 Вплив гіпоксії на стан, метаболізм і енергетичне забезпечення клітин під час екстракорпоральної перфузії.

Основною патогенетичною ланкою при ШК, що викликає незворотні зміни в органах і тканинах є гіпоксія, яка набуває змішаний характер. При штучному кровообігу в результаті порушення гемодинаміки і мікроциркуляції формується циркуляторна гіпоксія, а внаслідок зменшення кількості циркулюючих еритроцитів, гемодилюції і розладів кисневозв'язувальних властивостей гемоглобіну розвивається гемічна гіпоксія. Все це призводить до зниження транспорту і віддачі кисню еритроцитами, що є причиною розвитку тканинної гіпоксії [232,262].

В силу того, що гіпоксія - це загальний процес, то від неї страждають клітини всіх органів хворого [232]. Шкідлива дія гіпоксії впливає і на еритроцити. В умовах наростаючої гіпоксії в еритроцитах можуть відбуватися структурні перебудови, які викликають трансформаційні зміни як в реології крові, так і в процесах газообміну [101].

У звичайних умовах енергетичне забезпечення здійснюється за рахунок окиснення вільних жирних кислот і глюкози між якими існує

динамічна рівновага. В умовах дефіциту кисню глюкоза здатна пригнічувати окиснення вільних жирних кислот і активацію гліколітичних шляхів утворення АТФ, що набуває першочергового значення.

Глікоген має велике значення як енергетичний резерв при ішемії, оскільки найбільша частина глюкози, яка надходить в реакції окислення, утворюється саме з глікогену [43]. Метаболізм глюкози складається з двох основних компонентів:

1) аеробний гліколіз - окиснення глюкози за участю кисню в мітохондріях. Цей процес здійснюється в результаті окисного фосфорилювання в піруватдегідрогеназному циклі трикарбонових кислот. Аеробний гліколіз є більш продуктивним з точки зору кількості енергії, що синтезується [43];

2) анаеробний гліколіз - метаболізм глюкози без участі кисню. Анаеробний розпад включає ті ж реакції специфічного шляху розпаду глюкози до пірувату, але з наступним перетворенням пірувата в лактат (молочну кислоту). Даний механізм найменш енергетично вигідний, проте він відіграє важливу біологічну роль при виникненні ішемії [43,200].

В результаті метаболічних процесів в еритроцитах при ШК знижується їх функціональна здатність. Ланкою, що пов'язує енергетику еритроцита з функціональною активністю молекул гемоглобіну служить 2,3-дифосфогліцерат (2,3-ДФГ) і аденозинтрифосфорна кислота (АТФ) [46]. В еритроциті єдиною системою, що виробляє АТФ є гліколіз [200]. Під час операцій на відкритому серці в режимі гіпотермичної перфузії відбувається зниження вмісту АТФ у клітинах. Внаслідок виснаження запасів АТФ зменшується активність АТФази, що в свою чергу викликає порушення структури клітин і гемоліз. Метаболічне виснаження еритроцитів впливає на їх форму, мікрорельєф поверхні і структуру плазматичної мембрани [39,72,262]. Дефіцит АТФ в еритроцитах викликає не тільки перебудову мембрани, а й порушує процеси продукції 2,3-ДФГ (основного

фізіологічного лиганда гемоглобіну). Біологічна роль 2,3-ДФГ полягає у тому, що він впливає на спорідненість гемоглобіну до кисню, зменшуючи її для полегшення віддачі кисню з оксигемоглобіну тканинам [273]. Утворення 2,3-ДФГ відбувається в ході гліколізу через шунт Рапопорта-Люберинга [200]. 2,3-ДФГ становить основну масу фосфатів еритроцита і за рахунок його синтезу з однієї молекули глюкози утворюється лише одна молекула АТФ замість двох, як це має місце у ядерних попередників еритроцита. Розбіжність основного (Ембдена-Мейергофа) і обхідного шляхів анаеробного розщеплення глюкози (дифосфогліцератний шунт) починається на рівні 1,3-ДФГ, який є загальним субстратом для 3-фосфогліцерата (3-ФГ) і 2,3-ДФГ [200]. Ферменти, що каталізують ці реакції - це 2,3-фосфогліцератмутаза (2,3-ФГМ) і 2,3-фосфогліцератфосфатаза (2,3-ФГФ). Завдяки більшій продуктивності ФГМ в порівнянні з ФГФ утворення 2,3-ДФГ відбувається інтенсивніше, ніж його розпад, що забезпечує його високу концентрацію. На 2,3-ДФГ в еритроцитах людини припадає 64% всіх органічних фосфатів. На активність ферментів дифосфогліцератного циклу впливають зміни pH і концентрації фосфатів (2,3-ДФГ, 1,3-ДФГ, 3-ФГ і АТФ) [200].

Усі реакції шляхів розщеплення глюкози взаємопов'язані і шунт Рапопорта-Люберінга розглядається як саморегулююча система, що забезпечує підтримку в еритроцитах певного рівня АТФ і 2,3-ДФГ [200].

Таким чином рівень фосфатів крові відіграє першочергову роль в підтримці енергетичного балансу еритроцитів і вказує на актуальність розробки методів підвищення стійкості еритроцитів до гіпоксичних пошкоджень при штучному кровообігу.

1.4.2 Шляхи корекції гіпоксії і рівня енергетичного потенціалу клітин під час штучного кровообігу.

В даний час розробка методів профілактики несприятливого впливу перфузії на організм йде декількома напрямками. Перший – це технічне

вдосконалення апаратури і методики проведення ШК, другий – фармакологічні методи корекції, в тому числі й антигіпоксичні засоби [13,45].

У проблемі пошуку ефективної медикаментозної терапії для захисту клітин від ішемічних змін звертає на себе увагу застосування в лікувальних цілях фруктозо-1,6-дифосфата (ФДФ), який безпосередньо підвищує АТФ [61,104,129,130,199,242]. ФДФ відноситься до кардіопротекторів з прямою дією. Для розуміння механізму дії препарату необхідно розглянути етап анаеробного гліколізу, пов'язаного з ключовим ферментом фосфофруктокіназою (ФФК), під впливом якого глюкоза перетворюється в один з найважливіших метаболітів фруктозо-1,6-дифосфат. Розпад глюкози до фруктозо-1,6-дифосфата супроводжується витрачанням 2-х молекул АТФ. У результаті подальших перетворень ФДФ до піровиноградної кислоти (пірувата) синтезується 4 молекули АТФ. Кінцевий етап ланцюжка анаеробного гліколізу проходить під впливом піруваткінази, що є одночасно коферментом ФФК. Якщо забезпечення клітини киснем достатнє, то піровиноградна кислота, далі перетворюючись в ацетил-коензим А, надходить в цикл Кребса, де в результаті розщеплюється до вуглекислого газу і води з утворенням 32 молекул АТФ [43]. В умовах гіпоксії, викликаної ішемією або іншими причинами, піруват перетворюється в молочну кислоту, відбувається накопичення лактату і розвивається молочно-кислий ацидоз. Компенсаторні механізми організму при блокуванні фізіологічного оксидативного метаболічного процесу прагнуть компенсувати неадекватну продукцію ендогенної енергії. Забезпечити клітини енергією здатні лише ті 2 молекули АТФ, які утворилися в підсумку анаеробного гліколізу (тому що 2 АТФ з синтезованих чотирьох витрачаються на фруктозо-1,6-дифосфат). Однак, при тривалій тканинній гіпоксії (ішемії) через ацидоз також починається прогресуюче падіння активності і його ключових ферментів. Критичний момент ішемічного пригнічення гліколізу внаслідок посилення

ацидозу виникає в результаті інактивації ферменту ФФК, кількість якого є нормолімітованною, а головне pH-залежною. В результаті прогресивно пригнічується також і анаеробний гліколіз (ланцюг реакцій Ембден-Мейерхофа), що є останнім джерелом енергії для страждаючих клітин.

Численними експериментальними і клінічними дослідженнями було встановлено, що ФДФ який вводився екзогенно в умовах гіпоксії, дозволяє активізувати метаболічний шлях окислення глюкози, тому що ФДФ є фізіологічним компонентом процесу розщеплення глюкози і метаболічною ланкою в ланцюзі Ембден-Мейерхофа, здатним продукувати АТФ незалежно від активності ключових ферментів. До того ж, сумарний вихід АТФ при введенні ФДФ ззовні становить 4 молекули, тому що при цьому 2 з них не витрачаються на фосфорилювання глюкози. Одночасно ФДФ є безпосереднім активатором самої ФФК (за механізмом зворотного зв'язку) та її коферменту піруваткінази. Діючи таким чином ФДФ змушує ферменти знову активуватися, а вони, в свою чергу, відновлюють каталіз біохімічних перетворень субстратів гліколіза. В результаті заблокований внаслідок ацидозу ланцюжок реакцій анаеробного гліколізу знову починає функціонувати і забезпечує клітини енергією. Таким чином, при введенні екзогенного ФДФ навіть в умовах ацидозу, що розвивається в ішемізованих органах, поновлюється енергетичне забезпечення клітин, необхідне для підтримки їх функцій [199,213].

Важливим аспектом механізму дії є регуляція екзогенним ФДФ процесів, що відбуваються на мембранному рівні, а саме – діяльності енергозалежного натрій-калієвого насоса, робота якого компенсує іонний балансу в клітинах. При енергетичному голодуванні калій-натрієвий насос перестає функціонувати, що негайно призводить до дисфункції та загибелі клітин. Зокрема, іонний дисбаланс на мембранах кардіоміоцитів може привести до розвитку фатальних порушень ритму серця, а саме до фібриляції шлуночків [88,245]. ФДФ збільшує захоплення іонів калію

еритроцитами і знижує його концентрацію в плазмі крові. Це призводить до збільшення співвідношення між внутрішньоклітинною і позаклітинною концентрацією іонів калію, а також співвідношення внутрішньо- і позаклітинного значення pH, що, в свою чергу, протидіє процесу ацидозу.

Завдяки своєму механізму дії ФДФ впливає на здатність клітинних мембран до деформації, підвищує пластичність еритроцитів і супротив до гемолізу, поліпшує реологічні властивості крові [89].

ФДФ впливає на клітини міокарда. Так, в експериментах на тваринах, проведених Markov et al. [194] було показано, що він помітно підвищує концентрацію АТФ і креатинфосфата як в ішемізованих ділянках міокарда, так і ділянках, що добре перфузуються, за рахунок чого покращується серцева діяльність і зменшується ішемія, поліпшується скоротлива функція міокарда при хронічній серцевій недостатності [119]. ФДФ при стабільній стенокардії підвищує витривалість при фізичних навантаженнях і ефективність роботи серця. В роботах інших авторів було показано, що ФДФ підтримує насосну функцію серця на більш високому рівні і має виражену протифібриляційну і антиаритмічну дію [170,202,285]. Ряд експериментальних і клінічних робіт підтверджують роль ФДФ у зменшенні ішемічно-реперфузійного пошкодження, вказують на збільшення утворення високоенергетичного фосфату в різних типах тканин, включаючи міокард на етапі ішемії/реперфузії [142,270,296], а також ослаблення внутрішньоклітинного притоку кальцію [243], адгезії нейтрофілів до ендотелію [252], активації тромбоцитів [243] та утворення вільних радикалів [129]. Як наслідок, численні дослідження in vitro та in vivo показали, що ФДФ зменшує ішемічне пошкодження міокарда [270,296], мозку [287], нирок [105] і кишківника [268]. Є експеременьальні роботи, які вказують на протисудомний ефект ФДФ [198].

Заслуговують на увагу роботи по застосуванню ФДФ в кардіохірургії. Розчин препарату з діючою речовинною ФДФ вводили внутрішньовенно як

на етапах до ішемії, так і після реперфузії, а також додавали до кристалоїдних кардіоплегічних засобів. Показаний дозозалежний ефект препарату щодо загальної ефективності препарату. Сприятливий вплив лікування на захист міокарду найкраще відображався при режимі до ішемічного введення препарату [110, 205].

1.5 Гемодилюція при штучному кровообігу.

Гемодилюція - неминучий наслідок ШК з безкровним заповненням екстракорпорального контуру. Ступінь гемодилюційної анемії залежить від кількості еритроцитів (Er), рівню гемоглобіну (Hb) і гематокриту (Ht) у пацієнта до операції і первинного об'єму заповнення (ПОЗ) оксигенатора. Початкова гемодилюція прямо пропорційна співвідношенню ПОЗ до об'єму циркулюючої крові (ОЦК) пацієнта. Потенційні переваги помірної гемодилюції під час ШК включають: зниження в'язкості і реологічних властивостей крові, поліпшення мікроциркуляції, зменшення травматизації формених елементів крові, зниження потреби в гемотрансфузії під час операції [84].

При проведенні штучного кровообігу потрібно застосовувати концепцію керованої гемодилюції (КГ) - комплексу прийомів, спрямованих на створення дозованого розведення крові в певний період часу для зниження в'язкості крові на фоні зберігання тканинної перфузії, завдяки тому, що має місце менше зниження абсолютного числа еритроцитів.

Безліч досліджень присвячено співвідношенню ступеню гемодилюції під час ШК, орієнтуючись на мінімальний гематокрит і стан пацієнта в післяопераційному періоді. Припустимий гематокрит під час перфузії в сучасних публікаціях варіюється в проміжку 20-25% в залежності від клініки, віку пацієнта, супутніх захворювань і температурного режиму перфузії [66, 139]. Помірна анемія з таким діапазоном гематокриту зазвичай добре переноситься більшістю кардіохірургічних пацієнтів, але екстремальна анемія і гемодилюція можуть призводити до тяжких наслідків,

особливо у пацієнтів літнього віку. В ранніх дослідженнях автори робили висновок, що низький гематокрит істотно не впливає на ускладнення після ШК [100,187]. Останнім часом ця концепція переглядається і в низці робіт висвітлено взаємозв'язок між низьким гематокритом під час перфузії і ускладненнями в післяопераційному періоді [102,140,148,175].

До негативних наслідків надмірної гемодилюції відносять: значне зниження колоїдно-онкотичного тиску, зміна осмолярності крові та як наслідок, збільшення тканинного набряку і порушення коагуляційної системи [180,237]. Мінімальний гематокрит протягом ШК так само може асоціюватися з післяопераційною нирковою дисфункцією [139,181]. Аналіз баз даних демонструє, що як значна гемодилюція, так і гемотрансфузія збільшують ризик побічних ефектів. При цьому гемотрансфузія під час перфузії для запобігання пошкоджуючого ефекту гемодилюції парадоксально статистично значимо збільшує ризик зростання креатиніну і ниркової недостатності [174,221]. Результати досліджень показують, що виражена гемодилюція може скомпроментувати DO2 на тканинному рівні, а гемотрансфузія не покращує, а може навіть погіршити ішемічне пошкодження [127, 204].

Одним з факторів гіпокоагуляції вважають гемодилюцію, тобто зниження концентрації факторів згортання, білків системи фібринолізу і формених елементів крові за рахунок простого розведення. З іншого боку, автори деяких робіт вважають, що причиною цих кровотеч є не просте розведення, а виснаження запасу прокоагулянтних факторів через сильну початкову активацію коагуляції по типу коагулопатії споживання, як при дисемінованому внутрішньосудинному згортанню крові (ДВЗ) [189].

Одним з факторів ризику розвитку когнітивних дисфункцій у пацієнтів в післяопераційному періоді вважається гемодилюція під час ШК [99]. Del Felice A. et. досліджували енцефалограму пацієнтів під час ШК і її

взаємозв’язок з гематокритом. Показники гематокриту при яких не було зафіксовано явних порушень в енцефалограмі склали 27,6 - 28,2% [103].

1.6 Первинний об'єм заповнення оксигенатора. Особливості складу.

1.6.1 Сучасні підходи до вибору інфузійних розчинів для первинного об'єму заповнення оксигенатора.

Первинний об'єм заповнення оксигенатора (перфузат, прайм) – це один із перших потенційних факторів, який може привести до негативного впливу на організм під час штучного кровообігу. На сьогоднішній день не існує загальноприйнятих рекомендацій щодо застосування перфузата [136]. Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених використанню гемодилюції при кардіохірургічних втручаннях в умовах ШК, єдиної думки щодо вибору оптимальних розчинів для заповнення контурів оксигенатора на сьогоднішній день не існує. Особливо гостро ця проблема стоїть у пацієнтів з серцевою недостатністю II-Ш ФК з явищами гіпергідратації яка посилюється при проведенні перфузії [82,157,188,282]. Стратегія інфузійної терапії (об’єм, що вводиться і тип розчину), що використовується під час ШК з роками змінювалася.

Проте, успіх проведення адекватної перфузії залежить від вибору розчину для прайму. Уперше всі інфузійні розчини розділити на 1) базисні - ті що використовують для підтримки водно-електролітної рівноваги у пацієнтів упродовж тривалого часу і 2) коригуючі – які призначені для корекції виражених порушень водно-електролітного і кислотно-лужного балансу, було запропоновано W.Hartig в 1982 році. З огляду на цю класифікацію, на роль базисного розчину для ПОЗ оксигенатора 0,9% розчин NaCl найменше підходить, так як він містить тільки два іона - Na^+ і Cl^-, в кількостях, які значно перевищують фізіологічні значення. Це може призвести до розвитку гіпернатріємії і гіперхлоремії з подальшим розвитком гіперхлоремічного метаболічного ацидозу [56,147,275], одним із серйозних

симптомів такого ацидозу є порушення функції нирок [123], зниження діурезу пов'язують з хлорид-індукованою нирковою вазоконстрикцією, а проявом ушкодження нирок є зростання маркерів гломерулярного і тубулярного ниркового пошкодження [178,275]. Імовірність розвитку гіперхлоремічного метаболічного ацидозу у хворого прямо пропорційна кількості введеного 0,9% розчину натрію хлориду [177]. Клінічно гіперхлоремічний ацидоз призводить до набряку інтерстицію і створює умови для розвитку набряку легенів і периферичних тканин, зниження оксигенації тканин, збільшення часу перебування на ШВЛ, парезу кишківника і погіршення загоєння післяопераційної рани, збільшення больового синдрому, посилення запалення та ендотеліальної дисфункції, поліорганної недостатності [137,259]. Інфузія 0,9% розчину NaCl може привести до дилюційної коагулопатії [56], гастроінтерстиціального ацидозу, що подовжує період відновлення моторики кишківника [137].

Метаболічні реакції у пацієнтів при застосуванні в праймі глюкози показали критичне підвищення рівня цукру крові, також гіперглікемію вважають пусковим фактором неврологічного дефіциту після церебральної ішемії, що обумовлює негативне ставлення до ПОЗ, що містять глюкозу [246].

Одним з основних несприятливих патофізіологічних чинників, що впливають на баланс рідини під час ШК є синдром капілярного витоку. Надмірне накопичення рідини в інтерстиціональному просторі призводить до порушення перфузії на рівні мікроциркуляції і транспорту кисню до тканин. Підвищення капілярної проникності та зменшення колоїдно-осмотичного тиску (КОТ) відіграють ключову роль в збільшенні позасудинної води в організмі [264,278].

Перевага колоїдів перед кристалоїдами полягає в їх здатності підвищувати КОТ крові, що затримує рідину в судинному руслі і знижує набряк тканин [291]. В літературі розвиток міокардіальної дисфункції після

кардіохірургічних операцій трактується найчастіше, як результат набряку міокарда після байпаса [109], внаслідок фільтрації рідини в інтерстицій на тлі зниження онкотичного тиску [283]. Для підтримки адекватного КОТ перфузата велике значення має підбір колоїдних плазмозамінних розчинів з мінімальним побічним ефектом, однак безконтрольне застосування колоїдних розчинів пов'язано з ризиком виникнення анафілактичних реакцій, ниркової дисфункції та клінічно значущих коагулопатій [171]. Основна дискусія при використанні колоїдних плазмозамінних розчинів проходить в площині вибору між гідроксиетилкрохмалями (ГЕК) і модифікованим желатином. Кожен з препаратів має свої переваги і недоліки.

Перевагами 4% модифікованого желатину (МЖ) є те, що основна його частина (90-95%) елімінується з організму не тільки за допомогою клубочкової фільтрації без ризику виникнення осмотичного нефрозу, але й кишківником, 60% препарату виводиться у першу добу. Фракції 4% МЖ, що безпосередньо не виводяться нирками, розкладаються шляхом протеолізису упродовж 24–48 годин. Це дозволяє уникнути кумуляції, зокрема, при нирковій недостатності, хоча дозу препарата при ураженнях нирок необхідно зменшити. Саме особливості метаболізму 4% МЖ є вирішальними щодо практично повної відсутності анафілактичних реакцій у хворих. Колоїдно-осмотичний тиск 4% МЖ еквівалентний людському альбуміну, що не сприяє дегідратації інтерстиціального простору. Волемічний ефект 4% МЖ становить 100 %, а тривалість терапевтичної дії — до 4 годин, що обумовлює ефективне збільшення серцевого викиду й призводить до істотного покращення постачання тканин киснем. Терапевтична широта дії становить до 200 мл/кг маси тіла на добу, що вигідно відрізняє 4% МЖ від колоїдних розчинів інших груп [147]. Препарати желатину є відносно безпечними щодо коагуляційних порушень. Відсутність негативного впливу на гемостаз навіть при великих об'ємах

інфузії дає можливість застосування 4% МЖ на тлі триваючої кровотечі, при коагулопатії споживання й тромбоцитопенії [147,253,254].

Препарати ГЕК (в залежності від молекулярної ваги) поділяються на три класи: високомолекулярні (450-470 кДа), середньомолекулярні (200 кДа) та низькомолекулярні (70-130 кДа). Відомо негативний вплив ГЕК на систему гемостазу. Розчини ГЕК викликають зменшення вмісту фактора фон Віллебранда і фактора VIII, порушують адгезію тромбоцитів [207,253,254]. Препарати ГЕК підвищують рівень післяопераційної крововтрати, частоту повторних операцій з метою зупинки кровотечі, і частоту використання препаратів донорської крові у пацієнтів після кардіохірургічних операцій в умовах ШК [207]. Відповідно деяким літературним даним, препарати ГЕК, в порівнянні з желатином володіють більш вираженим і тривалим волемічним ефектом [286,291]. Крім того, описано зниження препаратами ГЕК запальної відповіді [76], капілярного витоку і набряку легенів, але при умові не перебільшення дози 20 мл/кг [235]. Однак дані, що стосуються використання цих препаратів в кардіохірургії нечисленні і суперечливі [80].

Перспективним напрямком для рестриктивної тактики інфузійної терапії в кардіохірургії є використання збалансованих гіперосмолярних розчинів [114]. Таким полііонним багатофункціональним розчином є Реосорбілакт ®. Унікальність Реосорбілакту® визначається складом, за рахунок вмісту як колоїдного (багатоатомний спирт), так і кристалоїдного (ізотонічний набір аніонів і катіонів в ізоосмотичній концентрації і розчин лактата натрія) компонентів. До переваг Реосорбілакту ® відноситься: здатність підвищувати лужний резерв крові, стимуляція діурезу, протинабряковий ефект, зниження внутрішньочерепного тиску, підвищення оксигенації крові істотно не впливаючи на показник напруги вуглекислого газу в крові, роль енергетичного субстрату, не різко виражена адреноміметична дія (синергізм сорбітолу і адреналіну), поліпшення

мікроциркуляції, стимулююча дія на моторику кишківника,відсутність токсичності [3,49].

В дослідженнях доведено, що застосування реосорбілакту ефективно при серцево-судинних захворюваннях і у кардіохірургічних хворих завдяки збільшєнню об’ємної швидкості кровотоку в мікросудинах, зменшенню в’язкості крові, зниженню індексу агрегації еритроцитів. Реосорбілакт позитивно впливає на величину капілярного резерву, володіє антиагрегантними властивостями, що призводить до поліпшення гемореологічних показників [29]. В роботах є дані, що реосорбілакт у кардіохірургічних хворих статистично значуще поліпшує когнітивні функції, концентрацію уваги і короткочасну пам'ять на 3-тю післяопераційні добу. Автори це пояснюють позитивним впливом реосорбілакту на детоксикаційну функцію нирок і перфузію тканин, який призводить до більш активного метаболізму та виведення препаратів, які використовувались для загальної анестезії, післяопераційної седації і знеболення [114].

При штучному кровообігу гіпоксія тканин, накопичення кислих метаболітів, реперфузія і етап зігрівання хворого завжди пов'язані з метаболічним ацидозом. В останні роки відбувається переоцінка деяких аспектів патобіохімії ацидозу і алкалозу. Зокрема, є дані про нелінійну залежність між ацидотичним зрушенням pH та інтенсивністю окислювального фосфорилювання. При короткочасному ацидозі відбувається стимуляція синтезу фосфатів і відповідно, збагачення енергією тканин. А при тривалому або вираженому ацидозі, навпаки – створюються умови для гальмування синтезу АТФ, аж до його повного інгібування [42].

Зазвичай в практиці використовують 4,2% розчин натрію бікарбонату. Основним недоліком цього розчину виступає різке зрушення pH крові та перехід в стан алкалозу, який може довго утримуватися, важко піддаватися корекції і призводити до тяжких ускладнень. Цей ефект пов'язаний зі

стрибкоподібним і незбалансованим збільшенням концентрації іонів бікарбонату, що виникає при відносному дефіциті вуглекислоти. Також введення великих доз натрію бікарбонату неефективно для корекції pH. При надмірному введенні соди двоокис вуглецю повністю не виводиться легенями, а дифундує в клітини, де за участю води утворюються іони водню, що призводить до внутрішньоклітинного алкалозу [42].

Таких недоліків позбавлений препарат 4,2% Сода-Буфер®. Якщо pH 4% розчину натрію гідрокарбонату дорівнює 8,0-8,1 і перевищує фізіологічну константу pH-7,4, то Сода-Буфер, це забуферений вуглекислотою розчин натрію гідрокарбонату до фізіологічного pH=7,3-7,4. Нормальне співвідношення HCO_3/CO_2 становить 20/1, саме таке співвідношення і має розчин 4,2% Сода-буфер®.

Особливістю застосування натрію гідрокарбонату в кардіохірургії при операціях в умовах штучного кровообігу відноситься його профілактичне введення в ПОЗ оксигенатора і повторне введення на етапі зігрівання хворого по алгоритму «дефіцитного введення». Така корекція запобігає використанню надлишкового об'єму розчина [42,280].

1.6.2 Кристалоїдний і колоїдний перфузат, роль осмолярності.

Одним з найважливіших питань сучасної кардіохірургії залишається проблема використання тих чи інших кристалоїдних і колоїдних розчинів у програмі первинного заповнення оксигенатора [163,193,238,247] .

Штучний кровообіг завжди супроводжується змінами КОТ крові, що є одним з найбільших недоліків гемодилюції. Рівняння Старлинга (Starling E.H., 1896), що описує переміщення рідини з капілярів у інтерстиції і назад в судинне русло, спирається на взаємодію градієнта тиску в капілярах і тканинах та колоїдно-осмотичним градієнтом плазми і тканини. Гіпоосмолярність і гіпоонкотичність, як причина накопичення рідини у позасудинному просторі є пусковим механізмом серйозних функціональних розладів [240].

При виборі розчинів для перфузату дуже важливо враховувати їх потенційний вплив на осмолярність і КОТ крові оперованого пацієнта. Під осмосом розуміють рух води через напівпроникну мембрану з ділянки, яка містить більш низьку концентрацією розчинених речовин в область з їх більш високою концентрацією. Осмотичний тиск - це величина, що дорівнює гідростатичному тиску, який необхідно докласти, щоб припинити осмотичний потік рідини. Міру здатності розчину створювати осмотичний струм води називають осмолярністю. Осмолярність – це сума катіонів, аніонів і не електролітів в 1 літрі розчину. Вона виражається в міліосмолях на літр (мосм/л). У нормі осмолярність плазми становить 285 ± 5 мосм/л води (при компенсованій нормоосмолярності цей діапазон збільшується: від 280 до 310 мосм/л води). Осмолярність, яка створена ефективними осмоеквівалентами (тобто неорганічними іонами, глюкозою, білком, що не проходить через плазматичну мембрану) називається тонічністю [21]. Різке збільшення або зниження цього показника (а значить, тонічності) викликає різку зміну поза- і внутрішньоклітинних переміщень води, що може призвести до ряду негативних наслідків: механічному і осмотичному розтягуванню плазматичної мембрани, від'єднанню її від цитоскелету, втрати внутрішньоклітинного калію, порушенню біоелектричних процесів [17]. Таким чином, осмолярність, визначаючи рух води між рідинними секторами істотно впливає на тканинну перфузію і функціональний стан клітини та побічно на результат хірургічного лікування.

Відомо, що одним із факторів, що визначає внутрішньосудинний об'єм, є дія різноспрямованих сил: гідростатичного і колоїдно-осмотичного тиску внутрішньо- і позасудинної рідини. КОТ є частина осмотичного тиску, що створюється нефільтрованими через капілярну стінку колоїдними молекулами. Терміном «колоїд» позначають великі молекули з молекулярною вагою, що перевищують 10000 Да. 80% КОТ плазми створюється альбуміном, до 16-18% КОТ - глобулінами і 2% - білками

системи згортання крові [294]. Підтримка КОТ під час перфузії є невід'ємною частиною адекватної перфузії [241].

Безкровні варіанти ПОЗ варіюють, а їх ефективність з позицій органної дисфункції та волемічної потреби неодноразово досліджувалась [157,163,223,238], але різні автори дають перевагу різному складу [249]. Метаболічні реакції у пацієнтів при застосуванні в праймі глюкози, Рінгер-лактату або плазмоліту показали критичне підвищення рівня цукру крові під час ШК без різниці по рівню глюкагону і кортизолу [258]. Багато авторів вважають гіперглікемію пусковим фактором неврологічного дефіциту після церебральної ішемії, що обумовлює негативне ставлення до ПОЗ, що містять глюкозу [225,247,290]. У той же час відмічено перевагу зменшення післяопераційного гідробалансу в порівнянні із застосуванням Рінгер-лактату [181], але все ж таки розчин глюкози не отримав широкого застосування в складі перфузата.

В ряді експериментальних досліджень показано, що гемодилюція кристалоїдними розчинами під час ШК протидіє несприятливим факторам гіпотермії, але збільшує вміст рідини в шлунково-кишковому тракті (ШКТ) і міокарді [294,339]. В роботі Russell J.A. та інші [293] не показано специфічних переваг використання кристалоїдних розчинів під час ШК. Використання неколоїдних розчинів призводить до зниження колоїдно-осмотичного тиску на 20-50%, а низький онкотичний тиск сприяє набряку більшості тканин, що визначає застосування в деяких клініках перфузат, що містить колоїд [339].

У дослідження Eising G. et all. показано, що якщо колоїдно-осмотичний тиск (КОТ) перфузата був на фізіологічному рівні, то з початком ШК і інфузійного навантаження кардіоплегічним (як правило, кристалоїдним) розчином призводило до значущого зниження КОТ пацієнта і знижувало онкотичний тиск крові [132]. В інших роботах показано, що позитивний гідробаланс при використанні кристалоїдів в складі перфузата

збільшував тривалість госпіталізації [332], а в ранньому післяопераційному періоді після перерозподілу рідини між інтерстицієм і судинним руслом було потрібне додаткове інфузійне навантаження, яке викликало необхідність видалення надлишкової рідини [94]. Для зменшення інтраопераційних змін КОТ на практиці застосовують гіперонкотичний перфузат на основі 10% ГЕК або 4% МЖ [132,276].

Застосування гіпертонічного колоїдного перфузата посилається на те, що за рахунок зміщення тканинної рідини в кров, системної та пульмональної вазодилятації, позитивного інотропного ефекту відбувається загальне поліпшення серцево-судинної функції [98,191]. Для створення осмотичної активності перфузата, в основному, використовують гіпертонічний розчин 7,2% NaCl на базі 10% ГЕК або 0,9% NaCl [191]. Не можливо використовувати розчини з великим вмістом натрію у складі ПОЗ для пацієнтів із початковою гіпонатріємією [102].

Також, в даний час із осмоактивних речовин в кардіохірургії використовують манітол або як компонент кардіоплегічної рецептури, або як засіб для профілактики набряку головного мозку при циркуляторному арешті. Манітол володіє антиоксидантною активністю, інгібує біологічно активні речовини, сприяє мембраностабілізуючому ефекту [229]. При проведенні кров'яної кардіоплегії з метою кардіопротекції, за рахунок гіперосмолярності манітол використовується як частина перфузата [199].

Застосування гіпертонічного колоїдного прайма продиктовано рядом кардіохірургічних проблем: застосування надмірного об'єму розчинів викликає 1) ускладнення через підвищені потреби серцевої функції внаслідок надмірного зміщення вправо кривої Starling; 2) респіраторну недостатність; 3)зростання екскреторних потреб нирок; 4) пригнічення моторики шлунково-кишкового тракту; 5)зниження тканинної оксигенації з подальшим зниженням регенеративної здатності рани.

До певної точки кривої Starling збільшення інфузійного об'єму викликає наростання серцевого викиду за рахунок приросту кінцево-діастолічного наповнення шлуночка, але слідом за цією точкою збільшення діастолічного об'єму буде призводити до зниження серцевого викиду внаслідок пригнічення шлуночкової функції [322]. Таким чином скорочення інфузійного об'єму зменшує гіпердинамічну реакцію після ШК, крім того істотне скорочення гемотрансфузій може бути отримано лише з невеликим волемічним навантаженням [148].

1.7 Гемоліз при штучному кровообігу.

1.7.1. Патофізіологічні механізми гемолізу.

Процес руйнування еритроцитів називається гемолізом - це пошкодження мембрани еритроцитів з виходом гемоглобіну в навколишнє середовище. В процесі гемолізу еритроцити проходять ряд стадій: 1) прегемолітичну - це сферуляція еритроцитів; 2) осмотичного гемоглобінолізу - розпад еритроцитів і вихід частини гемоглобіну в плазму, що пов'язано з досягненням еритроцитів критичного об'єму (146% від початкового) і збільшенням розміру пір в мембранах більше 6 нм; 3) хімічного гемоглобінолізу - зміна електрохімічних і колоїдно-осмотичних властивостей еритроцитів з повним розщепленням гемоглобіну; 4) повного руйнування клітинних структур [54];

За механізмом розвитку виділяють внутрішньосудинний і внутрішньоклітинний гемоліз. Внутрішньоклітинний гемоліз являє собою руйнування клітинами-кілерами еритроцитів, «маркованих» імуноглобулінами класу G в селезінці, печінці і кістковому мозку. Внутрішньосудинний гемоліз є комплементзалежним лізісом «маркованих» імуноглобулінами класу М циркулюючих еритроцитів в судинах, або обумовлений дією будь-яких зовнішніх факторів, які викликають пряме або опосередковане пошкодження клітин. В результаті внутрішньосудинного

гемолізу в кровотоці з'являються вільний гемоглобін і строми зруйнованих еритроцитів, в яких міститься тканинний тромбопластин [21].

В організмі постійно відбувається фізіологічний гемоліз, який завершує життєвий цикл еритроцитів, забезпечує руйнування і утилізацію старих і патологічних форм еритроцитів макрофагами ретикулоендотеліальної системи (РЕС) печінки та селезінки. У більш старих клітин деформування еритроцитів зазнає значних змін, що пов'язано зі зменшенням еластичності їх мембрани і збільшенням цитоплазматичної в'язкості клітини, а також зі зниженням величини співвідношення поверхні еритроцита до його об'єму. З часом об'єм клітини зменшується, а вміст гемоглобіну в клітині практично не змінюється, що обумовлює підвищення його концентрації в старих еритроцитах. Крім того, при фізіологічному старінні в еритроцитах відзначається модифікація біохімічних властивостей мембрани, що поряд з іншими факторами може вести до підвищення активності фагоцитозу еритроцитів макрофагами селезінки, печінки і кісткового мозку, в цитоплазмі яких еритроцит гемолізується або дезінтегрується без попереднього позаклітинного гемолізу [48].

У нормі внутрішньосудинний гемоліз виражений незначно і весь вільний гемоглобін, що виходить з клітин, повністю зв'язується з білками плазми - гаптоглобіном, гемопексином і альбуміном. Утворені комплекси не проникають через гломерулярний фільтр, перешкоджаючи втраті заліза з сечею, а захоплюються клітинами РЕС [43].

Якщо ступінь вираженості гемоглобінемії перевищує резервну гемоглобінову ємність гаптоглобина, то вільний гемоглобін, що не утворив комплекс з гаптоглобіном, проходить через гломерулярний фільтр і зв'язується клітинами епітелію ниркових канальців, де здійснюється реабсорбція гемоглобіну з подальшим його окисленням в канальцевому епітелії до гемосидерина. Навантажені гемосидерином клітини злущуються і виділяються з сечею [43]. Вільний гемоглобін не фільтрується через

клубочки нирок при гемоглобінемії менш ніж 100 мг/дл. При гемоглобінемії 100-125 мг/дл гемоглобін проходить через ниркові клубочки і реабсорбується епітелієм ниркових канальців, в якому і метаболізується. При гемоглобінемії понад 125-135 мг/дл реабсорбція гемоглобіну виявляється недостатньою, що призводить до появи в сечі вільного гемоглобіну. При рівні гемоглобінурії більше 200 мг/дл вільний гемоглобін потрапляє в сечу і забарвлює її в червоний або бурий колір. В умовах кислої реакції сечі в просвіті ниркових канальців вільний гемоглобін перетворюється в водонерозчинне з'єднання, що облітерує їх просвіт [43]. Крім того, внаслідок потужного гемолізу еритроцитів формується гемолітична анемія з порушенням киснево-транспортної функції крові та розвитком гіпоксії органів і тканин. Такий стан призводить до різкої стимуляції еритропоезу, що виявляється збільшенням вмісту еритроїдних клітин, що містять ядра в кістковому мозку і числа ретикулоцитів в периферічної крові [21].

Таким чином, інтенсивність гемолітичних реакцій відіграє важливу роль в підтримці гомеостазу організму і тісно взаємопов'язана з метаболічними і структурно-функціональними властивостями еритроцитів.

1.7.2 Внутрішньосудинний гемоліз при штучному кровообігу.

Пошкодження еритроцитів в екстракорпоральному контурі опосередковується високими напругами зсуву, турбулентністю потоку крові в місцях з'єднання трубок різного діаметру, гіпероксією [80, 96], дією негативного і позитивного тиску, сил гідродинамічного удару і поверхневого натягу, взаємодією крові з повітряної фазою, формуванням інтерфази «кров - газ» при її оксигенації. Ці процеси також є тригерами вільнорадикального окислення і активації компонентів системи комплементу, що володіють цитолітичним ефектом, що ще більш потенціює гемоліз [61,96]. Так, вираженість гемолізу може залежати від об'ємної

швидкості перфузії, інтенсивності роботи коронарного насосу [79,108,265], часу ШК і ступеня оксигенації крові [96].

Джерелами пошкодження еритроцитів можуть служити мікрофільтри, чужорідна внутрішня поверхня трубок і магістралей екстракорпорального контуру, а також застосування гемодилюції і гіпероксигенації крові під час проведення ШК. Крім того, негативний вплив на клітини крові надають і застійні ділянки в оксигенаторі, що сприяють агрегації еритроцитів і тромбоутворенню. Неминучим джерелом утворення мікроагрегатів є контакт крові з чужорідною внутрішньою поверхнею, що сприяє адсорбції білків і формених елементів крові на її поверхні; розвитку ССЗВ, що проявляється активацією нейтрофілів з викидом активних форм кисню, нейтральних протеаз; активації гемостазу і системи комплементу, що в кінцевому підсумку індукує тромбоутворення і гемоліз еритроцитів. Навіть ультрасучасні системи з гепариновим покриттям, не запобігають утворенню мікроагрегатів. Застосування гепарину не відповідає в повній мірі вимогам біосумісності. Тому найчастіше в якості біосумісного покриття застосовують поверхні на основі фосфорилхоліну, який є природним компонентом мембран клітин людини і відповідає за резистентність до адгезії білків, в тому числі і компонентів комплементу [335].

При інтраопераційній гемотрансфузії донорської еритроцитарної маси, а також при операціях в умовах глибокої гіпотермії і зупинки кровообігу вираженість гемолізу може значно збільшуватися, що призводить до розвитку післяопераційних ускладнень [342]. При ШК використовують тотальну гепаринізацію, яка порушує ліпідний склад клітинних мембран, сприяючи виходу в кровотік ряду біологічно активних речовин. Крім того, гепарин змінює активність системи комплементу, порушуючи процес як класичного, так і альтернативного шляху активації комплементу [164].

При значній травмі клітин крові і гемоглобінемії виникає небезпека формування різних післяопераційних ускладнень, серед яких дихальна недостатність, дисфункція нирок, когнітивні розлади, порушення монооксигеназної функції печінки, які можуть проявлятися як в раньому післяопераційному періоді, так і в більш віддалені терміни [346, 347].

1.7.3 Роль внутрішньосудинного гемолізу в ускладненнях постперфузійного періоду.

При масивній гемоглобінемії можливе порушення функції легень, яке виражається в зниженні градієнта альвеолярно-артеріальної оксигенації і збільшенні внутрішньо легеневого шунтування, що, в свою чергу, є чинником розвитку респіраторного дистрес-синдрому, який після операцій з ШК зустрічається у 0,5-1,7% спостережень і супроводжується смертністю в 68,4-91,6% випадків [264]. Розвиток легеневої гіпертензії обумовлений безпосередньо взаємодією молекул вільного гемоглобіну з NO. Порушення функції легень пов'язано з мікротромбоутворенням еритроцитарними агрегатами, виникненням ателектазів і змін в паренхімі легень, збільшенням шунтування крові, постішемічною дисфункцією лівого шлуночка, активацією ССЗВ, а також зміни механіки дихання внаслідок локального гіпотермічного ушкодження n. phrenicus [346].

Важливе значення в ураженні нирок при ШК має внутрішньосудинний гемоліз з перевищенням ниркового порогу для концентрації вільного гемоглобіну, який в нормі становить 100 мг/дл і знижується при ШК до 50 мг/дл і менш. В результаті ниркова дисфункція може переходити в гостру або хронічну ниркову недостатність, яка вимагає вже специфічного лікування [169].

Масивна гемоглобінемія може потенціювати гемостазіологічні розлади, оскільки із зруйнованих еритроцитів вивільняється АДФ - потужний індуктор агрегації тромбоцитів, а внутрішня поверхня мембрани еритроцитів активує коагуляційний гемостаз по внутрішньому шляху [120].

Досить часто після операцій з ШК розвиваються порушення когнітивних функцій, що зустрічається у 60% пацієнтів та істотно впливає на соціальну адаптацію хворих [213]. Інсульти, минущі ішемічні атаки і фатальні церебральні порушення складають 21% в структурі летальності після операції коронарного шунтування. Причиною інсульту є атеросклеротичні зміни висхідного відділу аорти і пов'язані з ними інтраопераційній атероемболії в процесі канюляції і стискання аорти або руйнування атеросклеротичної бляшки струменем крові з аортальної канюлі [211]. Показано зв'язок гемолізу з виникненням ішемічного інсульту [180]. Виражений гемоліз може викликати нейротоксичний вплив за рахунок токсичної дії вільного білірубіну [208].

Таким чином, незважаючи на вдосконалення технічного обладнання і перфузіологічних технологій, проблема інтраопераційного гемолізу в наші дні, як і раніше, залишається актуальною. Розробка методик, які можуть сприяти додатковому внеску в профілактику післяопераційного гемолізу, має велике значення для практичної кардіохірургії.

1.8 Концентрація електролітів при операціях зі штучним кровообігом.

Порушення ритму серця є найчастішим ускладненням після операцій на відкритому серці, тому одне із завдань адекватної перфузії є забезпечення електролітної рівноваги. Незважаючи на впровадження нових кардіохірургічних методів лікування з використанням сучасних технологій, удосконалених методик міокардіального захисту і анестезіологічної допомоги, поширеність післяопераційних аритмій, особливо фібриляцій передсердь (ФП) залишається досить високою [83, 153].

Виділяють незалежні від самого оперативного втручання предиктори розвитку післяопераційних порушень ритму серця. Один з них – це похилий вік хворого (старше 65 років), оскільки з віком в різних структурах передсердь (ендокарді, міокарді і епікарді) відбуваються склеротичні зміни,

що призводять до фрагментації шару ендокарда, атрофії міоцитів передсердя, що може викликати затримку або блокування внутрішньопередсердного проведення. Так само цьому сприяють низька фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), яка обумовлена багатосудинним ураженням коронарного русла, наявністю в анамнезі перенесеного інфаркт міокарда (ІМ), а також різного роду кардіоміопатії та інші фактори, кожен з яких може бути основою для розвитку і підтримки циклів re-entry в ішемізованому міокарді, збільшується ймовірність виникнення життєзагрожуючих шлуночкових аритмій у ранньому післяопераційному періоді після прямої реваскуляризації міокарда.

З післяопераційних факторів, що призводять до порушень водно-електролітного балансу організму слід зазначити показники калію (K^+), магнію (Mg^{2+}), натрію (Na^+) і кальцію (Ca^{2+}).

Калій належить до найважливіших внутрішньоклітинних мікроелементів. Приблизно 98% калію знаходиться всередині клітин організму. Основним механізмом підтримки балансу між внутрішньо-і позаклітинним калієм є натрій-калієвий насос, розташований в зовнішній мембрані клітин. Іони калію беруть активну участь у підтримці гомеостазу, особливо в критичних ситуаціях. Завдяки нормальному балансу K^+ підтримується біологічна активність клітин, а також нервово-м'язова збудливість і провідність. У свою чергу, дисбаланс калію призводить до порушення процесів поляризації та деполяризації клітинних мембран [17]:

З огляду на високу роль порушення обміну K^+ в розвитку різної патології, підтримання його нормальних показників досить значимо, а при необхідності від перфузіолога потрібне швидке проведення корекції катіона. У літературі автори виділяють зрушення вмісту K^+ в сторону гіпокаліємії при кардіохірургічних операціях з використанням штучного кровообігу при збереженому діурезі [305]. Основні причини гіпокаліємії під час перфузії: гемодилюція з форсованим діурезом, недостатня кількість K^+ в перфузаті,

активація системи ренін-ангіотензин-альдостерон, дихальний або метаболічний алкалоз, неадекватне поповнення втрат K^+, перерозподіл K^+ з переважним його накопиченням в печінці, гіпотермія.

Дуже важливо підтримувати на верхній межі норми рівень K^+ при кардіохірургічних операціях з метою антиаритмічного ефекту. У хворих при концентрації калію 5,5-6,0 ммоль/л ектопічні порушення виникають дуже рідко, у тому числі і порушення передсердно-шлуночкового проведення. Різниця між терапевтичною і токсичною дозою калію невелика, і треба орієнтуватися на концентрацію K^+ в діапазоні 4,5 - 5,5 ммоль/л для досягнення антиаритмічного ефекту. Таке підвищення концентрації калію як правило не впливає на синусовий ритм [188].

Одними з основних електролітів, який виконує важливу роль в підтримці електролітного балансу, є магній (Mg^{2+}). Іони Mg^{2+} відіграють важливу роль в якості модулятора вазомоторного тонусу, артеріального тиску та периферійного кровотоку [165]. Mg^{2+} є фізіологічним антагоністом кальцію, причому магній конкурує з кальцієм за одне і теж місце зв'язування на клітинній мембрані, сприяючи нормалізації внутрішньоклітинного вмісту кальцію і тим самим знижуючи тонус судин. Від Mg^{2+} залежить нормальна функція рибосом і інформаційної РНК, що в підсумку впливає на білок. Крім того, Mg^{2+} бере участь в обміні фосфору і синтезі АТФ. Дефіцит магнію призводить до прогресуючої вазоконстрикції коронарних судин [39]. Магній володіє специфічним м'яким антиаритмичним ефектом. Механізм дії полягає в стабілізації мембрани і наявності антагоністичних властивостей по відношенню до Ca^{2+}, що відповідає антиаритмічним препаратам I і IV класів.

Оскільки обмін K^+ і Mg^{2+} тісно пов'язані між собою, то клінічні прояви порушення гомеостазу цих катіонів в організмі подібні і взаємно доповнюють один одного. На рівні клітин в основі цих порушень лежать: дефіцит функціональної активності ферментів, порушення енергоємного мембранного транспорту, розвиток генералізованого запалення, кількісна

зміна інших електролітів. Відомо, що Mg^{2+} є важливим кофактором забезпечення оптимального рівня внутрішньоклітинного K^+. Гіпомагніємія, посилюючи вихід іонів K^+ з клітин, може провокувати гіпокаліємію. Основною причиною залежності дефіциту калію від магнієвой недостатності вважають розлад роботи натрій-калієвого насоса (через виснаження запасів магній-залежної Na^+-K^+-АТФази) накопичує іони калію всередині клітин. У зв'язку з цим, поповнення запасів магнію сприяє нормалізації внутрішньоклітинного вмісту іонів калію. Одночасний дефіцит K^+ і Mg^{2+}може призвести до гіпокаліємії, резистентної до лікування за відсутністю корекції дефіциту Mg^{2+}.

Є роботи, які вказують на те, що низький рівень Mg^{2+} в сироватці крові впливає не тільки на серцево-судинні захворювання [114], але і погіршує перебіг операцій як на серці, так і операцій не кардіохірургічного профілю [81,186,300]. A.A. Alghamdi і співавт. з канадського університету в Торонто провели метааналіз 8 рандомізованих клінічних випробувань, в яких використовували введення препаратів магнію у хворих після АКШ і виявили достовірний зв'язок між зниженням частоти розвитку ФП і застосуванням препаратів Mg^{2+} [75]. W. J. Gu і співавт. провели метааналіз 7 подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних випробувань по застосуванню Mg^{2+} при операціях АКШ. Загальна кількість спостережуваних хворих склала 1028 осіб. Узагальнені результати свідчили про те, що застосування Mg^{2+} скорочувало частоту виникнення ФП після АКШ на 36% [200]. В літературі наводяться дані аналізу взаємозв'язку гіпомагніємії з розвитком ФП у 3530 пацієнтів (середній вік 44 роки, 52% жінок, 48% чоловіків), які не мали ніяких серцево-судинних захворювань і ФП. Дослідниками була використана модель регресійного аналізу Кокса для вивчення зв'язку між рівнем Mg^{2+} в сироватці крові і ризиком розвитку ФП. В роботі були оцінені результати 20-річного спостереження і було

доведено, що низький рівень Mg^{2+} був помірно пов'язаний з розвитком ФП даже у осіб без серцево-судинних захворювань [215].

У наукових джерелах досить мало представлено об'єктивних робіт з дослідженням динаміки і корекції Ca^{2+} при кардіохірургічних втручаннях, не дивлячись на широке і рутинне застосування препаратів кальцію в кардіохірургічній практиці.

У фізіологічних умовах основна маса Ca^{2+}, а це близько 99% його загальної кількості, в обмінних процесах не бере участь і знаходиться в зв'язаному стані в кістковій тканині, 1% кальцію, що залишився знаходиться в розчиненому стані і 50-60% цієї величини знаходиться безпосередньо в іонізованому стані. Саме ця частина від загальної кількості й приймає участь у життєво необхідних процесах таких як нервово-м'язова передача імпульсів, згортання крові, робота серцевого м'яза, виникнення клітинного потенціалу дії на мембранах, активація величезного числа ферментів, які беруть участь практично у всіх біологічно значущих процесах [100,184].

Препарати кальцію часто використовуються для підтримки гемодинаміки під час відключення від ШК. Підставою для введення кальцію в цій ситуації є збільшення серцевого індексу, ударного об'єму і середнього артеріального тиску при їх введенні [220]. Заслуговує уваги робота Ломиворотова В.В. і співавторів, у якій була оцінена міжнародна практика використання солей кальцію під час і після кардіохірургічних операцій з ШК у дорослих пацієнтів [41]. Результати цього дослідження показали, що солі кальцію широко використовують у дорослих пацієнтів для підтримки гемодинаміки під час та при зупинці ШК. Проте, немає загальноприйнятої практики щодо типу препарату, оптимальної дози і способу введення препарату, особливо під час відлучення від ШК. Існують дані, що гіпотензія, яка виникає при введенні протаміну сульфату для інактивації гепарину пов'язана з дефіцитом кальцію [84].

Натрій - це ще один елемент вивчення динаміки якого під час перфузії достатньо не відображено в наукових роботах. Періопераційні диснатріємії дуже часта проблема у кардіохірургічних хворих. Баланс Na^+ в першу чергу пов'язаний з порушеннями у водних секторах організму. Натрій в сироватці є основним чинником, що визначає осмолярність сироватки, яка в свою чергу, впливає на об'єм клітин [138,183]. Клітини мозку особливо уразливі до змін осмолярністі сироватки через кісткову структуру черепа, яка не розтягується. Потенційно неврологічні наслідки через диснатріємію можуть ускладнити ведення кардіохірургічних пацієнтів [222,344]. Друга клінічна проблема, яка пов'язана з натрієм - це демієлінізація нервових волокон при швидкій корекції рівня натрію на тлі хронічної гіпонатріємії [130]. Тому, дуже важливо стежити за рівнем натрію в праймі у пацієнтів з початковою гіпонатріємією [102, 198].

1.9 Висновки до розділу 1.

Штучний кровообіг робить можливим виконання великого спектру кардіохірургічних операцій, але не дивлячись на величезні досягнення в області перфузійних технологій, байпас запускаючи різноманітні патологічні процеси залишається не фізіологічною процедурою. Як і раніше залишаються проблеми:

1. *Біосумісність полімерів, з яких зроблені деталі контуру оксигенатора*. Не зважаючи на прагнення виробників екстракорпоральних контурів поліпшити біосумісність покриттів контура оксигенатора, вони ще не відповідають усім вимогам щодо проведення якісної перфузії. Кожен вид біоадаптованого полімеру має свої переваги та недоліки, а також, на жаль, повністю не виключає можливість виникнення ССЗВ, ушкодження еритроцитів при їх контакті з синтетичною поверхнею. Тому, поліпшення характеристик біосинтетичних поверхонь, не залежно від виробника, залишається важливим напрямком в практичній медицині.

2. *Склад первинного об'єму оксигенатор і вибір розчинів для прайму*. Не існує однозначної думки про перевагу колоїдного чи кристалоїдного перфузата.

3. *Пошкодження еритроцитів при штучному кровообігу*. Важливо вивчати не тільки ступінь руйнування клітин, але і сублетальне пошкодження еритроцитів;

4. *Енергетичний дефіцит клітин.* Внаслідок виснаження запасів АТФ зменшується активність АТФ-ази, що в свою чергу викликає порушення структури клітин і гемоліз. Важливо застосування медикаментозних препаратів, що володіють прямою дією на АТФ.

5. *Підходи до корекції електролітів*. В наукових публікаціях розглядають корекцію електролітів окремо одного від одного, без урахування етапів перфузії.

Це все вимагає комплексного підходу до вирішення проблем, що виникають при перфузії і стандартизації способів проведення ШК.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота над клінічним матеріалом була виконана в науковому відділі малоінвазивної хірургії ДНУ “НПЦ ПКМ” ДУС.

Дослідження проводилось у два етапи. Перший етап став експериментальною частиною. Після ШК була взята серія контрольних відрізків магістралей екстракорпорального контуру і оброблених адаптуючою композицією (AdC). Вивчення контактної поверхні магістралей після операції проводили на оптичному мікроскопі Carl Zeiss Nu-2E (Німеччина) який оснащений цифровою системою реєстрації та обробки зображень із цифровим збільшенням глибини різкості та побудови 3D карт рельєфу. Також було проведено електрофоретичне дослідження складу (AdC) до та після обробки нею екстракорпорального контуру в Інституті біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України у відділі структури білка. Клінічний розділ роботи став другим етапом дослідження і включав аналіз операційних втручань пацієнтів за період грудень 2017 - грудень 2021 року.

2.1 Загальна характеристика груп пацієнтів.

На базі хірургічного стаціонару було прооперовано і включено в дослідження 225 хворих. Всі пацієнти оперувались в умовах штучного кровообігу.

Критеріями невключення в дослідження були:

1. Спадкова непереносимість фруктози.
2. Кліренс креатиніну нижче 50 мл/хв.
3. Гіперфосфатемія.
4. Гіпонатріємія.
5. В анамнезі - алергічні реакції на лікарські засоби, які використовувалися при ШК.
6. Незгода самого пацієнта на участь в науковому дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

1. Тривалість ШК понад 120 хвилин.
2. Необхідність використання донорської крові під час перфузії.
3. Хірургічні ускладнення у ранньому післяопераційному періоді, що потребували негайного повторного хірургічного втручання у перші 24 післяопераційні години.

Дослідження проводились відповідно до висновків етичної комісії та за попередньою інформованою згодою пацієнтів. Були сформовані 3 групи. В першу групу (група1) увійшли пацієнти (n=75), у яких екстракорпоральний контур оброблявся адаптуючою композицією (AdC), до другої групи (група 2) були включені пацієнти (n=75), у яких в схемі проведення перфузії використовували препарат фруктозо-1,6-дифосфат (ФДФ), третя група (група 3) була контрольною(n=75).

Перед операцією усі хворі були обстежені відповідно до вимог протоколів ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС. Обстеження хворого включало збір та аналіз скарг, збирання анамнезу життя, оцінку родинного анамнезу, оцінку фізичного статусу за шкалою Американської асоціації анестезіологів (ASA).

Лабораторне доопераційне обстеження включало низку досліджень, зокрема:

- розгорнутий загальний аналіз крові (з визначенням кількості тромбоцитів);
- біохімічний аналіз крові, який включав визначення концентрації загального білка; загального білірубіну та його фракцій; активності АЛТ, АСТ; рівня глюкози крові, сечовини, креатиніну та електролітів; розраховували кліренс креатиніну по формулі Кокрофта-Голта зі стандартизацією на площу поверхні тіла.
- рівень фосфору в крові;
- ліпідограму;
- коагулограму (АЧТЧ, МНВ, ПТІ, рівень фібриногену);
- групу крові та резус-приналежність;

- загальний аналіз сечі;
- газовий склад та кислотно-лужний стан крові;
- гепатит В (HbcAg), гепатит С (HCV);

Інструментальні методи діагностики:

- ЕКГ;
- Допплерехографічне дослідження;
- рентгенографія органів грудної клітини;
- фіброгастродуоденоскопія;
- коронарографія.

Усім пацієнтам на етапі передопераційного огляду було проведено оцінку серцевої недостатності згідно класифікації NYHA (англ. New York Heart Association Functional Classification) — функціональна класифікація Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів хронічної серцевої недостатності. Загальна характеристика груп представлена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Загальна характеристика груп

	Група 1 (n=75)	Група 2 (n=75)	Група 3 (n=75)
Стать, абс.%: чоловіки жінки	 62 (82,7%) 13 (17,3%)	 62 (82,7%) 13 (17,3%)	 61 (81,3%) 14 (18,7%)
Вік, рік	61,92 ± 8,41*	63,39 ± 9,34*	63,05 ± 8,89*
Вага, кг	91.36 ± 15,23*	85,7 ± 11,48*	87,67 ± 16,41*
ППТ**, м²	2,04 (1,92–2,16) ***	1,95 (1,87–2,07) ***	2,03 (1,91–2,13) ***
NYHA**** функціональний клас			
Клас II, абс.%	6 (8,0%)	5 (6,7%)	6 (8,0%)
Клас III, абс.%	55 (73,4%)	56 (74,7%)	57 (76,0%)

Клас IV, абс.%	14 (18,6%)	14 (18,6%)	12 (16,0%)

Примітки: достовірної різниці за критерієм χ2 Пірсона між групами не виявлено (p>0,05).

*- середнє значення (± стандартне відхилення); ** - ППТ – площа поверхні тіла; ***- медіана (міжквартільний диапазон); **** - NYHA - New York Heart Association Classification;

Групи були статистично однорідні та не містили статистично значущих відмінностей за статтю, віком, площею поверхні тіла, функціональному класу (p> 0,05 для кожного параметра).

Більшість хворих у всіх трьох групах мали III функціональний клас хронічної серцевої недостатності (NYHA).

Структура супутньої патології по групах відображена в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих в групах за супутньою патологією.

Показник	Gr1	Gr2	Gr3
ГХ, абс. %	95%	94%	96%
ЦД 2 тип, абс. %	32%	30%	33%
ХНН, абс. %	35%	33%	36%
ХОЗЛ, абс. %	10%	8%	12%

Примітки: достовірної різниці за критерієм χ2 Пірсона між групами не виявлено (p>0,05). ГХ – гіпертонічна хвороба, ЦД – цукровий діабет, ХНН – хронічна ниркова недостатність, ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легенів.

Всім хворим до відкритої операції на серці методом коронароангіографії (КГ) верифікували гемодинамічно значуще ураження коронарних артерій (КА), яке вимагає виконання хірургічної реваскуляризації міокарда.

Усі пацієнти були прооперовані в плановому порядку в умовах хірургічного стаціонару однією кардіохірургічною бригадою. Розподіл пацієнтів за операціями надано в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Розподіл пацієнтів за операціями

Операції**	Gr1 (n=75)	Gr2 (n=75)	Gr3 (n=75)
АКШ, абс.%	56 (74,7%)	55 (73,3%)	57 (76%)
АКШ+РАЛШ, абс.%	3 (4%)	6 (8%)	4 (5,4%)
ПАК, абс.%	6 (8%)	8 (10,6%)	5 (6,6%)
ПАК+АКШ, абс.%	3 (4%)	2 (2,7%)	2 (2,7%)
ПМК, абс.%	5 (6,6%)	2 (2,7%)	4 (5,3%)
ПМК+АКШ, абс.%	2 (2,7%)	2 (2,7%)	3 (4%)
Час ШК,хв.	96,27 ± 18,98*	93,85±19,54*	98,4 ± 19,8*

Примітки: достовірної різниці між підгрупами не виявлено за критерієм $\chi 2$ Пірсона ($p>0,05$);

* середнє значення (± стандартне відхилення); ** - АКШ – аорто-коронарне шунтування; РАЛШ – резекція аневризми лівого шлуночка; ПАК – протезування аортального клапану; ПМК – протезування мітрального клапану.

Операції з аорто-коронарного шунтування (АКШ), резекція аневризми лівого шлуночка (РАЛШ) + АКШ були виконані на фібриляції шлуночків. Кардіоплегію застосовували при протезуванні мітрального клапана (ПМК), протезуванні аортального клапана (ПАК), ПАК+АКШ, ПМК+АКШ, як кардіоплегічний розчин використовували «Кустодіол». Середній час перетискання аорти склав 74,3±12,5 хв.

2.2 Методи анестезіологічного забезпечення, інтраопераційний моніторинг.

Проводилась доопераційна оцінка резервів міокарда з використанням класифікації IXC NYHA і дихальної недостатності за ступенями від 1 до 4 за

класифікацією NYHA. Фізикальне обстеження має на меті з'ясувати ступінь ліво- і правошлуночкової недостатності, симптоми гострого порушення ритму. Визначали фракцію викиду лівого шлуночка. Якщо вона становить менше 50%, визначається як систолічна дисфункція, якщо понад 50%, то це дисфункція діастоли. Всі пацієнти отримували стандартну премедикацію і анестезіологічне забезпечення.

В операційній використовували наступну схему премедикації: діазепам 2,5 — 5 мг + фентаніл 0,025 — 0,05 мг в/в в залежності від початкового психоемоційного стану пацієнта та показників гемодинаміки, після чого проводили катетеризацію променевої артерії та налаштовували моніторинг інвазійного артеріального тиску (ІАТ). Індукцію в наркоз проводили пропофолом (1,5 — 2,5 мг/кг маси), титруючи дозу по 30-40 мг. В якості релаксанта використовували атракуріум в дозі 0,5 — 0,6 мг/кг маси тіла. Інтубація трахеї відповідно до загальноприйнятої методики, ШВЛ в режимі Volume control.

Усім хворим виконували катетеризацію центральної вени (праву внутрішню яремну вену “верхнім” доступом), здійснювали початок моніторингу ЦВТ. Вводили орогастральний зонд і термодатчики: стравохідний і ректальний.

Анестезія до початку штучного кровообігу була за схемою: а) фентаніл 0,1 мкг/кг дискретно; б) ШВЛ в режимі Volume control, TV 6 — 8 мл/кг, RR 10 – 12, PEEP7; в) денітрогенізація: FiO_2 1,0 упродовж 10 хвилин; г) початок моніторингу $EtCO_2$, концентрації севофлюрана на видиху; д) севофлюран 2-3 об% на середньому потоці (2 л/хв O_2) до досягнення 1,4% etSev. Надалі — низький потік (0,8 — 1,0 л/хв O_2) з підтриманням тієї ж концентрації севофлюрану на видиху (за наявності можливостей з боку гемодинаміки); е) атракуріум 0,3 — 0,6 мг/кг/год. дискретно; ж) інфузійний режим 2,5 — 5 мл/кг кристалоїдного розчину.

Для підтримки гемодинаміки до початку штучного кровообігу дотримувалися протоколу: а) ЧСС у діапазоні 65 — 80 уд/хв. За наявності синусової брадикардії — епікардіальна передсердна стимуляція (режим AAI), за наявності брадикардії на фоні фібриляції передсердь (ФП) — епікардіальна шлуночкова стимуляція (режим VVI), за наявності минущої атріовентрикулярної блокади - епікардіальна двокамерна стимуляція (режим DDD); в) систолічний АТ підтримували в діапазоні 100 — 130 мм.рт.ст. Корекцію АТ виконували за рахунок: переведення операційного столу в положення Тренделенбурга, в випадках зниження артериального тиску за рахунок вазодилятації використовували маленькі дози норадреналіну.

Для підключення екстракорпорального контуру до пацієнта проводили гепаринізацію. Гепарин вводили в дозі 300 ОД/кг внутрішньовенно. Контроль по активованому часу згортання (АЧЗ) упродовж 10 хв., у випадку, якщо АЧЗ нижче 600 секунд, проводили введення додаткової дози гепарину та повторний контроль АЧЗ.

В період штучного кровообігу анестезію проводили інфузією пропофола 5 — 8 мкг/кг/год, введенням фентанілу 0,1 мкг/кг дискретно, атракуріум 0,3 — 0,6 мг/кг дискретно. ШВЛ в режимі Man/Spont, FiO_2 0,21, PEEP 4. Здійснювали контроль та корекцію SvO_2, pCO_2, pO_2, pH, BE, BB, Ht, Hb, температури тіла.

Після зупинки апарату штучного кровообігу проводили нейтралізацію гепарину протаміном сульфату 3 мг/кг внутрішньовенно під контролем АЧЗ упродовж 3 хв., якщо АЧЗ був вище 120 с, проводили введення додаткової дози протаміну сульфата і повторювали контроль АЧЗ. Повторні введення протаміну сульфату припиняли за досягненням АЧЗ 80 — 120 с.

Анестезія після штучного кровообігу за схемою: а) фентаніл 0,1 мкг/кг/хв дискретно; б) севофлюран 2-3 об% на середньому потоці (2 л/хв.O_2) до досягнення 1,4% etSev. Надалі — низький потік (0,8 — 1.0 л/хв

O_2) з підтриманням тієї ж концентрації севофлюрану на видиху; в) атракуріум 0,3 — 0,6 мг/кг/год. дискретно; г) ШВЛ в режиміVolume control, TV 0.5 — 1 мл/кг, RR 10– 12уд/хв., PEEP7 – 10; д) гемотрансфузія при Hb нижче 90 г/л.

2.3 Штучний кровообіг і захист міокарда під час операції.

2.3.1 Підготовка екстракорпорального контуру до перфузії.

Підготовчий етап перфузії включав в себе: розрахунок площі поверхні тіла пацієнта, об'ємної швидкості перфузії, розміру канюль, розрахунок ПОЗ.

Екстракорпоральний контур (ЕКК) включав в себе: кардіотомічний резервуар, оксигенатор, артеріальний фільтр, лінію рециркуляції.

Перед початком ШК екстракорпоральний контур оксигенатора повинен бути заповнений розчинами, деаерованим (видалення повітря за рахунок рециркуляції розчинів в контурі) і приєднаний до серцево-судинної системи пацієнта.

У своїй роботі ми виходили з таких вимог до ПОЗ:

1) забезпечення помірної гемодилюції, без надмірного волемічного навантаження;

2) дотримання балансу електролітів і кислотно-лужного стану;

3) забезпечення уникнення зниження колоїдно-онкотичного тиску з початком ШК;

4) здійснення позитивного впливу сумарної осмотичної концентрації розчинів на стан клітин організму;

5) мінімізування травми формених елементів крові;

6) забезпечення сталого функціонування киснево-транспортної функції крові.

Загальна кількість розчинів, якими заповнювали екстракорпоральний контур, залежала від вихідного показника гемоглобіну і величини

гемоглобіну, який ми планували отримати при запуску апарату штучного кровообігу (АШК). Розрахунок проводили за формулою [30]:

$$ПОЗ\ (мл) = ОЦК\ (мл) \times Hbп/Hbшк – ОЦК\ (мл) \quad (1)$$

де ПОЗ — первинний об’єм заповнення оксигенатора; ОЦК — об’єм циркулюючої крові; Hbп — початковий показник гемоглобіну; Hbшк — показник гемоглобіну, який ми бажаємо отримати з початком штучного кровообігу.

При проведенні розрахунку ПОЗ орієнтувалися на показник гемоглобіну, а не гематокриту, тому що функцію транспорту кисню здійснює гемоглобін. Показник гематокриту залежить не тільки від кількості еритроцитів в одиниці об'єму, але і від фізичних властивостей середовища, в якій еритроцити зважені та морфофункціональних властивостей самих еритроцитів. Таким чином, величина гематокриту при однакових цифрах гемоглобіну може значно коливатися. Залежність гематокриту від вмісту загального білка показана в таблиці 2.4 [44].

Таблиця 2.4

Залежність гематокриту від змісту загального білка

Загальний білок, г/л	Гемоглобін, г/л	Гематокрит,%
55	85	25
50	85	23
40	85	20

ОЦК розраховували у такий спосіб [30]:

$$ОЦК = k \times МТ \quad (2)$$

де, k - коефіцієнт залежності ОЦК від маси тіла (МТ), який визначається відповідно до таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Коефіцієнт для розрахунку ОЦК

МТ(кг)	<10	11-20	21-30	31-40	>40

k(мл/кг)	86	80	75	70	65

Використовували гіперосмолярний ПОЗ з осмолярністю до 510,9 мосмоль/л [4]. Розрахункова осмолярність ПОЗ залежить від складу і кількості розчинів, що використовуються. Розрахунок осмолярності крові здійснювали за формулою: 1,86 × натрій (ммоль/л) + глюкоза (ммоль/л) + сечовина (ммоль/л) + 9. Склад ПОЗ представлений в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

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

Згідно протоколу в перфузат вводили гепарин з розрахунку 5000 Од на 1000 мл ПОЗ і фуросемід 0,5 мг/кг, але не більше 20 мг [30].

Для контролю температурного режиму, використовували шкірний, назофарингеальний (НФГ) і ректальний датчики.

При обробці магістралей адаптуючою композицією керувалися розробленим протоколом. AdC готувалась згідно запропонованої методики [1] і обробка оксигенатора AdC проводилась за схемою: перед оперативним втручанням у пацієнта з підключичної вени набирали 20 мл крові. Кров відстоювалась протягом 15 хвилин для формування згустку, потім для

отримання сироватки її центрифугували за допомогою центрифуги NF 200 (Nuve, Turkey) протягом 7 хвилин при 3,5 тис. об/хв. Отриману сироватку 10 мл відбирали стерильним шприцом, доводили об’ємом до 20 мл фізіологічним розчином (0,9% NaCl) та вводили в оксигенатор (попередньо заповнений 0,9% NaCl в кількості 1000 мл) через разовий мембранний фільтр з порами 0,22 мкм (Minisart, Sartoriusstedium, Biotech corp.). Слід звернути увагу, що одноразовий мембранний фільтр-насадка з порами 0,22 мкм, за сертифікатом виробника, дозволяє простерилізувати об'єм рідини до 5 мл. Надалі у холостому режимі проводили циркуляцію AdC протягом 5-7 хвилин. Після чого вміст оксигенатора повністю зливали і далі проводили стандартну процедуру заповнення оксигенатора відповідними розчинами [5]. Вищезазначена методіка відповідає сучасним етичним нормам та принципам щодо проведення клінічних досліджень і була схвалена комісією ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС з питань етики (протокол засідання №03 від 08.10.2021 р.).

2.3.2. Проведення штучного кровообігу.

Безпосередньо перед початком ШК після системної гепаринизації хворого (АЧЗ не нижче 400 с), виконували канюляцію висхідної аорти і правих відділов серця. ШК починали плавно і поступово, під контролем АТ, ЦВТ, тиску в магістралях, щоб не було різких коливань гемодинаміки. Перфузія проводилась за допомогою мембранного оксигенатора в режимі непульсуючого кровотоку. Охолоджували пацієнта при строгому дотриманні градієнтів температур (стравохід / кров / теплообмінник), щоб не допустити фібриляції шлуночків (ФШ) до кардіоплегії, або до нав'язаної ФШ на етапі накладення анастомозу. Передчасна ФШ особливо небезпечна при аортальних вадах через розтягнення порожнин серця. Усі перфузії проводились при средній мінімальній НФГ температурі 32±1,3°С.

Критеріями оцінки адекватної перфузії слугували показники АТ на етапі паралельної перфузії і середній перфузійний тиск (СПТ) при повній

перфузії, центральний венозний тиск (ЦВТ), адекватність венозного дренування, температурні градієнти, темп діурезу, гази крові і КЩС. Значення показників, яких ми дотримувалися під час перфузії представлені в таблиці 2.7 [30].

Таблиця 2.7

Цільові показники штучного кровообігу

Показники	Значення
ОШП, л/хв/м² *	2,5 – 3
СПТ, мм.рт.ст.	60-80
ЦВТ, мм.рт.ст.	0 – 5
Діурез, мл/кг/год	Не менше 1,0
Осмолярність плазми, мосм/л	300 – 320
Гемоглобін, г/л	>70
Швидкість охолодження, °С/хв	0,5°
Градієнт кров / теплообмінник, °С	10 - 12

Примітка: *- ОШП - об'ємна швидкісь перфузії

Операції з аортокоронарного шунтування (АКШ), резекція аневризми лівого шлуночка (РАЛШ) + АКШ були виконані на фібриляції шлуночків. Кардіоплегію застосовували при протезуванні мітрального клапана (ПМК), протезування аортального клапана (ПАК), ПАК+АКШ, ПМК+АКШ, як кардіоплегічний розчин використовували «Кустодіол». Відпрацьований кардіоплегічний розчин аспірували в кардіотомічний резервуар за умови, якщо рівень гемоглобіну був не нижче 80 г/л, в іншому випадку використовували зовнішній відсмоктувач. Середній час перетискання аорти склав 74,3±12,5 хв.

При використанні препарату з діючою речовиною фруктозо-1,6-дифосфат (ФДФ) вводили його в два етапи. Перед початком ШК після канюляції аорти і порожнистих вен в розчиннику у кількості 50 мл

розводять 10 гр ФДФ, отриманий розчин поділяють на дві частини. Внутрішньовенно вводять першу частину препарату - 25 мл, безпосередньо до початку штучного кровообігу. Другу частину препарату вводять приблизно на 30-й хвилині ШК перед зігріванням хворого. Швидкість введення препарату складає 10 мл/хв [6].

Дотримувались цільових показників кровотоку і середнього перфузійного тиску під час перфузії 2,5 л/хв/м² і 60-80 мм.рт.ст. відповідно. Штучний кровообіг проводився в умовах помірної гіпотермії (32-33ºС).

Для оксигенації перфузата здійснювали подачу повітряно-кисневої суміші в порт оксигенатора. Загальний газоток становив в середньому ½ - ¾ від ОШП. Fi O2 в газовому потоці регулювали за рівнем pO2 в артеріальній крові, рівень pCO2 в венозній крові пацієнтів регулювали швидкістю газового потоку киснево-повітряної суміші та ОШП. Регуляцію КЛС під час ЕКК здійснювали в режимі a-stat.

Якщо упродовж перфузії діагностували заборгованість по кисню – або збільшували фракцію кисню в газотоку, або ОШП, залежно від клінічної ситуації. Рівень гемоглобіну при якому внаслідок кисневої заборгованості збільшували ОШП або поглиблювали рівень системної гіпотермії пацієнтів називали критичним. Критичними вважали значення Hb - менше 70 г/л.

Зігрівання пацієнтів при АКШ починали з моменту накладення останнього дистального анастомозу з нативною коронарною артерією. Середня швидкість зігрівання пацієнтів становила 1°С за 3-4 хв. Після формування останнього дистального коронарного анастомозу (як правило – маммарний коронарний анастомоз з лівою вінцевою артерією) пускали в нього кровотік. Це відбувалося при НФГ температурі 35,3 ± 1,5 ° С. У період крайового стискання аорти і накладення проксимальних анастомозів продовжували зігрівання пацієнтів, після формування проксимальних анастамозів виконували профілактику повітряної емболії, і відновлювали

серцеву діяльність. Закінчували перфузію при досягненні НФГ температури 37,39 ± 0,4 ° С.

При протезуванні клапанів серця в період герметизації камер серця, починали зігрівання пацієнтів зі швидкістю 1°С за 3-4 хв. Після герметизації проводили профілактику повітрянної емболії, відновлювали серцеву діяльність і закінчували штучний кровообіг при досягненні НФГ температури 37,15 ± 0,5 ° С.

2.4 Інтраопераційне дослідження пацієнтів.

В даний час для виконання загального аналізу крові, практично повсюди, використовуються автоматичні гематологічні аналізатори. Результати, одержані гематологічними аналізаторами характеризуються точністю, а також кореляцією з іншими методами. Автоматичні методи часто за якістю перевищують мануальні. Вони безпечні, більш економічні та продуктивні, а також дають можливість отримувати більше інформації завдяки широкому діапазону гематологічних показників.

Загальний аналіз крові проводили на гематологічному аналізаторі Swelab Alfa Basic (Швеція). Вивчали параметри, що описують еритроцити (RBC):

1. RBC (red blood cells) - еритроцити
2. Hb - гемоглобін
3. Ht (гематокрит) - об'ємна фракція еритроцитів у цільної крові (співвідношення об'єму еритроцитів і плазми), яка залежить від кількості та об'єму еритроцитів. В сучасних гематологічних лічильниках Ht є розрахунковим параметром.
4. MCV (mean corpuscular volume) - середній корпускулярний об'єм еритроцитів, який вимірюється в фемтолітрах (fl) або кубічних мікрометрів. Значення MCV, що знаходяться в межах 80-100 fl, характеризують еритроцит як нормоцит; менше 80 fl - як мікроцит; більше 100 fl – як макроцит.

5. MCH (mean corpuscular hemoglobin) - середній вміст гемоглобіну в еритроциті. Цей показник ступеня насичення еритроцита гемоглобіном. MCH самостійного значення не має і завжди співвідноситься з MCV і MCHC.

6. MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) - середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах (показник насиченості їх гемоглобіном). У гематологічних аналізаторах MCHC визначається автоматично.

7. RDW (red cell distribution width) - показник гетерогенності еритроцитів за об'ємом і характеризує ступінь анізоцитозу. Гематологічний аналізатор робить це значно точніше, ніж лікар при візуальному перегляді мазка крові. Оцінка ступеня анізоцитозу під мікроскопом може супроводжуватися помилками. При висиханні в мазках діаметр еритроцитів зменшується на 10-20%; в товстих препаратах він менше ніж в тонких.

Виділяють два типи показників RDW - RDW% і RDWa. Перший показує відсотковий розподіл клітин за величиною, а другий їх стандартне відхилення, тобто різницю в розмірі між найменшими і найбільшими еритроцитами в зразку крові. Норма RDW% становить 11-15% і безпосередньо залежить від значення MCV. Показник RDWa не залежить від MCV. RDWa це вимірювання ширини еритроцитарної гістограми на рівні 20% висоти кривої, де висота RBC-гістограми приймається за 100%. RDWa є більш чутливим показником, якщо популяція еритроцитів стає більш гетерогенною і реагує навіть на невелику кількість макро- і мікроцитів [28,68].

В ряді досліджень показано, що RDW може бути використаний як цінний незалежний прогностичний біомаркер при серцевій недостатності (СН), атеросклерозі, інфаркті міокарда та інших серцево-судинних захворюваннях [174,224,229,275].

Аналіз морфології еритроцитів проводили в мазках крові методом світлової мікроскопії. Відповідно до протоколу в пацієнтів набирали кров для загального аналізу і робили мазки крові на 4 етапах оперативного втручання: до початку ШК, 10 хв. роботи АШК, 60 хв. роботи АШК (етап зігрівання) та наприкінці операції.

Скельця з мазками крові фарбували за методом Паппенгейма. Цифрова обробка зображення та морфометрія усіх досліджуваних цитологічних препаратів проводилась на мікроскопі OLYMPUS BX-41 з оптикою OLYMPUS UIS 2 та можливістю збільшення об'єктиву в 125 разів за допомогою програмного забезпечення "Olympus DP-Soft".

Концентрацію внееритроцитарного гемоглобіну (гемоліз) визначали гемоглобінціанідним методом (метод Левиной Л.Д.) [38]. Принцип методу заснований на використанні розчину, що трансформує зі стандартного набору реактивів, призначеного для визначення концентрації гемоглобіну цільної крові гемоглобінціанідним методом.

Для визначення осмотичної резистентності еритроцитів використовували модифіковану методику Готтфрида і Робертсона – однопробірочний тест на визначення часу, що проходить до 50% гемолізу зразка крові в буферній гипотонічній гліцериново-сольовій суміші [9].

Механічну резистентність еритроцитів вивчали за методом Я.В.Ганиткевич, Л. І. Черненко в модифікації [65], який базується на визначенні ступеня гемолізу в ізотонічній суспензії еритроцитів, що піддавалися механічному лізису, шляхом механічного впливу.

Оцінку проникності мембрани еритроцитів для низькомолекулярних гідрофільних речовин проводили методом сечовинного гемолізу. У фізіологічних умовах мембрани клітин практично не проникні для сечовини. Механізм гемолітичної дії сечовини полягає в її швидкому проникненні в клітину через пошкоджену мембрану і формуванні гіперосмолярного внутрішньоклітинного середовища, що сприяє переміщенню води з

позаклітинного простору в еритроцити і обумовлює їх набухання і руйнування [43].

Для оцінки стану еритроцитарної мембрани вивчали кислотний гемоліз методом І.А. Терескова і І.І. Гительзона в модифікації А.І.Воробйова [15].

Для оцінки кисневого транспорту крові вивчали сатурацію артеріальної (SaO2%) і венозної крові (SvO2%), парціальний тиск кисню в артеріальній (PaO2) і венозній крові (PvO2), індекс доставки кисню (IDO2), індекс споживання кисню (IVO2), екстракцію кисню (O2ER) та індекс екстракції кисню (O2EI) [37].

2.5 Методи статистичної обробки даних.

Результати досліджень накопичували та зберігали у базі даних, створеній у програмі MS Excel 2013. Отримані результати проаналізовано за допомогою методів варіаційної статистики з використанням параметричних і непараметричних методів. При нормальному розподілу даних використовували середні величини, стандартну похибку, t-тест Стьюдента, метод множинних порівнянь Шеффе; за умови ненормального розподілу даних варіаційного ряду використовувались непараметричні методи: при множинних порівняннях застосовували ранговий однофакторний аналіз Крускала-Уолліса, критерій Данна. Для оцінки статистичної значущості відмінностей двох або декількох відносних показників (частоти, питомою ваги) використовувався критерій $\chi 2$ (Пірсона) та точний критерій Фішера. Статистично значущу достовірність даних приймали за показником $p<0,05$. Вибір методу залежав від того, відповідали або ні ряди даних нормальному розподілу. Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювався в пакеті «MedStart» (ліцензія v. 4. MS 000070-06.07.2009, Ю. Ю. Лях, В. Г. Гур'янов).

РОЗДІЛ 3.
ЕФЕКТИВНІСТЬ ОБРОБКИ КОНТУРУ ОКСИГЕНАТОРУ АДАПТУЮЧОЮ КОМПОЗИЦІЄЮ (ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА).

Найбільш несприятливою умовою проведення ШК є велика площа контактної поверхні крові з екстракорпоральним контуром [137]. Сучасні технології в перфузіології мають значні успіхи в порівнянні з початком впровадження штучного кровообігу в широку практику, проте повністю уникнути негативного впливу контакту крові з синтетичними поверхнями не вдається. Біополімерні покриття для екстракорпоральних контурів не зважаючи на ряд позитивних властивостей все ж таки мають і свої недоліки: вони залишаються чужорідною поверхнею, не володіють властивостями ендотелію судин, запускають каскад реакцій мікротромбоутворення, на їх поверхні створюється шар з фібріногену з адгезованими клітинами, активують імунні реакції, тому покращення біосумісності ЕКК залишається першочерговим завданням в кардіохірургії.

При розробці методики для зниження негативного впливу синтетичних полімерів екстракорпорального контуру ми в своїй роботі спиралися на наші попередні дослідження. Фахівцями Національного Інституту хірургії та трансплантології (ІХТ) НАМН України імені О.О.Шалімова, Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Інституту хімії поверхні (ІХП) імені О.О. Чуйка НАН України та ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС була впроваджена медична технологія застосування адаптуючої композиції для досягнення індивідуальної адаптації поверхні імплантатів до організму реципієнта, що нівелює сигнал «свій/чужий» та запобігає відторгненню імплантату [2].

Відомо, що поверхня імплантату не є однорідною з точки зору енергії адсорбції. На поверхні протезу існують специфічні «місця зв'язування» (епітопи), що розпізнаються захисними елементами імунної системи –

імуноглобулінами класу G (IgG) реципієнта, як чужорідні. Адгезія IgG супроводжується викидом цитокінів з наступним рекрутингом макрофагів, активацією імунної системи реципієнта та утворенням вільних радикалів [7].

На основі вище викладеного було розроблено медичну технологію застосування адаптуючої композиції (AdC) для досягнення індивідуальної наноадаптації поверхні імплантатів до організму реципієнта, яка знімає сигнал «свій/чужий» та запобігає відторгненню імплантату.

Згідно з дослідженням, проведеним фахівцями Інституту хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України було встановлено, що нанесення розчину альбуміну низької концентрації аутосироватки крові реципієнта на поверхню імплантату дозволяє утворити шар білку товщиною в одну молекулу. Це підтверджено дослідами з кінетики адсорбції альбуміну на поверхні металу методом еліпсометрії, за допомогою якого визначено товщину шару адсорбованого білка, що становить ~ 5,5 ± 0,6 нм на 5-ій хвилині контакту.

Наведена товщина адсорбованого білка відповідає значенню мономолекулярного шару. Поява шару альбуміну на поверхні імплантатів призводить до екранування центрів зв'язування з IgG та попереджає активацію імунної відповіді. Подібний захисний наношар, призводить до того, що імунна система не «реагує» на імплантат як на чужорідний об’єкт і активація імунної системи блокується на початковій стадії [2], а розведення в 10 разів сироватки призводить до розгортання глобул альбуміну в лінійні молекули [7].

Склад запропонованої AdC представлений в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Склад адаптуючої композиції

Компоненти AdC	**Абсолютний об’єм компонентів 20 мл AdC, мл (± мл)**	**Співвідношення компонентів, % (± %)**

Розчин 0,9 % NaCl	18,0 ± 0,01	90,0 ± 0,1 %
Фільтрована сироватка крові реципієнта	2,0 ± 0,001	10,0 ± 0,2 %
Білкові фракції сироватки крові реципієнта:	Абсолютна кількість білків у 20 мл AdC, г/ 20 мл (± г/ 20 мл)	Співвідношення білкових компонентів, % (± %)
- альбуміни	0,94 ± 0,26	61,02 ± 16,88 %
- α1-глобуліни	0,04 ± 0,002	2,60 ± 0,12 %
- α2-глобуліни	0,14 ± 0,02	9,91 ± 1,29 %
- β-глобуліни	0,18 ± 0,015	11,69 ± 0,97 %
- γ-глобуліни	0,24 ± 0,06	15,59 ± 3,89 %

Концентрацію білкових фракцій AdC визначено за допомогою методу гель-електрофорезу білкових фракцій AdC. На рис.1 наведено білкові фракції AdC, в тому числі альбуміну з молекулярною масою 65-70 кДт. На електрофореграмі представлено початковий альбумін та розведений в 10 разів фізіологічним розчином NaCl сироватки.

З електрофореграми видно, що у сироватці крові реципієнта, яка входить до складу AdC, містяться γ-глобуліни (поміж яких є IgG), але у молярному відношенні концентрація альбуміну на ступінь вища за концентрацію імуноглобулінів в ній. Ефект екранування епітопів поверхні імплантату альбумінами AdC також зумовлений тим, що кінетика багатоцентрової незворотної адсорбції альбуміну набагато вища за таку, що спостерігається у глобулінів [7,145].

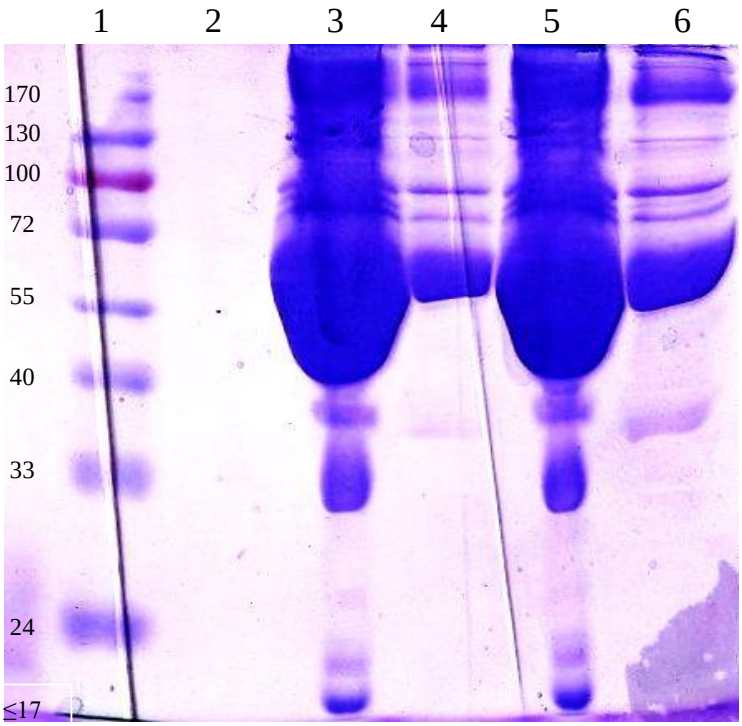


Рис. 1. Електрофореграма.

Примітки: 1 – маркер молекулярної маси; 2 – вода; 3 – початкова сироватка крові (зразок 1); 4 – AdC; 5 – початкова сироватка крові (зразок 2); 6 - AdC профільтрована через мембранний фільтр із порами 0,22 мкм.

В дисертаційній роботі, для визначення процесу адсорбції AdC на полімер, за допомогою електрофорезу було вивчено динаміку розділення білків, які входять до складу AdC до та після обробки ЕКК. Отримані результати відображені на рис 2.

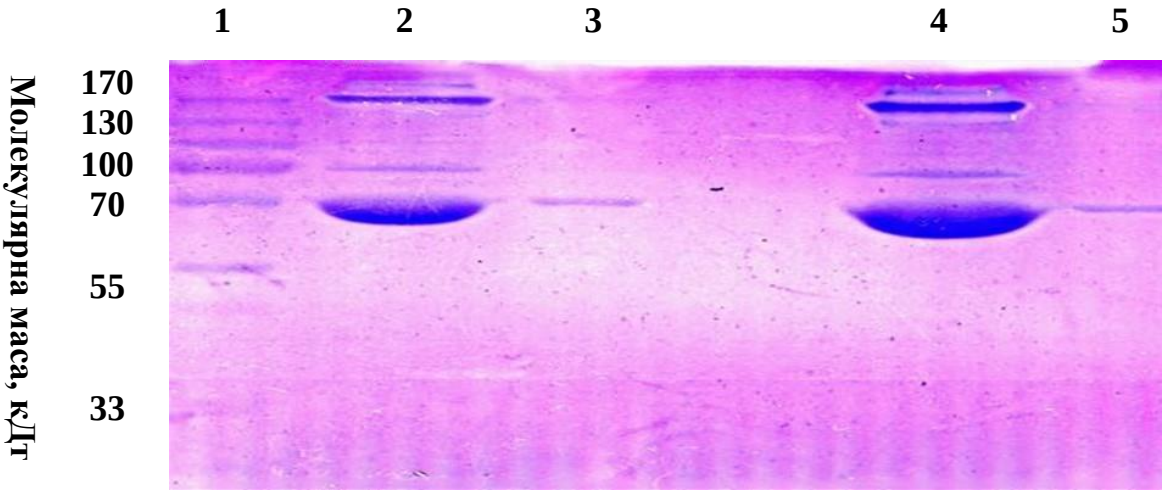


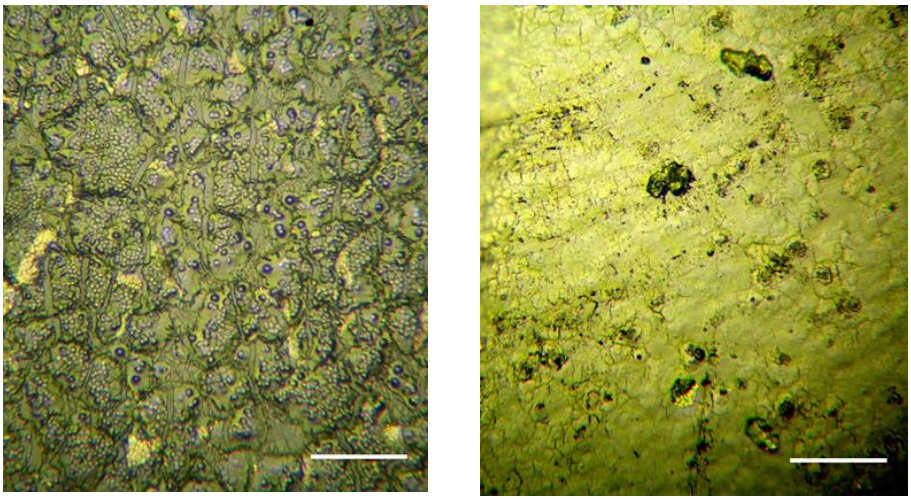
Рис.2 Розділення білків AdC до та після обробки екстракорпорального контуру.

Примітки: 1 - маркер молекулярної ваги; 2 та 4 – AdC, у робочому розведені (1:100); 3 та 5 – AdC після 5 хвилин циркуляції в оксигенаторі в холостому режимі.

Розділення білків при електрофорезі (рис.2) показало, що на електрофореграмі чітко спостерігаються зміни в концентрації альбуміну в початковому розчині AdC та після рециркуляції в холостому режимі упродовж 5 хвилин. Так, на доріжці № 1 нанесені маркери молекулярної ваги; доріжки № 2 та 4 – відповідають AdC, яку вносили до оксигенатора у робочому розведені (1:100); доріжки № 3 та 5 відповідають складу AdC після 5 хвилин циркуляції в холостому режимі. Зменшення вмісту альбуміну свідчить про те, що він витрачається на утворення наношару білку на внутрішній поверхні ЕЕК. Залишковий вміст альбуміну згідно електрофореграми вказує на те, що в AdC є достатня кількість альбуміну для утворення наношару. Таким чином, на контактній поверхні ЕКК ми створюємо додатковий захисний шар з аутоальбуміну пацієнта.

З метою підтвердження модифікуючого внеску AdC у зміну адгезивних властивостей внутрішньої поверхні магістралей оксигенатора досліджено однакові за довжиною відрізки артеріальних магістралей після ШК. Було вивчено 28 зразків магістралей з обробкою та без обробки AdC. Ми доцільно вивчали магістралі з артеріального кінця контуру тому, що на цій ділянці кров рухається під високим тиском і є всі умови для змивання шару альбуміну. Після закінчення роботи АШК відрізки магістралей занурювались у 10 % розчин формаліну з наступною дегідратацією в батареї спиртів. У подальшому, за допомогою оптичного мікроскопу вивчали внутрішню поверхню магістралей щодо кількості та типів клітин крові, що були адгезовані на поверхні. Цифрова обробка зображення проводилась на мікроскопі OLYMPUS BX-41 з оптикою OLYMPUS UIS 2 та можливістю

збільшення у 200 разів за допомогою програмного забезпечення “Olympus DP-Soft”. Відрізки відповідних магістралей розміром 5×5 см сканували по всій площі, проводячи підрахунок клітин у полі зору (рис.3). На жаль, магістралі не прозорі та як наслідок цього, використування звичайного забарвлення для цитологічного дослідження не дадуть результатів, тому була застосована спеціальна програма для візуалізації результатів.



А. Відрізок магістралі не оброблений AdC

Б. Відрізок магістралі оброблений AdC

Рис. 3 Внутрішня поверхня магістралей ЕКК після ШК.

Дослідження відрізків магістралей показало, що у випадку необробленого ЕКК була виявлена значна кількість клітин крові – тромбоцитів, еритроцитів та лімфоцитів. При порівнянні з обробленою поверхнею чітко видно перевагу застосування AdC. Характерна картина зображень відрізків магістралей доведена на рис.3. На обробленій поверхні майже не фіксуються клітини. Зображення на рис. 3Б можливо було б характеризувати як наявність скупчення клітин, але при математичній обробці зображення у 3D вимірі це «скупчення» виявилось дефектом поверхні.

Матеріали розділу відображені в публікаціях:

1. Вплив обробки оксигенатора адаптаційною композицією під час аортокоронарного шунтування на зміну клітин крові / Тополов П. ., Дьордяй І. С., Собанська Л. О. та ін. *Серце і судини*. 2018. №1 (61). С. 80-83.

2. Удосконалення методу штучного кровообігу при кардіохірургічних втручаннях / Черній В. І., та ін. *Медицина невідкладних станів*. 2019. №2(97). С. 135-145.

3. Influence of oxygenator extracorporal circuit treatment with adaptation composition (Adc) on morphological changes of erythrocytes / Cherniy V. I., Sobanska L. O., Lazarenko O. M., Lazarenko G. O., Alekseeva T. A. *Клінічна та профілактична медицина*. 2020. Т.3, №13. С. 93-100.

РОЗДІЛ 4
СТАН ЕРИТРОЦИТІВ І ЕНЕРГЕТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КЛІТИН ПІД ЧАС ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ.

Першою мішенню для несприятливого впливу ШК є клітини крові, в тому числі еритроцити, а від їх стану під час і після ШК багато в чому залежить якість післяопераційного періоду.

Вирішення цієї проблеми вимагає комплексного підходу, тому наша робота була спрямована на створення способу поліпшення біосумісності контура оксигенатора, який з одного боку дозволяє вплинути на контакт крові з чужорідною поверхнею, а з іншого боку покращити властивості самих еритроцитів за рахунок поліпшення їх деформації і енергетичного потенціалу.

4.1 Динаміка еритроцитарних індексів під час штучного кровообігу.

Аналіз еритроцитарних індексів дозволяють кількісно і якісно охарактеризувати важливі показники стану еритроцитів.

Результати проведених досліджень показали, що в групі 1, групі 2 і групі 3 з початком ШК відбувалося статистично значуще зниження показників Hb, Ht і RBC. До кінця операції ці показники у всіх трьох групах підросли, але не досягли початкового значення (таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

Динаміка гемоглобіну, гематокриту і кількості еритроцитів по групах залежно від етапів штучного кровообігу.

Показник/ Етапи	Hb, g/l	RBC	Ht, %
Група 1			
До ШК (*)	129,7±17,23 #&$	4,50±0,63#&$	38,95±5,41#&$
10 хв. ШК (#)	87,17±15,11*$	3,18±0,60*$	26,01±4,54*$
60 хв. ШК (&)	88,31±12,91*$	3,06±0,55*$	25,17±4,29*$

Після ШК ($)	101,1±15,89*#&	3,52±0,60*&	29,76±4,14*#&
p	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Група 2			
До ШК (*)	132,1±15,95#&$	4,57±0,55#&$	39,52±4,96#&$
10 хв. ШК (#)	86,59±12,77*$	3,13±0,51*$	25,48±4,08*$
60 хв. ШК (&)	89,88±12,89*$	3,07±0,53*$	25,21±4,17*$
Після ШК ($)	105,8±16,95*#&	3,49±0,56*&	30,34±4,94*#&
p	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Група 3			
До ШК (*)	134,4±16,50#&$	4,71±0,58#&$	40,11±5,06#&$
10 хв. ШК (#)	85,57±12,64*$	3,14±0,48*$	25,45±3,73*$&
60 хв. ШК (&)	89,39±13,77*$	3,19±0,57*$	28,83±5,19*$#
Після ШК ($)	103,1±14,97*#&	3,61±0,62*#&	32,92±6,06*#&
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примітки: *- статистична різниця у порівнянні з етапом до ШК (p<0,05); #- статистична різниця в порівнянні з 10 хв. ШК (p<0,05); &- статистична різниця в порівнянні з 60 хв. ШК (p<0,05); $- статистична різниця в порівнянні з етапом відключення ШК (p<0,05).

Динаміка показників еритроцитарних індексів на різних етапах представлена в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Динаміка еритроцитарних індексів по групах залежно від етапів штучного кровообігу.

Показники /Етапи	MCV, fl	MCH, pg	MCHC, g/l	RDW%	RDWa, fl
Група 1					
До ШК	86,74 ± 3,94 #	28,56 ± 1,39 #	333,4 ± 9,55 &	13,44 ± 1,24	76,21 ± 5,62

10 хв. ШК	82,33 ± 5,26*$	27,57 ± 1,96*&$	335,5 ± 11,4&	13,32 ± 1,31	75,4 ± 5,11
60 хв. ШК	83,14 ± 4,47*	28,72 ± 2,13#	351,5 ± 16,86*#$	13,78 ± 1,27	75,88 ± 6,07
Після ШК	85,76 ± 4,41#&	28,71 ± 1,82#	339,9 ± 13,45&	13,39 ± 1, 32	77,10 ± 5,43
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,132	0,298
Група 2					
До ШК	86,44 ± 4,85#&	28,86 ± 1,62	334,8 ± 9,02&	13,54 ± 1,23	77,37 ± 5,75
10 хв. ШК	81,86 ± 6,17*$	27,97± 3,09$	341,4 ± 27,19&	13,47 ± 1,41	76,11 ± 5,59
60 хв. ШК	83,21 ± 4,91*$	28,21 ± 2,06$	357,2 ± 13,55#$	13,33 ± 1,36	77,26 ± 8,19
Після ШК	86,12 ± 4,08#&	29,49 ± 1,91#&	341,8 ± 11,35&	13,22 ± 1,13	76,13 ± 6,86
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,409	0,491
Група 3					
До ШК	85,18 ± 4,14#&$	28,37 ± 1,65#	335,6 ± 12,68&$	13,43 ± 1,45#&$	75,93 ± 7,16&
10 хв. ШК	81,23 ± 7,71*&$	27,30 ± 1,96*$	336,3 ± 19,45&$	13,25 ± 1,25*&$	76,17 ± 7,77&$
60 хв. ШК	90,03 ± 5,76*#	28,09 ± 2,28	314,6 ± 22,57*#	12,39 ± 1,33*#$	81,94 ± 12,03*#$
Після ШК	91,49 ± 6,49*#	28,51± 2,22#	323,1 ± 23,93*#	14,75 ± 1,68*#&	87,22 ± 14,29*#&
p	< 0,001	0,02	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примітки: *- статистична різниця в порівнянні з етапом до ШК (p<0,05); #- статистична різниця в порівнянні з 10 хв. ШК (p<0,05); &-

статистична різниця в порівнянні з 60 хв. ШК (p<0,05); $- статистична різниця в порівнянні з етапом відключення ШК (p<0,05).

З початком штучного кровообігу на 10 хв. ШК відзначається зниженням показників MCV і MCH у всіх трьох групах (p<0,001). Після ШК в групі1 і групі 2 значення MCV досягли початкового рівня (p=0,62 і p=0,99 відповідно). В групі 3 середній рівень MCV після ШК був вище ніж рівень MCV до перфузії на 7,4% (p <0,001). MCH до і після ШК статистично не відрізнялося в кожній групі: p=0,97 (група1), p=0,41 (група 2) і p=0,98 (група 3).

В групі1 (p=0,06) і групі 2 (p=0,1) до і після ШК не було статистичної різниці для показника MCHC. При аналізі групи 3 виявлено, що після ШК була тенденція до зниження MCHC (p=0,03).

В групі 1 і групі 2 показники RDWa і RDW% статистично не відрізнялися на всіх етапах перфузії (таблиця 3.3). В групі 3 початкові значення RDW% статистично змінювались на кожному із етапів, але динаміка була різною. Починаючи з 10 хв. ШК була тенденція зниження середнього показника RDW% (p<0,05) і на 60 хв. RDW% був нижче на 7,7% (p <0,001), а після перфузіїї достовірно збільшився на 9,8% в порівнянні з початком ШК (p<0,001). В групі 3 RDWa на 10 хв. ШК не відрізнявся від RDWa до ШК (p=0,95), далі RDWa поступово збільшувався і був статистично вище на 60 хв. на 7,9% (p<0,001) і після ШК на 14,87% (p<0,001).

При порівнянні трьох груп між собою було встановлено, що до ШК не було значущої статистичної різниці між Hb, Ht, RBC (таблиця 4.3).

Таблиця 4.3

Порівняльний аналіз гемоглобіну, гематокриту і кількості еритроцитів в групах залежно від етапів операції.

Показник/ Етапи	Hb, g/l	RBC	Ht, %

До ШК			
Група 1	129,7±17,23	4,50±0,63	38,95±5,41
Група 2	132,1±15,95	4,57±0,55	39,52±4,96
Група 3	134,4±16,50	4,71±0,58	40,11±5,06
p	0,227	0,075	0,390
10 хв. ШК			
Група 1	87,17±15,11	3,18±0,60	26,01±4,54
Група 2	86,59±12,77	3,13±0,51	25,48±4,08
Група 3	85,57±12,64	3,14±0,48	25,45±3,73
p	0,764	0,887	0,645
60 хв. ШК			
Група 1	88,31±12,91	3,06±0,55	25,17±4,29&
Група 2	89,88±12,89	3,07±0,53	25,21±4,17&
Група 3	89,39±13,77	3,19±0,57	28,83±5,19*#
p	0,756	0,219	< 0,001
Після ШК			
Група 1	101,1±15,89	3,52±0,60	29,76±4,14&
Група 2	105,8±16,95	3,49±0,56	30,34±4,94&
Група 3	103,1±14,97	3,61±0,62	32,92±6,06*#
p	0,189	0,452	< 0,001

Примітки: *- статистична різниця з групою 1 (p<0,05); #- статистична різниця з групою 2 (p<0,05); &- статистична різниця з групою 3 (p<0,05).

Починаючи з 60 хв. ШК Ht в групі 3 був вище ніж в групі 1 і групі 2 (< 0,001), при цьому достовірної різниці між показниками Hb і RBC не було (таблиця 4.4). Така ж ситуація була і після ШК.

Таблиця 4.4

Порівняльний аналіз еритроцитарних індексів в групах залежно від етапів штучного кровообігу

Показники/ Етапи	MCV, fl	MCH, pg	MCHC, g/l	RDW%	RDWa, fl
До ШК					
Група 1	86,74 ±3,94	28,56 ±1,39	333,4 ±9,55	13,44 ±1,24	76,21 ±5,62
Група 2	86,44 ±4,85	28,86 ±1,62	334,8 ±9,02	13,54 ±1,23	77,37 ±5,75
Група 3	85,18 ±4,14	28,37 ±1,65	335,6 ±12,68	13,43 ±1,45	75,93 ±7,16
p	0,068	0,154	0,413	0,878	0,073
10 хв. ШК					
Група 1	82,33 ±5,26	27,57±1,96	335,5 ±11,4	13,32 ±1,31	75,4 ±5,11
Група 2	81,86 ±6,17	27,97±3,09	341,4± 27,19	13,47 ±1,41	76,11 ±5,59
Група 3	81,23 ±7,71	27,30 ±1,96	336,3 ±19,45	13,25 ±1,25	76,17 ±7,77
p	0,504	0,243	0,160	0,632	0,705
60 хв. ШК					
Група 1	83,14±4,47 &	28,72 ±2,13	351,5±16,86 &	13,78±1,27 &	75,88±6,07 &
Група 2	83,21±4,91 &	28,2 ±2,06	357,2±13,55 &	13,33±1,36 &	77,26±8,19 &
Група 3	90,0 ±5,76*#	28,09±2,28	314,6±22,57*#	12,39±1,33*#	81,94±12,03*#
p	<0,001	0,168	<0,001	<0,001	<0,001
Після ШК					
Група 1	85,76±4,41 &	28,71±1,82	339,9±13,45*#	13,39±1,32 &	77,10±5,43 &
Група 2	86,12±4,08 &	29,49±1,91	341,8±11,35 &	13,22±1,13 &	76,13±6,86 &
Група 3	91,49 ±6,49*#	28,51±2,22#	323,1±23,93*#	14,75±1,68*#	87,22±14,29*#

p	<0,01	0,008	<0,001	<0,001	<0,001

Примітки: *- статистична різниця з групою 1 (p<0,05); #- статистична різниця з групою 2 (p<0,05); &- статистична різниця з групою 3 (p<0,05).

Вивчення динаміки еритроцитарних індексів на всіх 4 етапах дослідження показало, що з початку ШК в трьох групах зменшувались показники Hb, Ht і RBC за рахунок гемодилюції, але середнє значення Hb не було нижче 80 г/л. Це той рівень Hb, який ми прагнули досягти з початком ШК з метою отримати помірну гемодилюцію з одного боку, а з іншого, щоб зниження гемоглобіну не було нижче критичного рівня, який би вимагав гемотрансфузію.

Після штучного кровообігу показники Hb, Ht і RBC підросли, хоч і не досягли початкових значень (p<0,001), але і не вимагали переливання крові. При порівнянні трьох груп між собою звернуло на себе увагу, що починаючи з 60 хв. і після ШК в групі 3 показник Ht був статистично вищим, ніж в групі 1 і в групі 2 при достовірно не значущої різниці між показниками Hb і Er на цих етапах перфузії в трьох групах (таб.3.4). Це можливо пояснити більшим збільшенням MCV в групі 3 на 60 хв. ШК і після ШК.

Вивчення динаміки MCV показало, що на 10 хв. ШК MCV зменшився в трьох групах в порівнянні з початковими значеннями, але не виходив за межі норми. При цьому, в групах на 10 хв. ШК не було динаміки в показниках RDWa і RDW%. З початком ШК невелике зменшення MCV в фізіологічних межах без анізоцитозу ми пояснюємо використанням гіперосмолярного ПОЗ. В групі 1 і групі 2 після перфузії значення MCV досягли початкового рівня без анізоцитозу. Це свідчить про те, що при обробці магістралей і застосування ФДФ не викликає значних змін об'єму клітин і зрушення в бік анізоцитозу. В групі 3 на 60 хв. ШК достовірно зменшився показник RDW% і підвищився RDWa. Це можна пояснити тим, що на цьому етапі в контрольній групі більше піддалися руйнуванню

еритроцити схильні до анізоцитозу і еритроцити стали більш однорідними, що підтверджується одночасним зростанням гемолізу в групі 3, при цьому збільшився діапазон між найменшими і найбільшими еритроцитами. Після ШК в групі 3 підвищився як RDW%, так і RDWa, тобто когорта еритроцитів стала більш гетерогенною.

Таким чином застосування AdC і препарату з діючою речовиною ФДФ дозволило підтримувати еритроцитарні індекси під час штучного кровообігу без істотних змін.

4.2 Показники гемолізу і резистентності еритроцитів.

В роботі досліджували ступінь виразності внееритроцитарного гемоглобіну, як маркеру пошкодження еритроцитів протягом перфузії.

Вивчення гемолізу показало, що його рівень до ШК і на 10 хв. перфузії достовірно не змінювався між групами (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5

Вміст вільного гемоглобіну в плазмі крові в залежності від етапів операції

Показник/ Етап	Середнє значення гемолізу ± SD			p
	Група 1	Група 2	Група 3	
До ШК	0,14±0,07	0,16±0,09	0,15±0,09	0,175
10 хв. ШК	0,17±0,08	0,18±0,15	0,18±0,07	0,678
60 хв. ШК	0,29±0,12&	0,31±0,09&	0,42±0,17*#	<0,001
Після ШК	0,45±0,15&	0,43±0,15&	0,59±0,22*#	<0,001

Примітки: *- статистична різниця з гупою 1 (p<0,05); #- статистична різниця з групою 2 (p<0,05); &- статистична різниця з групою 3 (p<0,05).

Достовірне збільшення гемолізу у всіх трьох групах відзначається починаючи з 60 хв. перфузії (p<0,001), але в групі 3 рівень гемоглобінемії був статистично значущим при порівнянні з групою 1 і групою 2 (p<0,001). Між групою 1 і групою 2 різниці не було (p=0,91).

Після ШК рівень гемоглобінемії зростав по відношенню до його доопераційного етапу у пацієнтів трьох груп дослідження (p<0,001), але в різному ступені.

Концентрація вільного гемоглобіну після операції у пацієнтів контрольної групи перевищувала даний показник в 3,9 разів в порівнянні з даними до ШК і перевищувало норму в 1,7 раз. В групі 1 після ШК рівень гемолізу підріс (p <0,001), але був в 1,31 рази нижче ніж в групі 3. Аналогічна ситуація була і в групі 2: рівень гемолізу був вище в порівнянні з доперфузійними даними (p <0,001) і нижче в 1,37 рази ніж в групі 3. При порівнянні трьох груп між собою після ШК рівень гемолізу був вище в групі 3 (p <0,001) (табл. 3.6). Між групою 1 і групою 2 статистично значущої різниці не було (p=0,89).

Гемоліз показує кількість вже руйнованих еритроцитів, тому, важливо оцінити сприйнятливість крові до сублетальної травми або, можливо, ступінь сублетального пошкодження, що було нанесене. Така оцінка може слугувати раннім діагностичним маркером [260]. На наш погляд вивчення резистентності еритроцитів доступними і практичними методами може бути маркером сублетального пошкодження еритроцитів. До таких методів відносяться: осмотична і механічна резистентність еритроцитів, кислотний і сечовинний гемоліз.

При визначенні осмотичної резистентності еритроцитів на доопераційному етапі її значення були статистично нижчими, ніж норма у всіх трьох групах (p<0,001). При порівнянні груп між собою до ШК достовірних відмінностей не було (таблиця 4.6). Після ШК в групі 3 осмотичний лізис еритроцитів починався раніше, ніж в групі 1 (p<0,001) і групі 2 (p<0,001). На цьому етапі між групою 1 і групою 2 статистично значущої різниці не було (p=0,97).

Таблиця 4.6

Показники резистентності еритроцитів до і після штучного кровообігу

Показники	Середнє значення ± SD			p
	Група 1	Група 2	Група 3	
Механічна резистентність еритроцитів, %				
До ШК	55,62 ± 15,21	53,16 ± 16,96	58,62 ± 19,8	p=0,163
Після ШК	70,4 ± 13,92&	68,88 ± 15,56&	79,83± 15,68*#	p<0,001
Час кислотного гемолізу 50% еритроцитів, сек.				
До ШК	235,6 ± 39,18	232,6 ± 41,96	228,1 ± 36,49	p=0,504
Після ШК	172,9 ± 33,5#&	151,3± 31,33*&	132,9 ± 33,04*#	p<0,001
Осмотична резистентність еритроцитів, сек.				
До ШК	491, 6± 245,3	501,1 ± 240,6	456,9 ± 239,7	p=0,499
Після ШК	368,9 ± 200,3&	362,4 ± 179,9&	247,3 ± 129,4*#	p<0,001

Примітки: *- статистична різниця з групою 1 (p<0,05); #- статистична різниця з групою 2 (p<0,05); &- статистична різниця з групою 3 (p<0,05).

Час кислотного гемолізу 50% еритроцитів до екстракорпорального кровообігу був порівнянним між групами (таблиця 4.6) і відповідав нормальним показникам. Після штучного кровообігу час кислотного гемолізу скорочувався у пацієнтів трьох груп дослідження (p<0,001). При порівнянні груп між собою найбільша резистентність до впливу кислоти була в групі1 (p<0,001), а найменша в групі 3 (p<0,001).

Визначення механічної резистентності еритроцитів після ШК також зазнало змін в порівнянні з доопераційним етапом. Еритроцити в групі 3 були менш стійкі до механічної дії in vitro, ніж в групі 1 і групі 2 (таблиця 4.6). Показники механічної резистентності в групі 1 і групі 2 після перфузії

значимо не відрізнялися (p=0,83). До початка ШК різниці між групами не було (p=0,163).

Показники сечовинного гемолізу до ШК у всіх серіях розведення між групами статистично не відрізнялися: для 1 пробірки (40:60) p=0,170; для 2 пробірки (45:55) p=0,86; для 3 пробірки (50:50) p=0,16; для 4 пробірки (55:45) p=0,09; для 5 пробірки (60:40) p=0,350 і для 6 p=0,690 (рис.4).

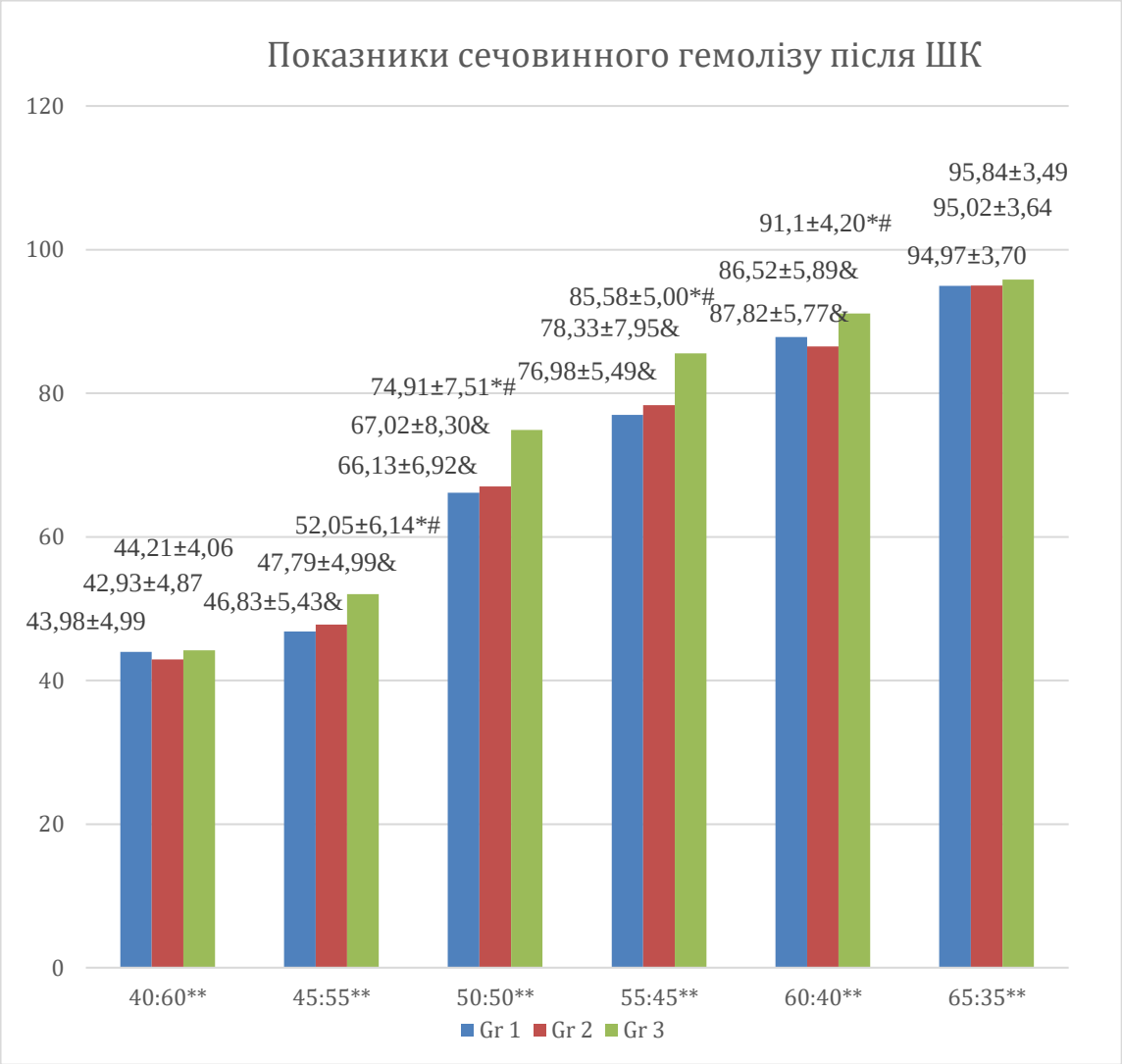


Рис.4 Характеристика сечовинного гемолізу після ШК.

Примітки: *- статистична різниця при порівнянні з групою 1 (Gr1) (p<0,05); #- статистична різниця при порівнянні з групою 2 (Gr2) (p<0,05); &- статистична різниця при порівнянні з групою 3 (Gr3) (p<0,05); ** - співвідношення розведення ізотонічного розчину сечовини і 0,9% NaCl.

Після ШК в розведеннях 40:60, 50:50, 55:45, 60:40 відсоток еритроцитів, що піддалися лізису був статистично більший в групі 3 ($p<0,001$) ніж в групі 1 і групі 2. В цих самих серіях розведення достовірних відмінностей між групою 1 і групою 2 не було: для розведення 45:55 $p=0,57$; для 50:50 $p=0,78$; для 55:45 $p=0,42$; для 60:40 $p=0,33$.

При аналізі резистентності червоних клітин крові звертало на себе увагу її зниження у хворих у трьох групах дослідження ще до проведення ШК, що може бути пов'язано з патогенезом основного захворювання у кардіохірургічних пацієнтів. Так, при атеросклерозі спостерігається складний комплекс структурно-функціональних змін в плазмолемі еритроцитів, що включає процеси, пов'язані з підвищенням вмісту холестерину в мембрані червоних клітин крові, збільшенням її мікров'язкості, порушенням фосфоліпідного шару, значним посиленням пероксидації ліпідів, зміною антиоксидантного потенціалу, а також порушенням функціонування Na^+/ K^+- і Ca^{2+}-АТФази [96].

Підвищення вмісту холестеролу в плазмі крові при ІХС і його фіксація в мембрані еритроцитів сприяють їх ущільненню, порушенню структурно-функціонального статусу еритроцитів [85] і як наслідок, служить фоном, що налаштовує до руйнування еритроцитів під час ШК.

Вивчення резистентності еритроцитів показало, що обробка контуру оксигенатора аутоальбуміном і застосування ФДФ дозволяє зменшити сублетальне пошкодження еритроцитів.

4.3 Морфологічні зміни еритроцитів.

Морфологія еритроцитів дозволяє відстежити динаміку трансформації червоних клітин крові з однієї форми в іншу і тим самим прогнозувати ступінь задіяних еритроцитів в патологічну реакцію на штучний кровообіг.

Визначення числа ехіноцитів і сфероцитів в крові у кардіохірургічних хворих виявило достовірне збільшення їх вмісту в післяопераційному періоді у всіх трьох групах (p<0,001) (таблиця 4.7).

Таблиця 4.7

Вміст ехіноцитів і сфероцитів в периферичній крові у хворих до і після операції в умовах штучного кровообігу

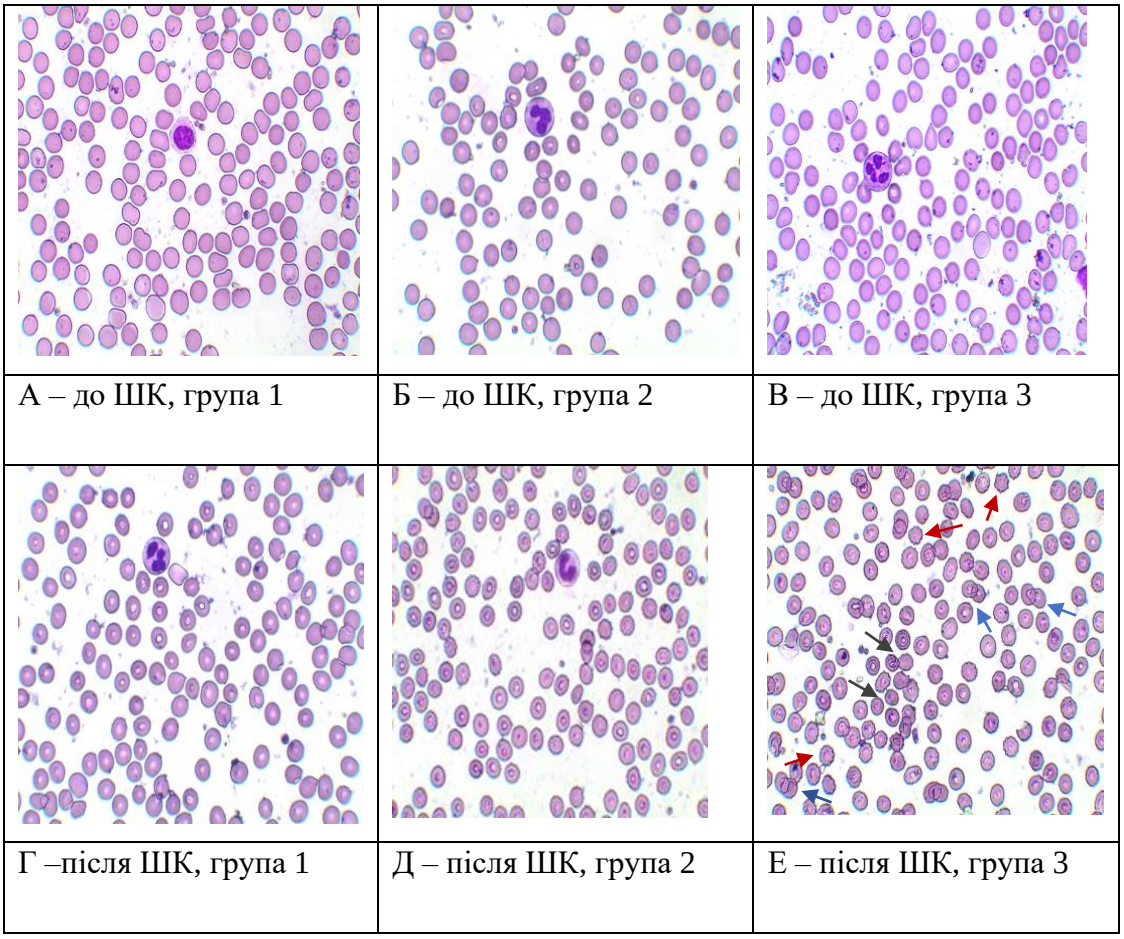
Показник/Етапи	Медіана (міжквартільний діапазон)			p
	Група 1	Група 2	Група 3	
Ехіноцити				
До ШК	5,4 (4,8-6)	5,2 (4,4-6)	5,2 (4,6-6,2)	0,424
Після ШК	7,2 (4,5-9,6) &	7,4 (4,6-9,6) &	9,4(8,6-10,8) *#	p<0,001
Сфероцити				
До ШК	0,8 (0,6-1,0)	0,6 (0,6-1,1)	0,8 (0,6-1,0)	0,963
Після ШК	1,8 (1,4-2,8) &	1,6 (1,0-3,2) &	2,6 (1,8-3,4) *#	0,005

Примітки: *- статистична різниця з групою 1 (p<0,05); # - статистична різниця з групою 2 (p<0,05); &- статистична різниця з групою 3 (p<0,05).

Після ШК в групі 1 середня кількість ехіноцитів збільшилась в 1,4 рази (p<0,001), сфероцитів в 2,2 рази (p<0,001), в групі 2 кількість ехіноцитів збільшилась в 1,3 рази (p<0,001), сфероцитів в 2,6 рази (p<0,001), а в групі 3 кількість ехіноцитів збільшилась в 1,8 рази (p<0,001), сфероцитів в 3,25 рази (p<0,001)

При порівнянні груп після операції у хворих в групі 3 визначався більш високий вміст ехіноцитів і сфероцитів в крові, ніж у пацієнтів в групі 1 (p<0,001) і групі 2 (p<0,001) (таб. 4.7). При порівнянні групи 1 і групи 2 статистичної різниці не було як для ехіноцитів (p>0,05), так і для сфероцитів (p>0,05).

На рис.5 представлена характерна картина мазків крові до і після байпаса. В групі 3 після ШК візуалізується більша кількість ехіноцитів (еритроцити, поверхня яких рівномірно покрита трикутними виростами однакового розміру), сфероцитів (еритроцити, що мають кулясту форму без центрального просвітлення) і аглютинація клітин (рис. 5Е).



А – до ШК, група 1	Б – до ШК, група 2	В – до ШК, група 3
Г –після ШК, група 1	Д – після ШК, група 2	Е – після ШК, група 3

Рис.5 Зміни морфології еритроцитів у групі 1, групі 2 та групі 3 до і після ШК.

Для прикладу на рис.5Е ехіноцити позначені червоною стрілкою, аглютинація клітин блакитною стрілкою, а сфероцити сірою стрілкою.

Дослідження морфології еритроцитів свідчать про те, що ШК призводить до збільшення вмісту в крові змінених форм еритроцитів (таб. 4.7, рис.5). Після перфузії у контрольній групі була найбільша кількість ехіноцитів (маркерів зворотної трансформації еритроцитів) і сфероцитів (маркерів незворотної трансформації еритроцитів). Збільшення ехіноцитів

приводить до значнішої в'язкості крові та зниження деформування еритроцитів [258]. Обробка магістралей AdC і введення ФДФ сприяє умовам для кращої реології крові за рахунок меншої кількості патологічних форм червоних клітин крові. Альбумін запобігає утворенню "зубців" на еритроцитах [207].

4.5 Оцінка рівня фосфору.

Багато лабораторій вказують в результатах аналізів елементарний фосфор, але майже весь фосфор знаходиться в організмі у вигляді фосфатів ($PO4^{3-}$), тому терміни "фосфат" і "фосфор" використовуються рівнозначно. Фосфор є важливою складовою частиною тканин організму і задіяний в безлічі механізмів, включаючи утворення макроергічних сполук (наприклад АТФ) і еритроцитарного 2,3-ДФГ.

При дослідженні у пацієнтів динаміки вмісту фосфору ми орієнтувалися на фізіологічні значення 0,9 - 1,9 ммоль/л. Перед операцією з 225 пацієнтів гіпофосфатемія була виявлена у 16,8% хворих (n=38), а у 32% простежувалася чітка тенденція до гіпофосфатемії (у 60 осіб вміст фосфору в крові був на нижній межі норми - нижче 1,0 ммоль/л), що свідчить про початковий енергетичний дефіцит у даної категорії хворих. Результати нашої роботи узгоджується з даними інших дослідників [118].

До операції вміст фосфору в крові був без достовірної різниці між групами (таблиця 4.8)

Таблиця 4.8

Вміст фосфору до і після ШК

Показник	Група 1	Група 2	Група 3	p
До операції	1,11 ± 0,26	1,10 ± 0,24	1,13 ± 0,28	0,795
Після ШК	0,88 ± 0,25 #	1,7 ± 0,32 *&	0,84 ± 0,29 #	<0,001

Примітки: *- статистична різниця з групою 1 ($p<0,05$); # - статистична різниця з групою 2 ($p<0,05$); &- статистична різниця з групою 3 ($p<0,05$)

Після ШК відзначалося істотне зниження рівня фосфору в групі 1 і в групі 3 в порівнянні з доопераційним періодом ($p<0,001$) і не було статистичної різниці між цими групами ($p=0,92$).

В групі 2 після введення препарату з діючою речовиною ФДФ рівень фосфору достовірно збільшився ($p<0,001$) і був вище ніж в групі 1 і групі 3. Після операції вміст фосфору в крові в групі 2 підвищився в 1,5 раз, а в групі1 знизився в 1,26 раз і в групі 3 знизився в 1,35 рази.

Ці дані демонструють, що фосфати, які введенні екзогенно компенсують вже існуючий дефіцит фосфору і не дають розвинутися гіпофосфатемії, коли показники фосфору на нижній межі норми. Корекція гіпофосфатемії дуже важлива для підтримки енергетичного балансу та життєдіяльності організму загалом у пацієнтів у стані стресу та впливу патологічних факторів [343]. Таким чином двоетапне внутрішньовенне введення ФДФ, призводить до корекції гіпофосфатемії і її профілактики після.

Матеріали розділу відображені в публикаціях:

1. Удосконалення методу штучного кровообігу при кардіохірургічних втручаннях / Черній В. І., та ін. *Медицина невідкладних станів*. 2019. №2(97). С. 135-145.

2. Influence of oxygenator extracorporal circuit treatment with adaptation composition (Adc) on morphological changes of erythrocytes / Cherniy V. I., Sobanska L. O., Lazarenko O. M., Lazarenko G. O., Alekseeva T. A. *Клінічна та профілактична медицина*. 2020. Т.3, №13. С. 93-100.

3. Cherniy Volodymyr I., Sobanska Lada O. Method of erythrocyte protection in urgent cardiac surgery. *Emerg Med Serv.* 2021. VIII, 2. P. 68-74.

4. Influence of cardiopulmonary bypass on the erythrocyte membranes and the method of its protection / Cherniy V. I., Sobanska L.O., Topolov P.O., Cherniy T.V. *Medicni perspektivi* (Medical perspectives). 2021. Vol. 26, No. 1.

5. Cherniy V. I., Sobanska L. O., Shestak N. V. Protection of red blood cells during cardiopulmonary bypass. Клінічна та профілактична медицина. 2021. № 1(15). С. 12 – 21. (*Дисертантом зібрано матеріал, здійснено статистичну обробку результатів та їх аналіз, підготовлена стаття і зроблені висновки).

РОЗДІЛ 5
ЗАСТОСУВАННЯ ПОМІРНО ГІПЕРОСМОЛЯРНОГО КОЛОЇДНОГО ПЕРВИННОГО ОБ'ЄМУ ЗАПОВНЕННЯ ОКСИГЕНАТОРА.

5.1 Вплив перфузата на киснево-транспортну функцію крові, кислотно-лужний стан і волемічний баланс після ШК.

Для забезпечення адекватної екстракорпоральної перфузії неможливо обмежитися тільки якимось одним її аспектом. Крім полімерів з яких складається контур оксигенатора, підтримки оптимальної швидкості перфузії, створення умов для хорошого дренування камер серця та забезпечення газо-транспортного потоку велике значення має і склад ПОЗ оксигенатора, зокрема, які розчини використовуються, їх співвідношення і взаємодія один з одним.

За світовим досвідом, як і раніше залишається не зрозумілим, який перфузат в клінічному відношенні є оптимальним. У нашій практиці ми використовуємо колоїдно-кристалоїдний розчин з осмолярністю до 510 мосмоль/л. Базовими розчинами виступають: 4% модифікований желатин, маніт 15%, реосорбілакт і сода-буфер. До переваг такого складу відносяться в порівнянні з кристалоїдним ПОЗ те, що колоїди володіють кращими в'язкісно-текучими властивостями, ніж кристалоїдні розчини, що дозволяє підтримувати більш високий перфузійний тиск в організмі при однаковій об'ємній швидкості перфузії. Колоїдний гіперосмолярний перфузат за рахунок більш сприятливого впливу на потік крові та додаткової мобілізації рідини з інтерстиціального простору через гіпертонічність і гіперонкотичність, забезпечує більшу площу тканинної перфузії на рівні капілярної мережі, ніж кристалоїдний перфузат. З цього випливає, що при використанні кристалоїдного перфузата потрібна більша об'ємна швидкість перфузії для досягнення такого ж перфузійного тиску , а як наслідок і більша травматизація клітин крові. При оцінці кристалоїдних і колоїдних

перфузатів багато авторів не отримували значущих відмінностей по гемодинаміці в постперфузійному періоді. Однак була висунута гіпотеза про те, що у хворих з хорошою скорочувальною здатністю міокарда (ФВ ЛШ вище 50%) можна не отримати різниці по гемодинаміці в післяопераційному періоді , але у більш важкого контингенту пацієнтів (зі зниженою ФВ ЛШ) були продемонстровані переваги колоїдного перфузата. Кращі показники центральної гемодинаміки, при застосуванні гіперосмолярних розчинів є результатом швидкої мобілізації рідини з поза- і внутрішньоклітинних секторів у внутрішньосудинний сектор. Гемодилюція, яка виникає внаслідок динамічного перерозподілу рідини після застосування гіперосмолярних розчинів, представляється корисною з точки зору гемореології, так як поліпшується кровообіг через термінальні ділянки мікросудинного русла і збільшується венозне повернення, особливо якщо вони використовується в суміші з колоїдним компонентом [10].

Для оцінки впливу ПОЗ вивчали газотранспортну функцію крові та кислотно-лужний стан, які відображають поточні метаболічні потреби організму. Результати SaO_2%, SvO_2%, PaO_2 і PvO_2 отримували на газоаналізаторі. Доставка O_2 пропорційна СВ і вмісту O_2 в артеріальній крові (CaO_2):

DO_2 = СВ х CaO_2, де DO_2 - доставка кисню (мл/хв); СВ - серцевий викид (л/хв); CaO_2 - вміст O_2 в артеріальній крові (мл/л).

Вміст кисню в крові (content, CO_2) представляє його загальну кількість та виражається в мл O_2 в 1 л крові (мл/л). O_2 може бути розрахований для артеріальній (CaO_2) і венозній крові (CvO_2).

$CaO_2 = [(1{,}34 \times Hb \times SO_2) + (PO_2 \times 0{,}031)] / 100$,

де CaO_2 - зміст О2 в артеріальній крові (мл/л); 1,34 - константа Гюффнера; Hb - концентрація гемоглобіну в крові (г/л); SO_2 – насичення гемоглобіну крові киснем (%); PO_2 - парціальний тиск кисню в крові (мм. рт. ст.); 0,031 - коефіцієнт перерахунку. Для розрахунку вмісту O_2 в

артеріальною (CaO_2) або венозної (CvO_2) крові підставляються відповідні значення PO_2 і SO_2.

IDO2 = DO2/BSA, де BSA площа поверхні тіла (м²).

Споживання O_2 (VO_2) - це реальна кількість O2, що використовується клітинами. Вираховували за формулою:

VO_2 = СВ х (CaO2 - CvO_2), де СВ - серцевий викид (л/хв), CaO2 і CvO2 вміст O2 відповідно в артеріальній і венозній крові (мл/л).

IVO2 = VO2/BSA, де BSA площа поверхні тіла (м²).

$O_2ER = VO_2 / DO_2 \times 100$;

$O_2EI = [(SaO_2 - SvO_2)/SaO_2] \times 100$,

де O2ER - екстракція кисню (%); VO_2 - споживання кисню (мл/хв); DO2 – доставка кисню (мл/хв), O2EI – індекс екстракції кисню (%), SaO2 і SvO2 - насичення гемоглобіну крові киснем відповідно в артеріальній і венозній крові (%) [26].

Способи доставки кисню під час перфузії корегується за рахунок збільшення газотоку в порт подачі в оксигенатор, збільшення концентрації кисню в повітряно-кисневої суміші, збільшення швидкості перфузії і застосування еритроцитарної маси, якщо рівень Нв за рахунок гемодилюції нижче критичного. Динаміка газотранспортної функції крові представлена в таблиці 5.1

Таблиця 5.1

Динаміка газотранспортної функції крові та кислотно-лужного стану пацієнтів під час штучного кровообігу.

Показники	Середнє арифметичне значення ±SD				p
	До ШК	10хв. ШК (етап охолодження)	60 хв. ШК (етап зігрівання)	Після ШК (30 хв. після ШК)	
PaO2, мм.рт.ст.	281,5±90,47 #&$	477,1±114,0 *$	453,5±113,9 *$	186,7±63,51 *#&	<0,001

PvO2, мм.рт.ст.	49,78±9,97 #&	172,3±101,1 *&$	91,82±59,27 *#$	46,87±7,7 #&	<0,001
SaO2, %	99,24±0,59 #&$	99,82±0,09 *$	99,79±0,1 *$	98,83±1,36 *#&	<0,001
SvO2, %	76,95±6,36 #&$	94,57±2,08 *&$	81,88±4,14 *#$	73,8±6,64 *#&	<0,001
IDO2, мл/(хв×м2)	332,0±84,84 #&$	579,7±112,3 *$	598,8±114,9 *$	305,7±60,90 *#&	<0,001
IVO2, мл/(хв×м2)	76,07±28,34 #&	30,91±13,31 *&$	108,1±33,11 *#$	77,15±24,29 #&	<0,001
O2ER, %	22,91±6,33 #&$	5,35±2,07 *&$	18,04±4,14 *#$	25,36±6,5 *#&	<0,001
O2EI, %	22,47±6,32 #&$	5,26±2,08 *&$	17,95±4,15 *#$	25,34±6,5 *#&	<0,001
BE ммоль/л	-0,78±2,13#	0,82±2,03*	-0,11±8,88	- 0,36±2,20	0,005

Примітки: *- статистична різниця у порівнянні з етапом до ШК 1 (p<0,05); #- статистична різниця у порівнянні з 10 хв. ШК (p<0,05); &- статистична різниця у порівнянні з 60 хв. ШК (p<0,05); $- статистична різниця при порівнянні з етапом після ШК (p<0,05).

До штучного кровообігу відзначався достатній рівень IDO2 (таблиця 3.8). Деякі дослідники встановили критичний рівень IDO2, нижче якого IVO2 починає знижуватися, як 280-300 (мл/(хв×м2) [66]. Причинами зниження IVO2 може бути внаслідок вазодилятаційного ефекту севофлюрану, зменшення загального периферичного опору, зниження загального метаболізму при анестезії та спонтанне охолодження пацієнтів на операційному столі. Температура тіла пацієнта до моменту запуску ШК становила 35,5±0,3°С. На 10 хв. штучного кровообігу IDO2 зрос до 579,7±112,3мл/(хв×м2), що пов'язано з початком роботи оксигенатора. IVO2

на цьому етапі досяг 30,91±13,31 мл/(хв×м2). Зниження споживання кисню тканинами, з одного боку пов'язано з етапом охолодження пацієнта, за рахунок зменшення метаболізму при температурі тіла хворого 32,6 ± 0,4°С, а з іншого екстракорпоральний кровотік, внаслідок перерозподілу кровотоку через виключення серця з кровообігу, ще знижує споживання кисню приблизно на 20%, досягаючи 60% від належного [53].

Після виконання основного етапу операції і зігрівання пацієнта відбувалось закономірне збільшення метаболізму і відповідно споживання тканинами кисню, що статистично було на рівні початкових значень (таблиця 3.8) і відповідало фізіологічній нормі [195].

Динаміка показників O2ER,% і O2EI,% відповідала етапам операції і температурному режиму (таблиця 5.1). При охолодженні пацієнта (10 хв. ШК) вони статистично були нижчими ($p<0,01$), на етапі зігрівання екстракція кисню почала збільшуватися і після операції була вище ніж до початку ШК ($p<0,01$) та відповідала фізіологічній нормі.

Також важливо визначати рівень загального білка пацієнтів до початку штучного кровообігу. До перфузії показники загального білка в групі 1 були 76,43±3,96, в групі 2 77,21±3,71, в групі 3 78,08±4,0. Достовірно статистичної значущості не було ($p=0,193$).

Вважають, що терміни нормалізації водного гомеостазу після операції, безпосередньо залежать від початкового ступеня хронічної серцевої недостатності і фізико-хімічних властивостей перфузата [94]. Поряд з цим ступінь гіпергідратації є потужним прогностичним критерієм збільшення післяопераційних ускладнень та тривалості госпіталізації. Більший об'єм використаної рідини тягне за собою більш виражене зниження КОТ, а це грає ключову роль у розвитку постперфузійної органної дисфункції [10], тому дуже важливо, щоб склад ПОЗ сприяв гарному діурезу і незначному волемічному навантаженню після перфузії.

Для оцінки інфузійного навантаження при використанні ПОЗ важливо слідкувати за волемічним балансом пацієнта упродовж штучного кровообігу. При застосуванні помірно гіперосмолярного ПОЗ після перфузії темп діурезу склав 10,98 [8,24:14,88] мл/кг/год, а відносний гідробаланс був 6,7 [5,32:11,58] мл/кг.

Запропонований нами ПОЗ забезпечував хороший діурез і не надмірний позитивний гідробаланс після ШК.

5.2 Динаміка електролітів під час операції.

Для вирішення питання про проведення ШК з максимальним урахуванням його патофізіологічних особливостей ми запропонували алгоритм корекції електролітів з урахуванням етапності перфузії. У літературі існують розрізнені дані про корекцію K^+, Mg^{2+}, Cai^{2+},Na^+ під час перфузії та кожен електроліт розглядають окремо один від одного.

Згідно нашого протоколу ми проводили контроль і корекцію K^+ упродовж всієї перфузії під контролем діурезу (рис.6).

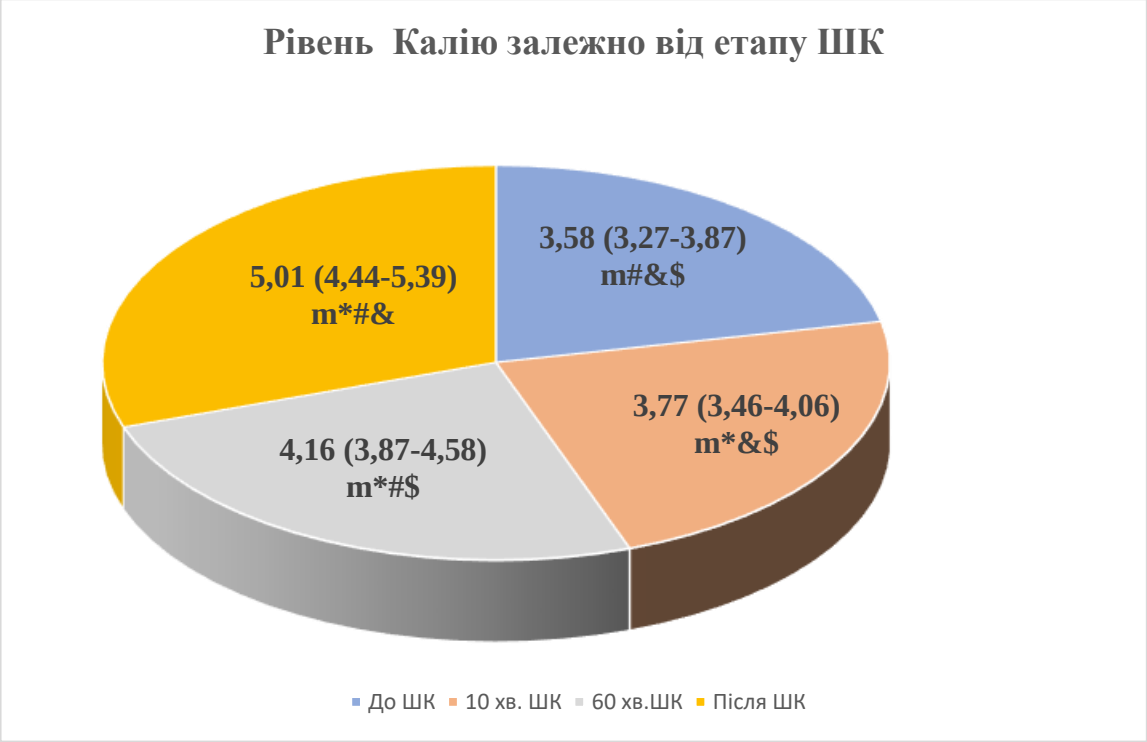


Рис. 6 Динаміка рівню K^+ на етапах штучного кровообігу

Примітки: m - медіана (міжквартільний діапазон); *- статистична різниця у порівнянні з етапом до ШК ($p<0,05$); #- статистична різниця в порівнянні з 10 хв. ШК ($p<0,05$); &- статистична різниця у порівнянні з 60 хв. ШК ($p<0,05$); $- статистична різниця в порівнянні з етапом відключення ШК ($p<0,05$).

Рівень K^+ доцільно підтримувати на рівні 4,5 – 5 ммоль/л упродовж всього часу ШК під контролем діурезу і лабораторних показників. Запропонований спосіб дозволив підтримувати рівень K^+ без суттєвих коливань і по закінченню ШК досягнути його цільового рівня.

Не скорегована гіпокаліємія небезпечна дисбалансом між внутрішньо- і позаклітинним K^+, порушенням роботи натрій-калієвого насосу, це може викликати порушення серцевої провідності як на етапі відновлення ритму серця, так і в післяопераційному періоді, також дуже швидка корекція гіпокаліємії збільшує риск розвитку життєзагрожуючих аритмій. Тому, важливо постійно слідкувати за рівнем K^+ під час ШК.

Порушення гомеостазу магнію викликає поліморфні реакції, багато з яких набувають істотного значення у кардіохірургічних хворих. Більшість дослідників відзначають можливість і небезпеку розвитку гіпомагніємії під час і після ШК [312,317,327]. В ході операції на серці та в ранньому післяопераційному періоді рівень магнію піддається впливу через гемодилюцію, переливання незбалансованих за магнієм розчинів, зміну pH та інше. Втрата Mg^{2+} при ШК можлива в результаті форсованого діурезу в зв'язку з використанням осмотичних діуретиків. Гіпомагніємія сприяє втраті калію міокардом і скелетними м'язами при одночасному пошкодженні ниркового механізму збереження K^+ зі зростанням його втрати з сечею [189]. Корекцію Mg^{2+} ми проводили на етапі зігрівання пацієнта, перед зняттям затискача з аорти. Використовували препарат 25% магнія сульфат у середніх терапевтичних дозах. Такий підхід забезпечує більш рівномірне зігрівання

пацієнта (вазодилятуючий ефект Mg^{2+}), усунення спазму коронарних артерій і профілактику аритмій.

Дефіцит магнію може призвести до подовженного інтервалу QT, депресії сегмента ST і зубця Т з низькою амплітудою. В проспективному дослідженні продемонстровано, що при зменшенні запасів магнію проявляється схильність до аритмій у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, так серед 66% пацієнтів із зупинкою серця, у яких були аномалії магнію, ніхто не був успішно реанімований [131].

Кальцій згідно з впровадженим протоколом ми коригували орієнтуючись тільки на його іонізовану фракцію і тільки тоді, коли приймалось рішення зупинки АШК. Це робилося з тією метою, щоб запобігти мікротромбоутворенню і осадженню тромбів на мембранах оксигенатора під час ШК. Такий підхід дозволяє збільшити скоротливість серця після відключення АШК, продовжити термін ефективної роботи оксигенатора і поповнити рівень кальцію перед введенням протаміну. Виникнення гіпотензії при введенні протаміну сульфату достатньо часта реакція. Механізм зниження тиску зв'язують з кількома факторами: конформаційною зміною кальцієвих каналів, вивільненням анафілактоїдного тромбоксану, зменшенням рівня іонізованого кальцію в сироватці крові (введений протамін пов'язує гепарин і викликає каскад згортання крові, крім активації факторів XIa, Xa та IXa для цього активно використується Ca^{2+}, а іони Ca^{2+}, що потрапили в тромб, не можуть бути використані надалі, розвивається дефіцит іонів Ca^{2+} і гіпотензія через їх недостатність) [84]. Динаміка рівню іонізованного кальцію відображена на рис. 7. Відповідно до отриманих результатів рівень Cai^{2+} зменшився з початком ШК ($p<0,001$). На 10 хв. і 60 хв. ШК Cai^{2+} був без динаміки ($p>0,05$). Після корекції Cai^{2+}, перед початком зупинки перфузії, його рівень також досяг цільового показника.

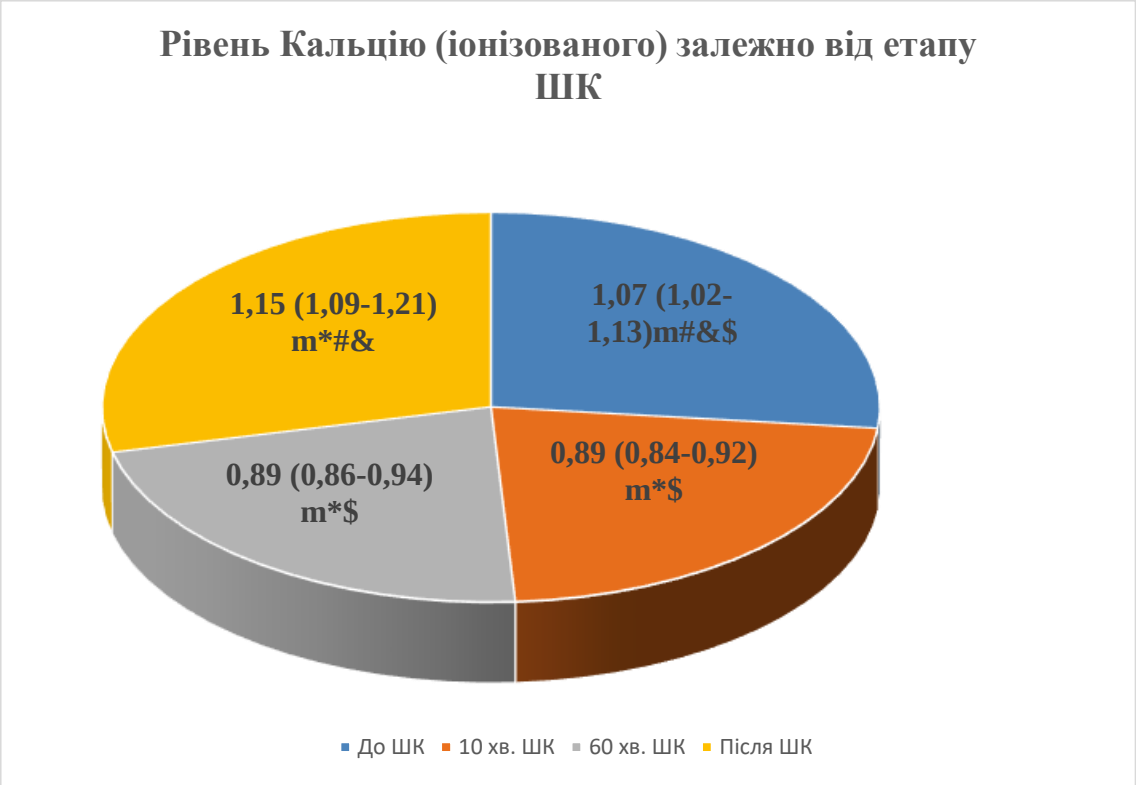


Рис. 7 Динаміка рівню Ca_i^{2+} на етапах штучного кровообігу

Примітки: m - медіана (міжквартільний діапазон); *- статистична різниця у порівнянні з етапом до ШК ($p<0,05$); #- статистична різниця в порівнянні з 10 хв. ШК ($p<0,05$); &- статистична різниця у порівнянні з 60 хв. ШК ($p<0,05$); $- статистична різниця в порівнянні з етапом відключення ШК ($p<0,05$).

Натрій відіграє визначальну роль в підтримці складу і об'єму позаклітинної рідини і є головним фактором, що визначає її осмолярність, сприяє регуляції кислотно-основного стану. Запропонований нами склад ПОЗ сприяв тому, що під час проведення ШК рівень Na^+ хоча і коливався упродовж перфузії, але був стабільним і не вимагав корекції (рис.8).

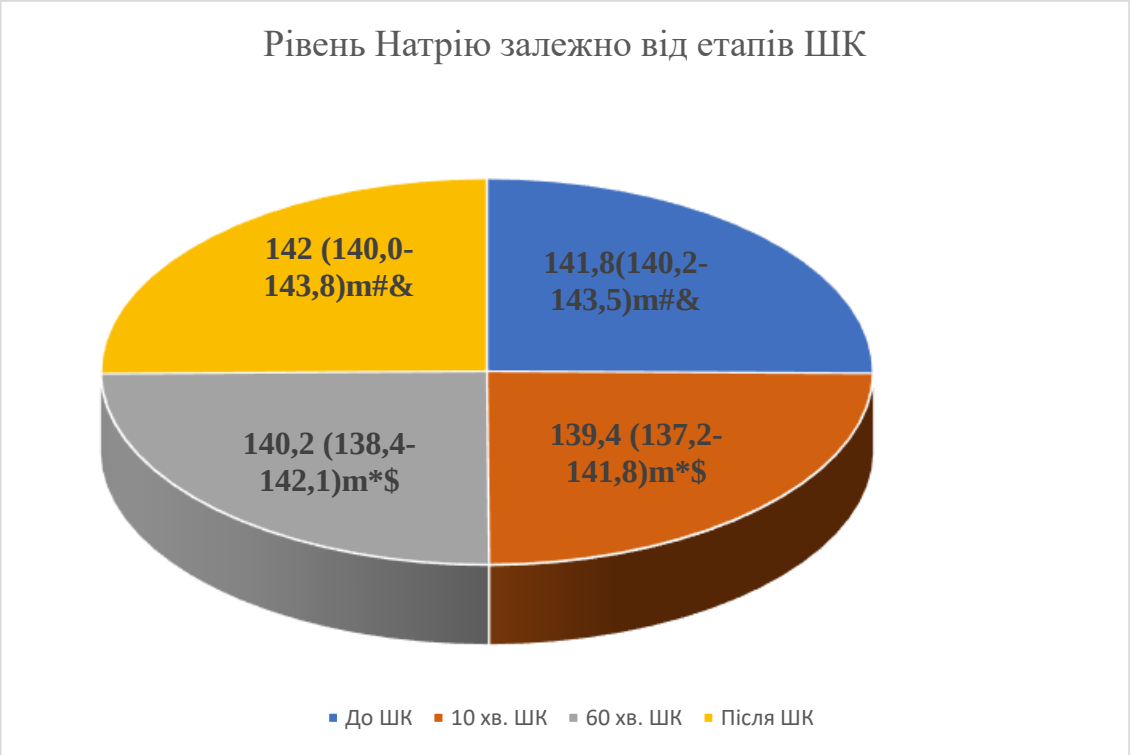


Рис. 8 Динаміка рівню Na на етапах штучного кровообігу.

Примітки: m - медіана (міжквартільний діапазон); *- статистична різниця у порівнянні з етапом до ШК ($p<0,05$); #- статистична різниця в порівнянні з 10 хв. ШК ($p<0,05$); &- статистична різниця у порівнянні з 60 хв. ШК ($p<0,05$); $- статистична різниця в порівнянні з етапом відключення ШК ($p<0,05$).

Наданий алгоритм дозволяє скоригувати до кінця операції рівень всіх електролітів і максимально знизити ускладнення, що пов'язані з їхньою корекцією упродовж ШК.

Матеріали розділу відображені в публикаціях:

1. Черній В. І., Собанська Л. . Застосування багатокомпонентного гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора при операціях на серці в умовах штучного кровообігу. *Медицина невідкладних станів.* 2020. Т.16, №5. С. 120-128.

РОЗДІЛ 6
КОМПЛЕКСНИЙ ПРОТОКОЛ ПРОВЕДЕННЯ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ

Багато протоколів проведення перфузії є загальними або схожими для багатьох кардіохірургічних клінік але, на жаль, вони більше стосуються чисто технічної сторони проведення байпаса. Наприклад, алгоритм запуску апарату ШК, коли починати охолодження пацієнта і на які градієнти температур орієнтуватися, який баланс повинен бути між відтоком і притоком крові в оксигенатор, скільки ввести гепарину в залежності від об'єму ПОЗ та інше. На нашу думку, дуже важливо включати в протокол і способи профілактики багатьох негативних аспектів перфузії, тим самим зменшуючи ускладнення штучного кровообігу. Тому, результатом наших досліджень став розроблений і введений в практику оптимізований протокол проведення штучного кровообігу [8]. В основу нашого протоколу лягли результати отриманих досліджень, які дозволяють зробити наступні висновки:

1) у кардіохірургічних пацієнтів є доопераційний і постперфузійний дефект еритроцитів, який пов'язаний з підвищенням проникності їх мембрани. Це може бути пов'язано як з недостатньою активністю ферментів, які беруть участь в антиоксидантному захисту еритроцитів, дефіцитом білків цитоскелету [48], так і може бути обумовлено надходженням в кровотік незрілих форм клітин червоної крові ще до оперативного втручання з метою компенсації гіпоксії внаслідок недостатності кровообігу при ІХС і серцевої недостатності. Зниженням механічної резистентності еритроцитів можливо внаслідок значного підвищення вмісту холестерину і співвідношення холестерин/фосфоліпіди в їх мембрані, що пов'язано з процесом атерогенеза.

2) адаптуюча композиція адсорбується на біополімері контура оксигенатора і кількості альбуміну достатньо для створення наношару на

поверхні. Методика обробки контуру оксигенатора AdC є простою і доступною у використанні, покращує біосумісність контуру оксигенатора.

3) при використанні AdC зменшується кількість ехіноцитів, сфероцитів і клітин, що піддалися аглютинації в периферичній крові. AdC дозволяє еритроцитам чинити кращій опір до травмуючого фактору, що в результаті зменшує післяопераційний гемоліз.

4) кардіохірургічні хворі відносяться до групи ризику по гіпофосфатемії. ФДФ не тільки достовірно підвищує рівень фосфатів в крові при його введені, а й дозволяє підтримувати після штучного кровообігу, який є значущим провокуючим фактором, що до енергетичного дефіциту клітин. Препарат з діючою речовиною ФДФ не тільки достовірно усуває дефіцит фосфатів, але і забезпечує профілактику гіпофосфатемії.

5) ФДФ поліпшують резистентність еритроцитів до різних травмуючих факторів ще на рівні сублетального пошкодження. Використання ФДФ дозволяє після ШК підтримувати MCV на початкових значеннях, зменшити рівень ехіноцитів і сфероцитів в периферичній крові;

6) застосування помірно гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора дозволяє уникнути волемічного навантаження на тканини при штучному кровообігу за рахунок адекватного діурезу та гідробалансу після байпаса, суттєво не впливаючи на еритроцитарні індекси з початком штучного кровообігу.

7) корекція електролітів має бути комплексною і відповідати етапності оперативного втручання.

Індивідуальний, патогенетично обґрунтований підхід до проведення штучного кровообігу дозволив імплементувати комплексний протокол, який містить звіт приписань, відповідно до яких регулюється порядок дій при проведенні штучного кровообігу, а саме:

1. Комплектування екстракорпорального контуру оксигенатора виконується відповідно до прийнятої схеми в клініці.

2. Обробка екстракорпорального контуру AdC виконується згідно запропонованої методики.

2.1 Забір крові у пацієнта з центральної вени у кількості 20 мл, відстоювання її протягом 15 хвилин для формування згустку.

2.2 Отримання сироватки: центрифугування відстояної крові упродовж 7 хв. при 3500 об/хв.

2.3 Заповнення оксигенатора фізіологічним розчином 0,9% NaCl у кількості 1200 мл, проведення його рециркуляції в контурі оксигенатора для видалення повітря.

2.4 Відібрати отриману сироватку стерильним шприцом, розводячи її фізіологічним розчином до 20 мл, і ввести в оксигенатор через разовий мембранний фільтр з порами 0,22 мкм.

2.5 Провести рециркуляцію у холостому режимі упродовж 5-7 хвилин, тим самим здійснити обробку поверхні контуру оксигенатора.

2.6 Повністю злити вміст оксигенатора.

3. Підготовка оксигенатора до початка ШК.

3.1 Провести розрахунок ПОЗ за формулою: ПОЗ (мл) = ОЦК (мл) × Hbп/Hbшк – ОЦК (мл), де ПОЗ — первинний об’єм заповнення оксигенатора; ОЦК — об’єм циркулюючої крові; Hbп — початковий показник гемоглобіну; Hbшк — показник гемоглобіну, який ми бажаємо отримати з початком штучного кровообігу.

3.2 Заповнити оксигенатор розчинами, що входять до склада ПОЗ (таблиця 2.6).

3.3 Провести рециркуляцію і провести стандартну підготовку екстракорпорального контура до початку ШК.

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

4.1 Корекція рівня калію (K^+) виконується на всіх етапах операції, за формулою:

Дефіцит калію (ммоль / л) = (5,0 - К плазми,ммоль / л) * 0,2 * маса тіла.

Доцільно підтримувати рівень K^+ в діапазоні 4,5 - 5,0 ммоль/л.

4.2 Корекцію магнію (Mg^{++}) на етапі зігрівання пацієнта і перед зняттям затискача з аорти.

4.3 Корекція іонізованого кальцію (Cai^{++}) до показників 1,12-1,32 ммоль/л тільки перед зупинкою ШК.

5 Корекція кислотно-лужного стану.

5.2 Корекція метаболічного ацідозу: Сода-буфер 4,2% (мл) = 0,6 × (–BE) × m (кг), де мл — об'єм розчину соди, який застосовується для корекції; m — маса тіла; BE — дефіцит буферних основ крові (ммоль/л).

5.3 Корекція дихального ацидозу і алкалозу за рахунок швидкості потоку киснево-повітряної суміші та швидкості роботи апарату штучного кровообігу.

6 Корекція рівню фосфору.

6.2 Корекція рівню фосфору проводиться, якщо у пацієнта до операції його рівень знижений або його значення на нижній межі норми < 1,0 ммоль/л. Показано введення препарату з діючою речовиною фруктозо-1,6-дифосфат.

6.3 Схема введення препарата ФДФ: перед початком ШК після канюляції аорти і порожнистих вен в розчиннику (0,9 % NaCl) у кількості 50 мл розводять фруктозо-1,6-дифосфат у кількості 10 г, поділяють на дві частини. Внутрішньовенно вводять першу частину препарату - 25 мл, безпосередньо до початка штучного кровообігу. Другу частину препарату вводять приблизно на 30-й хвилині ШК перед зігріванням хворого. Швидкість введення препарату 10 мл/хв.

7 Закінчення ШК і перехід на природний кровообіг здійснюється стандартно, орієнтуючись на АТ, ЦВТ, температуру тіла пацієнта, нормальний КЛС і гази крові.

Такий підхід до проведення перфузії дозволяє не тільки вдосконалити методику проведення штучного кровообігу, а і враховувати індівідуальні особливості стану пацієнтів під час кардіохірургічних операцій зі штучним кровообігом у хворих на ішемічну хворобу серця та вади серця із хронічною серцевою недостатністю.

Матеріали розділу відображені в публикаціях:

1. Черній В.І., Собанська Л.О. Комплексний протокол проведення штучного кровообігу при кардіохірургічних втручаннях / Медицина невідкладних станів. 2021. №6 (17). С.135-145.

РОЗДІЛ 7
УЗАГАЛЬНЕННЯ І АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відповідно до сучасних уявлень, ускладнення штучного кровообігу після операцій на серці пов'язані з розвитком синдрому системної запальної реакції [251,265]. Виразність ССВР залежить від початкової імунореактивності хворого, площі контакту і якості полімерної поверхні, тривалості перфузії і особливостей протоколу (ступінь гемодилюції, об'єм гемотрансфузії, температурний режим, склад первинного об'єму заповнення оксигенатора).

Існує багато наукових робіт, які вивчають післяперфузійні ускладнення, однак обмежена кількість авторів підходить комплексно до вирішення ключових питань штучного кровообігу.

У вступі дисертації обґрунтовано актуальність теми, визначено мету, на підставі якої сформульовані завдання, встановлено об'єкт, предмет та методи дослідження. Наукова новизна роботи підтверджена патентами на винахід і корисну модель. Дисертація містить практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, акти впровадження, публікації та структуру роботи.

В першому розділі проведено огляд і аналіз сучасного стану проблем штучного кровообігу: особливості взаємодії синтетичних полімерів з кров'ю, переваги та недоліки сьогочасних покриттів екстракорпорального контуру, перспективи розвитку. Висвітлюється показники стану еритроцитів, газотранспортної функції крові, гемолізу і особливості гемодилюції при штучному кровообігу. Розглядаються не тільки гіпоксичні та енергетичні аспекти штучного кровообігу, але і шляхи корекції гіпоксії і енергетичного потенціалу клітин під час перфузії. Приділено увагу особливостям складу первинного об'єму заповнення оксигенатора, сучасним підходам до вибору інфузійних розчинів, корекції електролітів протягом перфузії. Зроблено висновки, на підставі яких доведено про необхідність поліпшення

біосумісності контура оксигенатора, удосконалення складу перфузату, підвищити енергетичний потенціал клітин під час штучного кровообігу, розробки патогенетичного підходу корекції електролітів.

У другому розділі надані матеріали і методи дослідження, описано два етапи наукової роботи: експериментальна і клінічна частини. Експерементальна частина складалася з вивчення контактної поверхні магістралей після штучного кровообігу, яке проводили на оптичному мікроскопі Carl Zeiss Nu-2E (Німеччина) з цифровою системою реєстрації та обробки зображень, цифровим збільшенням глибини різкості та побудови 3D карт рельєфу і з проведення електрофоретичного дослідження складу (AdC) до та після обробки нею екстракорпорального контуру оксигенатора.

В клінічній частині наукової роботи надано загальна характеристика 225 хворих, які біли поділені на три групи по 75 осіб (група1 - включала пацієнтів, у яких екстракорпоральний контур оброблявся адаптуючою композицією, група 2 - пацієнтів, у яких в схемі проведення перфузії використовували препарат фруктозо-1,6-дифосфат, група 3 – була контрольною), описано критерії невключення і виключення з дослідження, матеріали та методи, що були використані в роботі.

Групи пацієнтів були статистично однорідні за статтю, віком, площею поверхні тіла, функціональному класу ($p > 0,05$ для кожного параметра). Більшість хворих у всіх трьох групах мали III функціональний клас хронічної серцевої недостатності (NYHA): 73,4% для групи 1, 74,7% для групи 2 і 76,0% для групи 3. Розподіл пацієнтів за супутньою патологією включав гіпертонічну хворобу (95% в групі 1, 94% в групі 2, 96% в групі 3), цукровий діабет 2 типу (32% в групі 1, 30% в групі 2, 33% в групі 3), хронічну ниркову недостатність (35% в групі 1, 33% в групі 2, 36% в групі 3), хронічне обструктивне захворювання легенів (10% в групі 1, 8% в групі 2, 12% в групі 3). Достовірної різниці за критерієм $\chi 2$ Пірсона між групами не виявлено ($p>0,05$).

Усі пацієнти були прооперовані в плановому порядку в умовах хірургічного стаціонару однією кардіохірургічною бригадою. Спектр оперативних втручань включав аорто-коронарне шунтування, резекція аневризми лівого шлуночка, протезування аортального, мітрального клапанів, комбіновані операції АКШ з протезуванням аортального, або мітрального клапанів. Час штучного кровообігу склав в групі 1- 96,27±18,98 хв., в групі 2 - 93,85 ±19,54 хв., в групі 3 - 98,4 ±19,8 хв.

Всі пацієнти отримували стандартну премедикацію (введення діазепаму 0,18 мг/кг в/м напередодні увечері і вранці перед оперативним втручанням) і анестезіологічне забезпечення (індукцію в наркоз проводили пропофолом 1,5 — 2,5 мг/кг маси, інгаляційна анестезія до і після штучного кровообігу севофлюраном в режимі «low flow», фентаніл 0,1 мкг/кг, міорелаксація атракуріумом 0,3 — 0,6 мг/кг). ШВЛ в режимі Volume control, TV 6 — 8 мл/кг, RR 10 – 12, PEEP 7. Для підключення екстракорпорального контуру до пацієнта проводили гепаринізацію в дозі 300 ОД/кг внутрішньовенно. В період штучного кровообігу анестезію проводили інфузією пропофола 5 — 8 мкг/кг/год, введенням фентанілу 0,1 мкг/кг/хв, атракуріум 0,3 — 0,6 мг/кг/год. Після зупинки апарату штучного кровообігу проводили нейтралізацію гепарину протаміном сульфату 3 мг/кг внутрішньовенно під контролем АЧЗ.

При підготовці ЕКК до роботи використовували помірно гіперосмолярний і гіперонкотичний ПОЗ з осмолярністю до 510,9 мосмоль/л (таб. 2.4) для забезпечення помірної гемодилюції, уникнення зниження колоїдно-онкотичного тиску з початком ШК, дотримання балансу електролітів і кислотно-лужного стану, забезпечення уникнення зниження колоїдно-онкотичного тиску з початком ШК, мінімізування травми формених елементів крові, забезпечення сталого функціонування киснево-транспортної функції крові. Кількість ПОЗ розраховували орієнтуючись на

гемоглобін. Згідно протоколу в перфузат вводили гепарин з розрахунку 5000 Од на 1000 мл ПОЗ і фуросемід 0,5 мг/кг, але не більше 20 мг.

Обробку контуру оксигенатору виконували AdC за схемою: 20 мл крові з підключичної вени відстоювали протягом 15 хвилин, після чого центрифугували протягом 7 хвилин при 3,5 тис. об/хв. Отриману сироватку 10 мл відбирали стерильним шприцом, доводили об'ємом до 20 мл фізіологічним розчином (0,9% NaCl) та вводили в оксигенатор (попередньо заповнений 0,9% NaCl в кількості 1000 мл) через разовий мембранний фільтр з порами 0,22 мкм). Надалі у холостому режимі проводили циркуляцію AdC протягом 5-7 хвилин. Після чого вміст оксигенатора повністю зливали і далі проводили стандартну процедуру заповнення оксигенатора відповідними розчинами.

Штучний кровообіг проводили в режимі непульсуючого кровотоку з помірною гіпотермією при середній мінімальній НФГ температурі 32±1,3°С. Цільові показники кровотоку і середнього перфузійного тиску під час перфузії були 2,5 л/хв/м² і 60-80 мм.рт.ст. відповідно.

При використанні препарату з діючою речовиною ФДФ вводили його в два етапи. Перед початком ШК після канюляції аорти і порожнистих вен в розчиннику у кількості 50 мл розводили 10 гр ФДФ, отриманий розчин поділяли на дві частини. Внутрішньовенно вводили першу частину препарату - 25 мл, безпосередньо до початку штучного кровообігу. Другу частину препарату вводили приблизно на 30-й хвилині ШК перед зігріванням хворого. Швидкість введення препарату складала 10 мл/хв.

Інтраопераційне дослідження пацієнтів включало: RBC, Нв, Ht, MCV, MCH, MCHC, RDW%, RDWa і гемоліз на 4 етапах оперативного втручання (до початка ШК, 10 хв. роботи АШК, 60 хв. роботи АШК (етап зігрівання) та наприкінці операції морфологічне дослідження еритроцитів). Морфологію еритроцитів, механічну і осмотичну резистентність еритроцитів, сечовинний і кислотний гемоліз оцінювали до та після

перфузії. Для оцінки кисневого транспорту крові вивчали сатурацію артеріальної (SaO2%) і венозної крові (SvO2%), парціальний тиск кисню в артеріальній (PaO2) і венозній крові (PvO2), індекс доставки кисню (IDO2), індекс споживання кисню (IVO2), екстракцію кисню (O2ER) та індекс екстракції кисню (O2EI) на всіх етапах перфузії.

В третьому розділі висвітлюється ефективність адаптуючої композиції. Динаміка розділення білків, які входять до складу AdC до та після обробки ЕКК показала, що після рециркуляції AdC в холостому режимі упродовж 5 хвилин, відбувається зменшення вмісту альбуміну, який витрачається на утворення наношару білку на внутрішній поверхні ЕЕК. Залишковий вміст альбуміну згідно електрофореграми вказував на достатню кількість альбуміну для утворення білкового шару на внутрішній поверхні контуру оксигенатору.

Вивчення відрізків магістралей з обробкою і без обробки контуру AdC показало, що у випадку необробленого ЕКК на полімері фіксується значна кількість клітин крові, на відміну від полімеру, обробленого AdC.

В четвертому розділі ми проаналізували стан еритроцитів і енергетичний потенціал клітин під час штучного кровообігу. Результати проведених досліджень показали, що з початком ШК відбувалося статистично значуще зниження показників Hb, Ht і RBC в трьох групах за рахунок гемодилюції ($p < 0,001$) (таб. 4.1), використання запропонованого ПОЗ з розрахунком кількості розчинів за цільовим Нв, дозволяє досягти середнє значення Hb не нижче 80 г/л, що не вимагає гемотрансфузії під час перфузії. При порівнянні трьох груп між собою, на 60 хв. ШК і після перфузії в групі 3 показник Ht (28,83±5,19%; 32,92±6,06% відповідно) був статистично вищим, ніж в групі 1 (25,17±4,29%; 29,76±4,14%) і в групі 2 (25,21±4,17%; 30,34±4,94%) при достовірно не значущої різниці між показниками Hb ($p=0,756$ на 60 хв. ШК і $p=0,219$ після ШК) і Er ($p=0,219$ на 60 хв. ШК і $p=0,452$ після ШК) на цих етапах перфузії в трьох групах. Це

можливо пояснити більшим збільшенням MCV в групі 3 на 60 хв. ШК (90,0 ±5,76 fl) і після ШК (91,49±6,49 fl), в порівнянні з групою 1 (83,14±4,47 fl; 85,76±4,41 fl) і групою 2 (83,21±4,91 fl; 86,12±4,08 fl) (p<0,001). На 10 хв. ШК MCV зменшився в кожній з трьох групах в порівнянні з початковими значеннями (p<0,05), за рахунок використання гіперосмолярного ПОЗ, але значення MCV не виходили за межі норми, при цьому не було значущих змін в показниках RDWa (p=0,632) і RDW% (p=0,073). В групі 1 і групі 2 після перфузії значення MCV досягли початкового рівня без анізоцитозу. Це свідчить про те, що при обробці магістралей і застосування ФДФ не викликає значних змін об'єму клітин і зрушення в бік анізоцитозу (таб.4.2). В групі 3 на 60 хв. ШК достовірно зменшився показник RDW% (13,78 ±1,27) і підвищився RDWa (75,88 ±6,07 fl), таку динаміку ми пояснюємо, що на цьому етапі в контрольній групі більше піддалися руйнуванню еритроцити схильні до анізоцитозу і пул еритроцитів став більш однорідним, що підтверджується одночасним статистично значущим зростанням гемолізу в групі 3 (0,42±0,17), при цьому збільшився діапазон між найменшим і найбільшим еритроцитом. Після ШК в групі 3 підвищився як RDW% (14,75±1,68), так і RDWa (87,22±14,29 fl), тобто когорта еритроцитів стала більш гетерогенною в контрольній групі.

При вивченні внееритроциторного гемоглобіну було встановлено достовірне збільшення гемолізу у всіх трьох групах на 60 хв. перфузії (p<0,001) і після ШК (p<0,001) в порівнянні з початком перфузії і на 10 хв. ШК. Після ШК середнє значення гемолізу в контрольній групі було вище в 3,9 рази, в групі 1 в 3,2 рази і в 2,7 рази в групі 2 в порівнянні з етапом до ШК. При порівнянні груп між собою на 60 хв. ШК в групі 3 рівень гемоглобінемії був достовірно більшим ніж в групі 1 і групі 2 (p<0,001). Після перфузії гемоліз в групі 3 був в 1,37 рази більше ніж в групі 2 і в 1,31 рази більше ніж групі 1. Між групою 1 і групою 2 статистичної різниці не було (p=0,91 на 60 хв. ШК і p=0,89 після ШК).

Дослідження концентрації вільного гемоглобіну в плазмі крові у оперованих осіб в трьох групах показало, що його рівень після ШК статистично вище ніж до перфузії. Сам факт наявності гемоглобінемії у оперованих пацієнтів у цьому дослідженні цілком узгоджується з даними літератури [172,319], але при рівних умовах дії факторів, що викликають гемоліз (не було статистичної різниці в групах між тривалістю ШК, часу перетискання аорти, типу перфузіологічного обладнання, температурного режиму, осмолярності крові, насичення киснем артеріальної крові) обробка ЕКК адаптуючою композицією і застосування ФДФ дозволяє знизити рівень гемолізу після операції (у порівнянні з контрольною групою). Зниження рівня гемолізу дозволяє зменшити ризик розвитку таких важких ускладнень як дихальна недостатність, дисфункція нирок, когнітивні розлади та інші [111,278,307].

В опорі зовнішньому впливу беруть участь і піддаються змінам усі компоненти мембрани: від поверхневих структур до глибоких шарів. Тому, для розуміння механізмів інтраопераційного гемолізу важливо проводити одночасно комплексну оцінку резистентності еритроцитів до різних гемолітичних факторів і проникності їх плазматичної мембрани. Для оцінки міцності мембрани життєздатних еритроцитів використовують тести клітинної резистентності [11]. Також гемоліз – це найбільш відомий маркер ушкодження еритроцитів, що легко виявляється in vivo або in vitro, але вивчення сублетальної травми еритроцитів, яку важко виявити і охарактеризувати в порівнянні з гемолізом, ще широко не поширено в рутинній практиці. Навіть помірний гемоліз in vivo, який не представляє різкої загрози для функції нирок, може бути передвісником потенційного постійного ушкодження інших компонентів крові (включаючи тромбоцити, лейкоцити, фактор фон Віллебранда та інші), що може викликати або вказувати на такі серйозні ускладнення як тромбоз.

Вивчення сублетального пошкодження еритроцитів після ШК показало, що еритроцити були більш резистентними як до осмотичного фактору в групі 1 (368,9 ± 200,3 сек.) і групі 2 (362,4 ± 179 сек.) ніж в групі 3 (247,3 ± 129,4) ($p<0,001$), так і до механічного пошкодження. Відсоток руйнованих клітин під впливом механічного впливу був достовірно нижче в групі 1 70,4 ± 13,92 і групі 2 68,88 ± 15,56 ніж в групі 3 79,83± 15,68.

Після штучного кровообігу час кислотного гемолізу скорочувався у пацієнтів трьох груп дослідження ($p<0,001$). При порівнянні груп між собою найбільша резистентність до впливу кислоти була в групі 1 ($p<0,001$), а найменша в групі 3 ($p<0,001$). Кислотна резистентність еритроцитів відображає стан фосфоліпідного біслоя і білків мембрани еритроцитів після ШК. Збільшення кислотного гемолізу можна пояснити не тільки пошкодженням мембрани червоних клітин крові під час перфузії, але і виходом в кровотік молодих форм еритроцитів, що несуть меншу кількість холестеролу на своїй поверхні ніж зріли клітини

Показники сечовинного гемолізу до ШК у всіх серіях розведення між групами достовірно статистично не відрізнялися. Після ШК в розведеннях 40:60, 50:50, 55:45, 60:40 відсоток еритроцитів, що піддалися лізису був статистично більший в групі 3 ($p <0,001$) ніж в групі 1 і групі 2 (рис.4). В цих самих серіях розведення достовірних відмінностей між групою 1 і групою 2 не було: для розведення 45:55 $p=0,57$; для 50:50 $p=0,78$; для 55:45 $p=0,42$; для 60:40 $p=0,33$.

За декілька останніх років було виявлено, що проведення екстракорпоральної перфузії викликає не тільки механічну травму клітин, а й сприяє метаболічним зрушенням в самих еритроцитах, що не тільки опосередковує загибель клітин крові, але і потенціює механічні та інші дії на еритроцити в АШК. В'язкісно-еластичні властивості мембрани еритроцитів зумовлені особливостями їх молекулярної організації, фізіологічним віком еритроцитів і станом метаболічних процесів в клітині [57]. Вважається, що

чим нижче деформування еритроцитів, тим менше їх межа міцності і тим менше вони стійкі до механічного впливу [31]. Деформування еритроцитів критично важливо для проходження цих клітин через всю судинну систему, включаючи найдрібніші капіляри в мікроциркуляції, для забезпечення адекватного транспорту газів, достатнього надходження поживних речовин і ефективного видалення продуктів життєдіяльності [260]. Було виявлено, що природно постарілі еритроцити видаляються з кровообігу селезінкою, оскільки вони стають менш здатними до деформування. Кожен окремий еритроцит потрапляє в селезінку приблизно два рази на годину, де він «перевіряється» на здатність проходити через крихітні щілини в червоній м'якоті. Тіло застосовує цей вбудований «реометр» для вимірювання деформування еритроцитів і видалення тих, які не пройшли перевірку [260]. Отже, деформація еритроцитів, мабуть, є основним визначальним фактором їх виживання в судинній системі та їх тривалості життя. Таким чином, еритроцити, що піддаються значному механічному впливу можуть бути передчасно видалені з кровотоку через збільшення їх жорсткості. У цьому контексті сублетальну травму можна розглядати як відповідник прискореного процесу старіння еритроцитів. Здорові еритроцити можуть входити і проходити через капіляри набагато меншого розміру, що знижує в'язкість крові в 5-6 разів в порівнянні з в'язкістю крові, що містить жорсткі еритроцити [260].

Вивчення величини механічної резистентності мембрани еритроцитів дозволяє стверджувати щодо стійкості еритроцитів до зсувної деформації в умовах турбулентного потоку [57]. За даними літератури, механічна резистентність забезпечується взаємодією білкового цитоскелету з ліпідним матриксом мембрани і забезпечує циркуляцію еритроцитів в кровоносному руслі без загрози порушення цілісності клітин і фрагментації їх мембрани. Підвищення стабільності плазмолеми може досягатися за рахунок: 1) збільшення в мембрані частки холестерину, але слід мати на увазі при

подальшому зростанні його молярного вмісту понад 55% вже не впливає на дану властивість і 2) за рахунок високого вмісту в мембрані ненасичених жирних кислот [43].

Після операції % клітин при механічному впливі in vitro у всіх категоріях хворих зростав, що свідчить про зниження стійкості еритроцитів до механічного впливу (таблиця 4.6). Така динаміка пояснюється тим, що з початком ШК еритроцити стикаються з неендотелізованою поверхнею трубок, канюль і магістралей апарату ШК, що сприяє адсорбції в першу чергу фібриногену і формених елементів крові на її поверхні, активації системи комплементу. Червоні клітини крові відчувають вплив агресивних чинників екстракорпоральной перфузії, таких як низька/висока температура і гіпероксія, які істотним чином порушують структуру мембрани і метаболізм клітин. Також атеросклероз супроводжується змінами ліпідної структури мембрани еритроцитів, що характеризуються накопиченням продуктів метаболізму фосфоліпідів в ліпідному бішарі та збільшенням абсолютного змісту в ньому загального холестерина і коефіцієнта холестерин/фосфоліпіди. Збільшення цього відношення в бішарі ліпідів призводить до зниження деформування эритроцитів [43]. Це укупі призводить до деструкції еритроцитів під впливом механічних впливів. Проте, в групі 1 і групі 2 еритроцити були більш резистентні до механічного впливу. Можливо в групі 1 це пов'язано з меншою активацією каскаду негативних реакцій при контакті крові з магістралями, а в групі 2 мембраностабілізуючою дією препарату ФДФ. Не виключено, що в групі 1 відбувається формування менш значної кількості еритроцитарних агрегатів у крові, а як відомо, чим більше еритроцитів, які включені в агрегати, тим більше вони сприяють порушенню структури потоку крові, її реології і більш вираженій травмі червоних клітин крові. Одним з механізмів запуску гіперагрегації є контакт крові з чужорідними поверхнями, внаслідок чого відбувається порушення цілісності мембрани еритроцитів і вони

гемолізуються в судинах мікроциркуляторного русла. При зниженні негативного заряду еритроцитів відзначається ослаблення електростатичних сил відштовхування і посилення агрегації клітин. Зміна поверхневого заряду еритроцитів може бути обумовлена підвищенням вмісту глобулінів і фібриногену в плазмі крові або зниженням концентрації альбумінів (несуть досить високий електронегативний заряд) [43]. AdC утворює вистилання альбумінового шару на контактній поверхні, що сприяє посиленню негативного заряду магістралей і більшому відштовхуванню еритроцитів. Є роботи, які продемонстрували, що додавання альбуміну в ПОЗ зменшує утворення ехіноцитів та є потенційним способом зменшення механічної травми [207,279]. Про захисний ефект 4% МЖ і розчину альбуміну на еритроцити, що підлягали механічному стресу, повідомили Sumpelmann et al [314]. Головним недоліком використання розчину альбуміну завжди буде те, що це чужорідний білок для пацієнта, тому ми розробили методику обробки ЕЕК аутоальбуміном пацієнта, а 4% МЖ ми використовуємо як базисний розчин в ПОЗ [106] .

Аналіз проникності мембрани еритроцитів виявив, що резистентність 50% еритроцитів до сечовинного гемолізу у хворих до оперативного втручання в умовах ШК відповідала нормі та знижувалась після хірургічного втручання в трьох групах (рис.4). Тобто, клітини у цих пацієнтів лізувалися вже при менших концентраціях сечовини в розчині ніж до ШК. Це демонструє те, що відбувається підвищення проникності мембрани еритроцитів для низькомолекулярних гідрофільних речовин у даної категорії хворих, але в контрольній групі резистентність до сечовинного гемолізу була статистично нижче ніж в групах з AdC і ФДФ. Таким чином в групі 1 і в групі 2 мембрани еритроцити менш проникні для гідрофільних речовин.

Кислотна резистентність еритроцитів (КРЕ) відображає, в основному, стан фосфоліпідного біслоя і білків мембрани еритроцитів [31]. Даний

феномен можна пояснити не тільки пошкодженням мембрани червоних клітин крові під час перфузії, але і виходом в кровотік молодих форм еритроцитів, що несуть меншу кількість холестеролу на своїй поверхні ніж зрілі клітини [270]. Холестерол визначає щільність упаковки ліпідів мембрани, в'язкість і проникність ліпідного бішару для розчинених у плазмі речовин [47]. Виконання операції в умовах ШК супроводжується підвищенням числа ретикулоцитів в крові у пацієнтів. Це є компенсаторно-пристосувальною реакцією організму і системи крові на крововтрату, гемодилюцію і деструкцію еритроцитів. Під час перфузії відбувається мобілізація кістково-мозкового резерву клітин червоного ростка і в периферичну кров надходять депоновані ретикулоцити, що мають різну ступінь зрілості. Відомо, що ретикулоцити, які утворилися в кістковому мозку ще упродовж 36-44 ч залишаються в кровотворній тканині, після чого виходять в кров, де дозрівають упродовж наступних 24-30 год. При цьому молоді форми ретикулоцитів не здатні в повній мірі здійснювати газотранспортну функцію і мають не повністю сформовану структуру (цитоскелет) і ферментні системи [48,270]. Також зсувна деформація еритроцитів в екстракорпоральному контурі опосередковує зміну форми і лінійних розмірів клітин при постійній величині площі поверхні мембрани, що супроводжується зміною розташування молекул спектрина на внутрішній поверхні ліпідного біслоя. При великих величинах зусилля зсуву, значних деформаціях може статися розрив мембрани в місцях взаємодії молекул спектрина, що веде до її фрагментації або деструкції еритроцитів. Цей механізм пояснює зниження резистентності еритроцитів до кислотного гемолізу після ШК. Встановлено, що кислотному гемолізу передує перенесення кислоти в цитозоль та інгібування білків, далі відбувається розщеплення гемоглобіну з утворенням потужного прооксиданта - гема. Процес аутоокислення гемоглобіну пов'язаний з утворенням супероксид-аніонного-радикалу, що приводить до утворенням

перекису водню, здатної вступати в реакцію Фентона. У зв'язку з цим, лізис еритроцитів в кислотному середовищі багато в чому обумовлюється денатурацією і подальшою агрегацією мембранних білків [67]. Таким чином, час кислотного гемолізу 50% еритроцитів є дуже інформативним показником для оцінки схильності клітин червоної крові до масивного гемолізу в ході ШК. По нашим даним найбільша резистентність до впливу кислоти була в групі 1, а найменша в групі 3. Можливо, за рахунок того, що у еритроцитів в групі 1 через більше відштовхування від екстракорпоральної поверхні менш ушкоджувався фосфоліпідний шар, а у групі з ФДФ мембрана була більш деформуєма без її розриву і пошкодження.

Осмотична резістентність эритроцитів (ОРЕ) відображає стан цитоскелета клітин [11]. Показано, що зниження ОРЕ характерно для механічної жовтяниці, атеросклерозу, пухлин різної локалізації, аутоімунної гемолітичної анемії, спадковому дефіциті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах, спадковому мікросфероцитозі, при захворюваннях печінки, амілоїдозі, при активації пероксидного окислення ліпідів, цукровому діабеті. Зменшення ОРЕ також характерно для масивної крововтрати, що обумовлює надходження в кровообіг молодих форм еритроцитів з високим індексом сферичності [11, 73,76,143].

Проведене нами вивчення ОРЕ у кардіохірургічних хворих показало, що вона була знижена у порівнянні з нормою як до, так і після операції в групі 1, групі 2 і групі 3. Це можна пояснити морбідним фоном: серцевою недостатністю, цукровим діабетом, захворюванням печінки. Кардіохірургічні пацієнти – це категорія хворих, яка страждає хронічною циркуляторною гіпоксією тканин, порушенням реологічних властивостей еритроцитів. У відповідь на ці процеси у них активований еритропоез і надмірний синтез еритропоетину, який стимулює проліферацію зрілих бурстобразующіх одиниць еритроцитів і опосередковує збільшення загального вмісту еритрокаріоцитівів в кістковому мозку і ретикулоцитів в

периферичній крові число яких більше, ніж у здорових людей [65], а ретикулоцити менш стійкі до гіпоосмолярного фактору. Гіпоксія прискорює дозрівання еритрокаріоцитів при відсутності адекватного підвищення рівня еритропоетину, що може опосередковувати недостатнє утворення еритроцитарних протеїнів: білків цитоскелету і антиоксидантних ферментів. Перше, очевидно, пояснює низьку деформованість еритроцитів, а друге - дефіцит каталази і ФДГ в клітинах червоної крові у кардіохірургічних хворих [48].

Типовою реакцією мітохондрій на гіпоксію є їх набухання з подальшим відокремленням процесів окисного фосфорилювання і дихання, що проявляється дефіцитом АТФ і надлишковим накопиченням продуктів розпаду макроергів - аденозиндифосфата і аденозинмонофосфата. При дефіциті АТФ порушуються процеси енергозалежного транспорту іонів через біологічні мембрани, виникає перевантаження клітин іонами кальцію, які опосередковують конверсію ксантиндегідрогенази до ксантиноксидази, що підсилює продукцію вільних радикалів і активує процеси ліпопероксидації і проникності мембран [48].

Після ШК згідно нашим результатам час ОРЕ зменшився в трьох групах, що узгоджуються с даними інших дослідників, які показали, що пошкодження еритроцитів протягом ШК істотно зменшує ОРЕ, порівнянну за величиною, що спостерігається при вроджених анеміях. Аналіз постперфузійного періоду показав, що обробка магістралей адаптуючою композицією та використання препарату ФДФ сприяє більш вираженому позитивному впливу на осмотичну стійкість еритроцитів (таб. 3.7). Особливістю механізму дії ФДФ є регуляція процесів, що відбуваються на мембранному рівні клітин, а саме діяльності натрій-калієвого насоса. Насправді, компенсацію іонного балансу в клітинах здійснює калій-натрієвий насос, робота якого енергозалежна, а при зниженні енергетичного потенціалу через гіпоксію і ацидоз, калій-натрієвий насос перестає

функціонувати, що негайно призводить до дисфункції та загибелі клітин [211].

При кислотному і осмотичному гемолізі руйнуванню клітин передує вплив гемолізина на структурні елементи мембрани і транспорт цього лізуючого агента всередину клітини [31], тому проникнення гемолізина може бути в результаті як власне шкідливої дії агента на білки і фосфоліпіди мембрани з наступним порушенням білок-ліпідних взаємодій, так і через наявні пори в бішарі ліпідів [43]. В результаті відбувається ушкодження внутрішньоклітинних структур і переведення їх в вільно розчинений стан, в тому числі молекул гемоглобіну з подальшою денатурацією [31]. Одночасно відбувається утворення пор в мембрані такого розміру, що розчинений гемоглобін здатний покинути клітку. Вихід окисленого гемоглобіну ще більше підсилює гемоліз еритроцитів, оскільки має властивості кислоти [31]. Це свідчить про те, що в клітинах червоної крові у кардіохірургічних хворих має місце дефіцит білків цитоскелету і антиоксидантних ферментів.

Зменшення резистентності еритроцитів до штучного кровообігу може бути пов'язано з патогенезом основного захворювання у кардіохірургічних пацієнтів, що призводить до підвищенням вмісту холестерину в мембрані еритроцитів і сприяє порушенню взаємодії білкового цитоскелету з ліпідним матриксом мембрани і структурно-функціонального статусу еритроцитів, що служить фоном для підвищеного руйнування еритроцитів під впливом осмотичного і механічного факторів.

Аналіз числа ехіноцитів і сфероцитів в крові у кардіохірургічних хворих виявив достовірне збільшення їх вмісту в післяопераційному періоді у всіх трьох групах ($p<0,001$). При цьому після операції у хворих в групі 3 визначався більш високий вміст ехіноцитів і сфероцитів в крові, ніж у пацієнтів в групі 1 і в групі 2 ($p<0,001$) (таблиця 4.7).

Встановлено підвищення сублетального пошкодження еритроцитів під час штучного кровообігу в групі 1, групі 2 і групі 3 ($p<0,001$) через вплив

агресивних чинників екстракорпоральной перфузії. Використання AdC і препарату ФДФ під час перфузії дозволяє зменшити рівень гемолізу, поліпшити резистентність еритроцитів і зменшити морфологічні зміни еритроцитів. В групі 1 це пов'язано з меншою активацією каскаду негативних реакцій при контакті крові з магістралями, через посилення негативного заряду магістралей і більшому відштовхуванню еритроцитів, а в групі 2 мембраностабілізуючою дією препарату ФДФ.

Вивчення рівню фосфору є критерієм оцінки енергетичного забезпечення клітин. До оперативного втручання гіпофосфатемія була виявлена у 16,8% хворих (n=38), а у 32% простежувалася чітка тенденція до неї, що свідчить про початковий енергетичний дефіцит у даної категорії хворих. Після ШК відзначалося істотне зниження рівня фосфору в групі 1 і групі 3 в порівнянні з доопераційним періодом ($p<0,001$) без статистичної різниці між групами ($p=0,92$). В групі 2 після введення препарату з діючою речовиною ФДФ рівень фосфору достовірно збільшився ($p<0,001$) і був вище ніж в групі 1 і групі 3. Після операції вміст фосфору в крові в групі 2 підвищився в 1,5 раз, в групі 1 знизився в 1,26 рази, а в групі 3 знизився в 1,35 рази. Таким чином двоетапне внутрішньовенне введення ФДФ до ШК і на етапі зігрівання, призводить до корекції гіпофосфатемії і її профілактики після перфузії.

В п'ятому розділі в результаті проведеного аналізу використання помірно гіперосмолярного колоїдного ПОЗ, встановлено, що перфузат з осмолярністю до 510 ммоль/л дозволяє підтримувати стабільну газо-транспортну функцію крові (таблиця 5.1). Динаміка показників IDO2, IVO2, O2ER,% і O2EI,% відповідала етапам операції і температурному режиму. З початком штучного IDO2 зростав до 579,7±112,3 мл/(хв×м2) через роботу оксигенатора. Зниження IVO2 до 30,91±13,31 мл/(хв×м2) пов'язано з етапом охолодження пацієнта і перерозподілом кровотоку. При зігріванні пацієнта відбувалось збільшення IVO2 до 108,1±33,11 мл/(хв×м2)

без суттєвих змін в IDO2 598,8±114,9 мл/(хв×м2). Після ШК споживання кисню збільшилось і IVO2 був 77,15±24,29 мл/(хв×м2), що статистично було на рівні початкових значень.

За даними роботи рівень загального білка пацієнтів до початку штучного кровообігу в групі 1 був 76,43±3,96, в групі 2 77,21±3,71 і в групі 3 78,08±4,0 без статистичної значущості (p=0,193). При застосуванні помірно гіперосмолярного колоїдного ПОЗ після перфузії темп діурезу склав 10,98 [8,24:14,88] мл/кг/год, а відносний гідробаланс був 6,7 (5,32-11,58) мл/кг.

У пацієнтів трьох груп корекцію електролітів проводили з урахуванням етапності перфузії. Контроль і корекцію K^+ упродовж всієї перфузії під контролем діурезу, що дозволив підтримувати рівень K^+ без суттєвих коливань і по закінченню ШК досягнути його цільового рівня 5,01(4,44-5,39) ммоль/л. Корекцію Mg^{2+} проводили на етапі зігрівання пацієнта, перед зняттям затискача з аорти, для досягнення більш рівномірного зігрівання пацієнта за рахунок вазодилятації, усунення спазму коронарних артерій і для профілактиці аритмій. Корекцію Ca^{2+} проводили тільки перед зупинкою АШК, для запобігання мікротромбоутворення і осадження тромбів на мембранах оксигенатора під час ШК. Такий підхід дозволяє збільшити скоротливість серця після відлучення від АШК, продовжити термін ефективної роботи оксигенатора і поповнити рівень кальцію перед введенням протаміну. Відповідно до отриманих результатів рівень Ca_i^{2+} зменшився з початком ШК (p<0,001). На 10 хв. і 60 хв. ШК Ca_i^{2+} був без динаміки (p>0,05). Після корекції Ca_i^{2+}, перед початком зупинки перфузії, його рівень також досяг цільового показника 1,15 (1,09-1,21) ммоль/л. Запропонований склад ПОЗ сприяв тому, що під час проведення ШК рівень Na^+ хоча і коливався упродовж перфузії, але був стабільним і не вимагав корекції (рис.8).

У шостому розділі наданий імплементований комплексний протокол проведення ШК, як результат досліджень дисертаційної роботи, який

включав в себе основні ланки: 1) обробка контуру оксигенатора адаптуючою композицією; 2) введення по схемі препарату з діючою речовиною фруктозо-1,6-дифосфат у пацієнтів з початковим низьким рівнем фосфору; 3) використання помірно гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора з осмолярністю до 510 ммоль/л; 4) корекція електролітів з урахуванням етапності ШК.

Практична значимість протоколу в удосконаленні штучного кровообігу у при кардіохірургічних втручаннях у хворих на ішемічну хворобу серця та вади серця із хронічною серцевою недостатністю за рахунок поліпшення біосумісності контуру оксигенатора, зменшення кількості ехіноцитів і сфероцитів, поліпшення резистентності еритроцитів, зменшення волемічного навантаження на тканини організму, усунення гіпофосфатемії, оптимізування корекції електролітів крові під час перфузії, більш фізіологічного способу підтримки кислотно-лужного стану і кисневого транспорту крові пацієнта.

ВИСНОВКИ

Штучний кровообіг можливо розглядати як перфузійний шок, що виникає в результаті не фізіологічного впливу на організм людини. У дисертаційній роботі вирішено актуальну проблему сучасної кардіохірургії – підвищити якість перфузії при кардіохірургічних втручаннях у хворих на ішемічну хворобу серця та вади серця із хронічною серцевою недостатністю. Одержані нові достовірні дані дозволили оптимізувати і розробити комплексний протокол проведення штучного кровообігу при операціях на серці.

1. Використання адаптуючої композиції ефективно створює шар з аутоальбуміну пацієнта, що підтверджено як електрофореграмами розділення білків адаптуючої композиції після обробки екстракорпорального контуру, так і станом відрізків магістралей після перфузії.

2. Використання адаптуючої композиції дозволяє поліпшити стан еритроцитів при штучному кровообігу зменшуючи в 1,3 рази кількість ехіноцитів ($p<0,001$) і в 1,4 рази кількість сфероцитів ($p<0,001$) в периферичній крові після перфузії в порівнянні з контрольною групою; підтримує показник MCV після перфузії на початковому рівні ($p=0,62$); забезпечує динаміку RDW% і RDWa упродовж перфузії без достовірно істотних змін на відміну від групи контролю. Обробка контура оксигенатора аутоальбуміном зменшує не тільки рівень гемолізу після операції в 1,3 рази ($p<0,001$), але і сублетальну травму еритроцитів через їх більшу резистентність до впливу осмотичного фактору в 1,5 рази ($p<0,001$), механічного пошкодження на 9,43% ($p<0,001$) і кислотного гемолізу в 1,3 рази ($p<0,001$) у порівнянні з контрольною групою.

3. Кардіохірургічні хворі є групою ризику по гіпофосфатемії. На доопераційному етапі у 16,8% пацієнтів спостерігається гіпофосфатемія, а у 32% хворих фосфор знаходиться на нижній межі норми, що призводить до

гіпофосфатемії після штучного кровообігу. Введення препарату з діючою речовиною фруктозо-1,6-дифосфат дозволяє як усунути, так і здійснити профілактичні заходи щодо енергетичного дефіциту клітин у критичні моменти перфузії за рахунок стабілізації рівню фосфатів. В групі з ФДФ після ШК гіпофосфатемія не спостерігається і середнє значення фосфору в 1,5 рази ($p<0,001$) вище в порівнянні з рівнем до перфузії. Рівень фосфору після штучного кровообігу достовірно знижується в групі з адаптуючою композицією в 1,26 рази і в групі контролю в 1,35 рази ($p<0,001$), що є свідченням енергетичного дефіциту в цих групах.

4. Використання ФДФ зменшує кількість ехіноцитів після ШК в 1,3 рази ($p<0,001$), сфероцитів в 2,6 рази ($p<0,001$), рівень гемолізу в 1,4 рази ($p<0,001$) в порівнянні з групою контроля, поліпшує показники осмотичної резистентності еритроцитів в 1,5 рази ($p<0,001$), механічної резистентності на 11% ($p<0,001$), кислотного гемолізу в 1,2 рази ($p<0,001$). При визначенні сечовинного гемолізу, як в групі з ФДФ, так і в групі з AdC, після ШК в розведеннях 40:60, 50:50, 55:45, 60:40 відсоток еритроцитів, що піддалися лізису був статистично нижче ($p<0,001$), ніж в контрольній групі, що надає захист клітинам ще на рівні сублетальної травми. ФДФ забезпечує стабільність еритроцитарних індексів, що підтверджується рівнозначністю показників MCV ($p=0,99$), MCH ($p=0,41$), MCHC ($p=0,1$) до перфузії і після ШК, відсутністю суттєвої динаміки показників RDWa ($p=0,409$) і RDW% ($p=0,491$) протягом перфузії.

5. Застосування помірно гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора на основі модифікованого желатину, реосорбілакту, соди-буфер та маніту дозволяє знизити волемічне навантаження в періопераційному періоді за рахунок адекватного діурезу (темп діурезу після перфузії 11,88±5,31 мл/кг/год), уникнути надмірного відносного гідробалансу по рідині (після перфузії склав 9,67±8,12 мл/кг) і забезпечити стабільність киснево-транспортної функції крові. Розчин 4,2%

Соди-буфер у складі перфузату дозволяє проводити профілактику ацидозу без виникнення алкалозу при змішуванні крові з перфузатом (ВЕ на 10 хв. ШК 0,82±2,03 ммоль/л), підтримувати стабільним показник ВЕ як при зігріванні хворого (-0,11±8,88 ммоль/л), так і після штучного кровообігу (-0,36±2,20 ммоль/л).

6. Первинний об'єм заповнення оксигенатора з помірною гіперосмолярністю до 510 мосм/л при змішуванні перфузату з кров'ю пацієнта суттєво не впливає на еритроцитарні індекси. На 10 хв. перфузії MCV в трьох групах достовірно зменшується (MCV1- 82,33 ± 5,26 fl; MCV2 - 81,86 ± 6,17 fl; MCV3 - 81,23 ± 7,71fl) у порівнянні з показниками до штучного кровообігу (MCV1 - 86,74 ± 3,94 fl; MCV2 - 86,44 ± 4,85 fl; MCV3- 85,18 ± 4,14 fl), але знаходиться в межах фізіологічної норми, як і показники MCH, MCHC, RDW% і RDWa.

7. Розроблений і патогенетично обґрунтований алгоритм корекції електролітів з урахуванням етапності штучного кровообігу дозволяє знизити ризики ускладнень, що пов'язані з корекцією електролітів під час перфузії і сприяє більш фізіологічному проведенню перфузії. Цільовий показник K^+- 5,01 (4,44 – 5,39) ммоль/л після ШК досягається завдяки постійної корекції під час перфузії. Корекція Ca_i^{2+} перед зупинкою штучного кровообігу забезпечує його рівень в межах 1,15 (1,09 – 1,21) ммоль/л, що усуває гіпокальціємію і ризики зайвого мікротромбоутворення на фільтрах оксигенатора, запобігає зменшенню рівня Ca_i^{2+} під час введення протаміну сульфата. Використання запропонованого складу ПОЗ не викликає гіпернатріємію і не вимагає корекції Na^+.

8. Розроблений і імплементований у практику оптимізований протокол проведення штучного кровообігу, який містить звіт приписів, що регулюють порядок дій при проведенні штучного кровообігу спрямований на удосконалення перфузійного забезпечення кардіохірургічних операцій.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При кардіохірургічних операціях, що виконуються зі штучним кровообігом рекомендовано обробляти контур оксигенатора адаптуючою композицією для поліпшення біосумісності контуру оксигенатора.

2. На доопераційному етапі необхідно досліджувати рівень фосфору в крові для цілеспрямованої корекції недостатності фосфатів і профілактики гіпофосфатемії після операції. Рівень фосфору <1,0 ммоль/л є показанням до використання препарату з діючою речовиною фруктозо-1,6-дифосфат під час штучного кровообігу. Введення препарату необхідно проводити в два етапи: 5гр безпосередньо перед початком перфузії і 5 гр. перед зігріванням хворого, швидкість введення препарату 10 мл/хв.

3. Для уникнення надмірної гемодилюції з початком штучного кровообігу кількість розчинів в складі первинного об'єму заповнення оксигенатора, необхідно розраховувати орієнтуючись на вихідний гемоглобін і на гемоглобін, який планується отримати з початком штучного кровообігу.

4. При використанні помірно гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора осмолярність перфузату повинна бути до 510 мосм/л для уникнення волемічного навантаження на тканини і негативного впливу на стан формених елементів крові.

5. Для створення колоїдного тиску і помірної осмолярності в якості базисних розчинів первинного об'єму заповнення оксигенатора рекомендовано застосовувати 4% модифікований желатин, реосорбілакт, маніт і 4,2% соду-буфер для підтримки та нормалізації КОС крові без тенденції зсуву в бік алкалозу.

6. Для більш фізіологічного регулювання рівня електролітів слід уникати їх корегування, не враховуючи особливості перебігу перфузії. Рекомендовано рівень K^+ підтримувати в діапазоні 4,5-5 ммоль/л протягом штучного кровообігу, цільовий рівень Ca_i^{2+} в межах 1,15–1,32 ммоль/л

забезпечувати тільки перед зупинкою штучного кровообігу, корекцію Mg^{2+} проводити під час зігрівання пацієнта перед зняттям затискача з аорти.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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.

2. Клінічне застосування обробки поверхні імплантів адаптуючою композицією для поліпшення їх біосумісних властивостей у реконструктивно-відновлювальній хірургії: методичні рекомендації / М.Т. Картель, О.М. Лазаренко, Т.А. Алексєєва та ін. Київ. 2016. С. 22.

3. Ніконов В.В., Лизогуб К.І., Лизогуб М.В. Інфузійна терапія при пневмонії: що нового? *Медицина невідкладних станів.* 2020 №2 (16) С. 31-36. DOI: 10.22141/2224-0586.16.2.2020.203138

4. 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.

5. Спосіб обробки поверхні контуру оксигенатора при кардіохірургічних операціях: пат. 140413 Україна. № 201908112; заявл. 15.07.2019; опубл. 25.02.2020, бюл. № 4/2020.

6. Спосіб проведення штучного кровообігу: пат. 140409 Україна. № 201908012; заявл. 12.07.2019; опубл. 25.02.2020, бюл. № 4/2020.

7. Удосконалення приживлення алотрансплантатів при герніопластиці методом індивідуальної наноадаптації поверхні імплантатів (експериментальне дослідження) / Алексєєва Т.А., Гомоляко І.В., Грищук Я.І., Лазаренко О.М., Фурманов Ю.О. Журнал Медицина невідкладних станів. 2013. № 3 (50). С. 164-169.

8. Черній В.І., Собанська Л.О. Комплексний протокол проведення штучного кровообігу при кардіохірургічних втручаннях / Медицина невідкладних станів. 2021. №6 (17). С.135-145

9. Асатрян Т. Т., Гайковая Л. Б., Слепышева В. В. Значимость глицеринового теста с графическим определением скорости лизиса эритроцитов для скрининга наследственного сфероцитоза. *Трансляционная медицина*. 2019. 6(6). С. 51–59.

10. 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.

11. Борисов Ю. А., Спиридонов В. Н., Суглобова Е. Д. Резистентность эритроцитарных мембран: механизмы, тесты, оценка (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007. № 12. С. 36-39.

12. Влияние искусственного кровообращения на морфологические характеристики эритроцитов и газотранспортную функцию крови / Г.Г. Хубулава, Д.Ю. Романовский, А.М. Волков и др. Вестник российской военно-медицинской академии.2019. Т.2, №66. С. 7-12.

13. Возможности противогипоксической защиты при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения / Сморкалов А. Ю., Бричкин Ю. Д., Пичугин В. В., Богуш А. В., Мельников Н. Ю. Медицинский альманах. 2015. № 3 (38). С. 136-138.

14. Воробьев А. И. Руководство по гематологии: в 3-х томах. Т.3. М.: Ньюдиамед. 2007. 416 с.

15. Горн М. М., Хейтц У.И. Сверинген П.Л., Вебер К.С. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс (краткое руководство) / пер. с англ. СПб. М.: Невский диалект, 2000. 320 с.

16. Гуменюк М.І., Моногарова Н.Є. Вплив реосорбілакту на газовий склад і кислотно-основной стан крові у хворих ідіопатичним фіброзуючим альвеолітом. *Український пульмонологічний журнал*. 2007. №1. С.29 – 31.

17. Дементьева И. И. Лабораторная диагностика и клиническая оценка нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии. Монография. РНЦХ РАМН. Москва. 2007. 161с.

18. Дуткевич И. Г. Тактика экстренной диагностики и лечения гемолитических гемотрансфузиологических осложнений. *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. 2007. № 5. С. 77-80.

19. Зинчук В. В. Деформируемость эритроцитов: физиологические аспекты. *Успехи физиологических наук*. 2001. Т. 32, №3. С. 64 – 76.

20. Изменение поверхности стентов после нахождения в организме (экспериментальное исследование) / Алексеева Т. А., Сморжевский В. И., Лазаренко О. М., Тиньков В. А., Береговой О. В., Ошкадёров С.П. Клінічна хірургія. 2010. №.11-12. С. 4.

21. Интенсивная терапия. Реанимация. Первая помощь: учебное пособие / под ред. В.Д. Малышева. М.: Медицина, 2000. 464 с.

22. Интерпретация показателей крови на автоматическом гематологическом анализаторе / Д.С. Сачилович, О.А. Шумак, Ж.Н. Пугачева, Е.П. Лукьяненко, Т.П. Кляпец. Гомель: ГУ РНПЦ РМиЭЧ, 2018. 26 с.

23. Кардиоанестезиология. Искусственное кровообращение. Защита миокарда / под ред. В.Б. Максименко. Киев.: Книга плюс, 2007. 244 с.

24. Кислотная, осмотическая и ультразвуковая резистентность эритроцитов больных, получавших лечение регулярным гемодиализом / В. Н. Спиридонов, Ю. А. Борисов, Е. Н. Левыкина и др. Нефрология. 2004. Т. 8, № 3. -С. 22-31.

25. Кленова Н. А. Биохимические механизмы дезинтеграции эритроцитов человека в различных условиях функционирования: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.04. Тюмень, 2003. 36 с.

26. Кузьков В. В., Киров М. Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии: монография. Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2008. С. 244.

27. Лабораторное дело / Левина Л. Д. и др. 1993. №3. С. 23 – 25.

28. Либова Л. Т. Применение препаратов магния в практике врача-кардиолога с целью антигипертензивной и антиаритмической терапии. *Ліки України.* 2014. № 7-8 (183-184). С.82-86.

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

30. Ломиворотов В. В., Исмоилов С. М., Бобошко В. А., Ландони Д. Международный опрос о применении кальция при отключении от искусственного кровообращения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021. 18(3). С. 66-71. DOI: https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-3-66-71

31. Лысенко А. В. Кровь: функции, свойства и группы *Инновационная наука.* 2019. № 9. С. 113-115.

32. Мальцева И. В. Структурно-функциональный статус эритроцитов при постперфузионном гемолизе различной степени выраженности: дис. …канд. мед. наук: 03.03.04. Томск, 2013. С. 164.

33. Меньшугин И. Н. Искусственное кровообращение у детей в условиях ганглионарной блокады и пульсирующего кровотока: руководство для врачей. СПб: Специальная Литература, 1998. 127 с.

34. Механизмы регуляции объема эритроцитов у кардиохирургических больных с умеренным и выраженным гемолизом после операций на остановленном сердце / Чумакова С.П., Новицкий В.В., Уразова О.И., Петрова И.В., Шипулин В.М., Сапрыкина Э.В., Хохлов О.А. Бюллетень сибирской медицины. 2012. Т. 11, № 6, С. 106-109.

35. Молекулярные нарушения мембраны эритроцитов при патологии разного генеза являются типовой реакцией организма: контуры проблемы / В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева, Е. А. Степовая и др. Бюллетень сибирской медицины. 2006. № 2. С. 62-70.

36. Морозова В. Т., Луговская С. А., Почтарь М. Е. Эритроциты: структура, функции, клинико-диагностическое значение (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007. №10. С. 21 – 35.

37. Морфологические изменения эритроцитов при проведении искусственного кровообращения у больных с тетрадой Фалло / А. Г. Эрстекис, Д. Н. Староверов, Н. А. Стрижков, И. М. Байбеков. Клиническая физиология кровообращения. 2007. №3. С. 62-66.

38. Нормальная физиология: курс лекций / В. И. Кузнецов, А. И. Божко, А. П.Соколов, И. В.Городецкая. 4-е издание. Витебск: ВГМУ. 2012. 612 с.

39. Овчинникова О. А., Тихомирова И. А. Реологические свойства крови в условиях модификации энергетического баланса эритроцитов. *Ярославский педагогический вестник*. 2012. Т. 3, № 3. С. 134-139.

40. Осипов В. П. Основы искусственного кровообращения. М.: Меди цина, 1976. 319 с.

41. Патофизиология: учебник: в 2 т. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. 4-е изд., перераб. и доп. ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 2. 640 с.

42. Принципы и методы коррекции метаболического ацидоза, возникающего во время реперфузии при операциях на сердце с искусственным кровообращением / Черний В.И., Кузнецова И.В., Момот Н.В., Рогова Ю.А., Киряев А.А., Третьяк В.В., Дюбанова С.Е. Украинский журнал экстремальной медицины им. Г.А. Можаева. 2007. №3.

43. Северин Е. С., Алейникова Т. Л., Осипов Е. В., Силаева С. А. Биологическая химия. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 364 с.

44. Селезнёв А. В. Резистентность эритроцитов при геморрагических тромбоцитопатиях и тромбоцитарно-сосудистый гемостаз. Проблемы гематологии. 2004. № 4. С. 35-42.

45. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью / Румянцева С. А., Оганов Р. Г., Силина Е. В., Ступин В. А. и др. Ч. 1. Коррекция тканевого энергодефицита. *Кардиоваск. тер. профил*. 2012. 11(6). С. 44–49.

46. Содержание АТФ и 2,3-ДФГ в эритроцитах при консервации и воздействии озона / Крылов В. Н., Дерюгина А. В., Симутис И. С., Бояринов Г. А., Сенюрина А. И. Биомедицина. 2014. № 2. Р. 37-42.

47. Стандартизация оценки интраоперационного гемолиза при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения / Дементьева И. И., Морозов Ю. А., Чарная М. А., Лаптий А. В., Гладышева В. Г., Савостьянова Н. М. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2010. № 4. С. 75-78.

48. Строение и функция эритроцита в норме и при критических состояниях / Мороз В.В., Голубев А.М., Афанасьев А.В., Кузовлев А.Н., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Черныш А.М. Общая реаниматология. 2012. VIII, 1. С. 52-60.

49. Трещинский А.И., Трещинская М.А. Реосорбилакт и сорбилакт, как препараты инфузионной терапии в неврологии. *Мистецтво лікування.*2006 №12(036). С. 66-68.

50. Трошкина Н. А., Циркин В. И., Дворянский С. А. Эритроцит: строение и функции его мембраны. *Вятский медицинский вестник*. 2007. № 2-3. С. 32-40.

51. Факторы внутрисосудистого гемолиза у кардиохирургических больных после операций с искусственным кровообращением / Чумакова С. П., Уразова О., Новицкий В. В. И др. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012. Т. 67, № 7. С. 15-19.

52. Физиологические параметры искусственного кровообращения с точки зрения доказательной медицины (часть 2) / Корнилов И. А., Пономарев Д. Н., Шмырев В. А., Скопец А. А., Синельников Ю. С., Ломиворотов В. В. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. Том 13, № 3. С. 26-42. DOI: https://doi.org/10.21292/2078-5658-2016-13-2-57-69

53. Холодов Д. Б. Николаевский В. А., Резван С. Г. Изучение структурно-функциональных свойств мембран эритроцитов,

модифицированных кеторолака трометамином. Вестник ВГУ, Серия: Химия, биология, фармация. 2009. № 1. С. 129-135.

54. Шакирова Э. М., Землякова Э. И. Оценка анализов крови в общей врачебной практике. *Практическая медицина*. 2011. № 48. С. 25-28.

55. Яхно Т. А. Агрегантное состояние и кооперативные реакции компонентов цельной крови в норме и патологии: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 03.01.02. Нижний Новгород, 2011. 317 с.

56. A randomizedclinical trial comparing the effect of rapidly infused crystalloids onacid-base status in dehydrated patients in the emergency department / Hasman H.et al. Int. J. Med. Sci. 2012. 9. P. 59-64.

57. Abou-Seif M. A., Rabia A., Nasr M. Antioxidant status, erythrocyte membrane lipid peroxidation and osmotic fragility in malignant lymphoma patients. *Clin Chem Lab Med.* 2000 Aug. 38(8). P.737-42. doi: 10.1515/CCLM.2000.104. PMID: 11071066.

58. Albumin-coated Amberlite XAD-7 resin for hemoperfusion in acute liver failure. Part II: in vivo evaluation / Hughes R. et al. Artif Organs. 1979 Feb. 3(1). P. 23-6. doi: 10.1111/j.1525-1594. 1979.tb03800. x.

59. Alghamdi A. A., Al-Radi O. O., Latter D. A. Intravenous magnesium for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. *J. Card. Surg*. 2005. Vol. 20. P. 293–299.

60. Alterations of hemorheological parameters and tubulin content in erythrocytes from diabetic subjects / Nigra A. D., et al. Int J Biochem Cell Biol. 2016 May. 74. 109-20. doi: 10.1016/j.biocel.2016.02.016. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26923290.

61. Alva N., Alva R., Carbonell T. Fructose 1,6-Bisphosphate: A Summary of Its Cytoprotective Mechanism. *Curr Med Chem.* 2016. 23(39). P. 4396-4417. DOI**:** 10.2174 / 092986732366616101414425O. PMID: 27758716.

62. An ex vivo evaluation of blood coagulation and thromboresistance of two extracorporeal circuit coatings with reduced and full heparin dose. Interact / Teligui L. et al. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2014. 18. P. 763–769.

63. Arensdorf J., Petitt H., Holt D. Improving hemolysis levels associated with cardiotomy suction. *Perfusion.* 2018. Nov. 33(8). P. 612-617. doi: 10.1177/0267659118772456.

64. Association Between Hyperoxemia and Increased Cell-Free Plasma Hemoglobin During Cardiopulmonary Bypass in Infants and Children / Gretchen C. et al. Pediatr Crit Care Med. 2021 Sep 24. doi: 10.1097/PCC.0000000000002814.

65. Association between ionized magnesium and postoperative shivering / Nakayama T., et al. J Anesth. 2021 Jun. 35(3). P. 412-419. doi: 10.1007/s00540-021-02914-y.

66. Association of plasma dilution with cardiopulmonary bypass-associated bleeding and morbidity Brauer S. D., Applegate R. L. II, Jameson J. J. et al. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 2013. Vol. 27. P. 845–852.

67. Atrial fibrillation in cardiac surgery / Baeza-Herrera L. A., Rojas-Velasco G., Márquez-Murillo M.F., Portillo-Romero A.D.R., Medina-Paz L., Álvarez-Álvarez R., Ramos-Enríquez Á., Baranda-Tovar F.M. Arch Cardiol Mex. 2019. 89(4). P. 348-359. doi: 10.24875/ACM.19000134.

68. Aydin S., Aydin S. A new mechanism of the protamine-dependent hypotension after cardiopulmonary bypass and the role of

calcium. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2019 Jul. 31.65(6). P. 28-32. PMID: 31472056.

69. Babu N. Influence of hypercholesterolemia on deformability and shape parameters of erythrocytes in hyperglycemic subjects. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009. Vol. 41, № 3. P. 169-177.

70. Basitha K., Sukardi R., Farida Soenarto R., Wardoyo S. The value of procalcitonin in systemic inflammatory response syndrome after open-heart surgery for CHD. Cardiol Young. 2019 Nov. 29(11). P. 1335-1339. doi: 10.1017/S1047951119001847.

71. Baskurt O. K., Meiselman H. J. Erythrocyte aggregation: basic aspects and clinical importance. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013. 53(1-2). P. 23-37. doi: 10.3233/CH-2012-1573.

72. Basu A., Chakrabarti A. Defects in erythrocyte membrane skeletal architecture. *Adv Exp Med Biol*. 2015. 842. P. 41-59. doi: 10.1007/978-3-319-11280-0_4. PMID: 25408336.

73. Biran R., Pond D. Heparin coatings for improving blood compatibility of medical devices. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017. 112. P.12-23. PMID: 28042080. https://doi.org/10.1016/j. addr.2016.12.002

74. Blood-contacting biomaterials: in vitro evaluation of the hemocompatibility / Weber M., et al. Front Bioeng Biotechnol. 2018. 6. 99. PMID: 30062094. https://doi. org/10.3389/fbioe.2018.00099

75. Boldt J. Volume therapy in cardiac surgery: does the kind of fluid matter? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1999 Dec. 13(6). P. 752-63. doi: 10.1016/s1053-0770(99)90134-9. PMID: 10622663.

76. Boldt et al. Influence of different volume replacement strategies on inflammation and endothelial activation in the elderly undergoing major abdominal surgery. *Intensive Care Med*. 2004. 30. P. 416-422.

77. Bronicki R.A., Hall M. Cardiopulmonary Bypass-Induced Inflammatory Response: Pathophysiology and Treatment. *Pediatr Crit Care Med*. 2016. 17 (8). P. 272-278.

78. Byrnes J.R., Wolberg A.S. Red blood cells in thrombosis. *Blood*. 2017 Oct 19. 130(16). P.1795-1799. doi: 10.1182/blood-2017-03-745349.

79. Bueno R., Resende A.C., Melo R., Neto V.A., Effects of hypertonic saline-dextran solution in cardiac valve surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2004 Feb. 77(2). P. 604-11; discussion 611. doi: 10.1016/S0003-4975(03)01486-3. PMID: 14759446.

80. Bunn F., Alderson P., Hawkins V. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2003. 1. CD001319.

81. Calcium Transport and Signaling in Mitochondria / Bravo-Sagua R., Parra V., López-Crisosto C., Díaz P., Quest AF, Lavandero S. Compr Physiol. 2017 Mar. 16. 7(2). P. 623-634. doi: 10.1002/cphy.c160013.

82. Can cardiopulmonary bypass system with blood priming become a new standard in coronary surgery? / Mak M. A. J. Kardiol Pol. 2016. 74(8). 726-732. doi: 10.5603/KP. a2016.0018.

83. Canaday S., Rompala J., Rowles J., Fisher J. Chronic Severe Hyponatremia and Cardiopulmonary Bypass: Avoiding Osmotic Demyelination Syndrome. *J Extra Corpor Technol*. 2015 Dec. 47(4). P. 228-30. PMID: 26834285; PMCID: PMC4730166.

84. Cardiopulmonary bypass temperature, hematocrit, and cerebral oxygen delivery in humans / Cook D. J., Oliver W. C. Jr, Orszulak T. A. et al. Ann. Thorac. Surg. 1995. Vol. 60. P. 1671–1677.

85. Cardiopulmonary bypass with modified fluid gelatin and heparin-coated circuits / Jansen P. G., et al. Br J Anaesth. 1996 Jan. 76(1). 13-9. doi: 10.1093/bja/76.1.13. PMID: 8672354.

86. Cardiovascular consequences of hypophosphatemia / Ariyoshi N., Nogi M., Ando A., Watanabe H., Umekawa S. Panminerva Med. 2017. Sep. 59(3). P. 230-240. doi: 10.23736/S0031-0808.17.03331-6.

87. Carvalho Filho E. B., Marson F. A., Costa L. N., Antunes N. Vacuumassisted drainage in cardiopulmonary bypass: advantages and disadvantages. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014. 29 (2). P. 266- 271.

88. Cattani L., Costrini R., Lazzarino G., Diana M., Fructose-1,6-diphosphate counteracts potassium effects on cardiac muscle. *Pharmacol Res Commun.* 1984 Aug. 16(8). 785-93. doi: 10.1016/s0031-6989(84)80055-7.

89. Cavallini L., Deana R., Francesconi M. A., Alexandre A. Fructose-1, 6-diphosphate inhibits platelet activation. *Biochem Pharmacol*. 1992. 43. P. 1539-44.

90. Cell-Free Plasma Hemoglobin and Male Gender Are Risk Factors for Acute Kidney Injury in Low Risk Children Undergoing Cardiopulmonary Bypass / Kim-Campbell N, et al. Crit Care Med. 2017 Nov. 45(11). e1123-e1130. doi: 10.1097/CCM.0000000000002703.

91. Chiletti R., Horton S., Bednarz A., Bartlett R. Safety of nitric oxide added to the ECMO circuit: A pilot study in children. *Perfusion.* 2018. 33. P. 74–76. doi: 10.1177/0267659117720495

92. Chrysant S. G., Chrysant G. S. Association of hypomagnesemia with cardiovascular diseases and hypertension. *Int J Cardiol Hypertens.* 2019 Apr 23. 1. P. 100005. doi: 10.1016/j.ijchy.2019.100005. PMID: 33447739; PMCID: PMC7803063.

93. Clinical performance and biocompatibility of poly(2-methoxyethylacrylate)—coated extracorporeal circuits / Gunaydin S. et al. Ann. Thorac. Surg. 2002. 74. P. 819–824. doi: 10.1016/S0003-4975(02)03796-7

94. Coagulation, fibrinolysis, and cell activation in patients and shed mediastinal blood during coronary artery bypass grafting with a new heparin-coated surface / Johnell M., et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2002. 124(2). P. 321-32. https://doi.org/10.1067/mtc.2002.122551

95. Cohen J., Kogan A., Sahar G., Lev S. Hypophosphatemia following open heart surgery: incidence and consequences. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2004. 26. P. 306-10. DOI: 10.1016/j. ejcts.2004.03.004

96. Comparable biocompatibility of Phisio- and Bioline-coated cardiopulmonary bypass circuits indicated by the inflammatory response / Thiara A. S., et al. Perfusion. 2010. 25. P. 9–16. doi: 10.1177/0267659110362822

97. Comparison of blood activation in the wound, active vent,' and cardiopulmonary bypass circuit. Ann Thorac Surg. 2008. Vol. 86, № 2. P. 537—541.

98. Comparison of a New Heparin-coated Dense Membrane Lung with Nonheparin-coated Dense Membrane Lung for Prolonged Extracorporeal Lung Assist in Goats / Ichinose K., et al. Artif. Organs. 2004. 28. P. 993–1001. doi: 10.1111/j.1525-1594.2004.07312. x.

99. Comparison of postoperative cognitive decline in patients undergoing conventional vs miniaturized cardiopulmonary bypass: A randomized, controlled trial / Yuhe K., et al. Ann Card Anaesth. 2020 Jul-Sep. 23(3). P. 309-314. doi: 10.4103/aca.ACA_192_18.

100. Correlation between the hematocrit and slow coronary flow / Wang S., et al. Clin Hemorheol Microcirc. 2014. 58(2). P. 297-305. doi: 10.3233/CH-121659.

101. D'Alessandro A., Xia Y. Erythrocyte adaptive metabolic reprogramming under physiological and pathological hypoxia. *Curr Opin*

Hematol. 2020 May. 27(3). P. 155-162. doi: 10.1097/MOH.0000000000000574.

102. De Foe G. R., Ross C. S., Olmstead E. M. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg*. 2001. Vol. 71. P. 769–776.

103. Del Felice A, Tessari M, Formaggio E, Menon T, Petrilli G, Gamba G, Scarati S, Masiero S, Bortolami O, Faggian G. Hemoglobin Concentration Affects Electroencephalogram During Cardiopulmonary Bypass: An Indication for Neuro-Protective Values. Artif Organs. 2016 Feb;40(2):169-75. doi: 10.1111/aor.12533.

104. Dias H. B., de Oliveira J. R., Donadio M.V.F., Kimura S. Fructose-1,6-bisphosphate prevents pulmonary fibrosis by regulating extracellular matrix deposition and inducing phenotype reversal of lung myofibroblasts. *PLoS One.* 2019 Sep 11. 14(9). e0222202. doi: 10.1371/journal.pone.0222202. PMID: 31509566; PMCID: PMC6738633.

105. Didlake R., Kirchner K. A., Lewin J., Attenuation of ischemic renal injury with fructose 1, 6-diphosphate. *J Surg Res* 1989. 47. 220-6.

106. Dineen R., Thompson C. J., Sherlock M. Hyponatraemia - presentations and management. *Clin Med (Lond).* 2017 Jun. 17(3). P. 263-269. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-263. PMID: 28572229; PMCID: PMC6297575.

107. DiNicolantonio J. J., Liu J., O'Keefe J. H. Magnesium for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Open Heart.* 2018 Jul 1. 5(2). e000775. doi: 10.1136/openhrt-2018-000775. PMID: 30018772; PMCID: PMC6045762.

108. Does a hyperoncotic cardiopulmonary bypass prime affect extravascular lung water and cardiopulmonary function in patients undergoing coronary artery bypass surgery? / Eising G. P., Niemeyer M., Günther T., Tassani P., Pfauder M., Schad H., Lange R. Eur J Cardiothorac

Surg. 2001 Aug. 20(2). P. 282-9. doi: 10.1016/s1010-7940(01)00804-1. PMID: 11463545.

109. Dongaonkar R. M. Myocardial microvascular permeability, interstitial oedema, and compromised cardiac function. *Cardiovascular research.* 2010. Т. 87. №. 2. P. 331-339.

110. Effects of fructose-1,6-diphosphate on endo- and myocardial purine metabolism during coronary artery bypass grafting surgery / Gal J. J Cardiovasc Surg. 2007 Dec. 48(6). P. 751-6. PMID: 17947933.

111. Elçi M. E., Kahraman A., Mutlu E., İspir C. S. Effects of Minimal Extracorporeal Circulation on the Systemic Inflammatory Response and the Need for Transfusion after Coronary Bypass Grafting Surgery. *Cardiol Res Pract*. 2019 Jun 4. 2019. 1726150. doi: 10.1155/2019/1726150. PMID: 31275639; PMCID: PMC6589289.

112. Elliott T. L., Braun M. Electrolytes: Potassium Disorders. *FP Essent*. 2017 Aug. 459. P. 21-28. PMID: 28806047.

113. Endothelialization and characterization of titanium dioxide-coated gas-exchange membranes for application in the bioartificial lung / Pflaum M., et al. Acta Biomater. 2017. 50. P. 510–521. doi: 10.1016/j.actbio.2016.12.017.

114. Eremenko A.A., Medvedeva L.A., MInbolatova N.M., Oĭstrakh A.S. The efficacy of the rheosorbilact during the cardiovascular surgery. Khirurgiia (Mosk). 2013;(8):59-66. Russian. PMID: 23996042.

115. Erythrocyte deformability and oxidative stress in" inflammatory bowel disease / T. Akman, M. Akarsu, H. Akpinar et al. Dig Dis Sci. 2012. Vol. 57, № 2. P. 458-464.

116. Erythrocyte osmotic fragility and lipid peroxidation in experimental hyperthyroidism / Yücel R., et al. Endocrine. 2009 Dec. 36(3). P. 498-502. doi: 10.1007/s12020-009-9251-6.

117. Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone / Ellsworth M. L., Ellis C. G., Goldman D., Stephenson A. H., Dietrich H. H., Sprague R. S. Physiology (Bethesda). 2009 Apr. 24. P. 107-16. doi: 10.1152/physiol.00038.2008.

118. Experimental study to reduce the body`s foreign body reaction to prosthetic mesh implantation in the surgic treatment of abdominal hernias / F. Ilchenko, et al. Hernia. 2013. Vol. 17. (Suppl 2). May. P.S66, P110

119. Farias L. A., Willis M., Gregory G. A. Effects of fructose-1, 6-diphosphate, glucose, and saline on cardiac resuscitation. *Anesthesiology.* 1986. 65. P. 595-601.

120. Fenech M., Garcia D., Meiselman H. J., Cloutier G. A particle dynamic model of red blood cell aggregation kinetics. *Ann Biomed Eng.* 2009 Nov. 37(11). P. 2299-309. doi: 10.1007/s10439-009-9775-1.

121. Ferraris V. A., Ferraris S. P. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg*. 2007 May. 83(5 Suppl). S27-86. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.02.099.

122. Fibronectin coating of oxygenator membranes enhances endothelial cell attachment / Cornelissen C. G., Dietrich M., Gromann K., Frese J., Krueger S., Sachweh J.S., Jockenhoevel S. Biomed. Eng. Online. 2013. 12. P. 7. doi: 10.1186/1475-925X-12-7

123. Figge J. J. Integration of acid-base and electrolyte disorders. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. P. 372 -390. doi: 10.1056/ NEJMc1414731

124. Fischer D. J., Torrence N. J., Sprung R. J., Spence D. M. Determination of erythrocyte deformability and its correlation to cellular ATP release using microbore tubing with diameters that approximate

resistance vessels in vivo. *Analyst.* 2003 Sep. 128(9). P. 1163-8. doi: 10.1039/b308225n. PMID: 14529024.

125. Ford J. Red blood cell morphology. *Int J Lab Hematol*. 2013 Jun. 35(3). P. 351-7. doi: 10.1111/ijlh.12082.

126. Frankel D. S. Ventricular arrhythmias after cardiac surgery: failing the stress test. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 25. 60(25). P. 2672-3. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.028.

127. Fransen E., Maessen J., Dentemer M. Impact of blood transfusion on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest.* 1999. Vol. 116. P. 1233–1239.

128. Frequency of Thrombocytopenia and Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation Compared With Cardiopulmonary Bypass and the Limited Sensitivity of Pretest Probability Score / Arachchillage D.R.J., Laffan M., Khanna S., Vandenbriele C., Kamani F., Passariello M., Rosenberg A., Aw T.C., Banya W., Ledot S., Patel B.V. Crit Care Med. 2020. May. 48(5). e371-e379. doi: 10.1097/CCM.0000000000004261

129. Fructose 1,6-Bisphosphate as a Protective Agent for Experimental Fat Grafting / Lv T., et al. Stem Cells Transl Med. 2019 Jun. 8(6). P. 606-616. doi: 10.1002/sctm.18-0212. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30779327; PMCID: PMC6525580.

130. Fructose-1,6-bisphosphate preserves glucose metabolism integrity and reduces reactive oxygen species in the brain during experimental sepsis / Catarina A. V., et al. Brain Res. 2018 Nov 1. P. 1698:54-61. doi: 10.1016/j.brainres.2018.06.024. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29932894.

131. `Gedde M.M., Yang E., Huestis W.H. Resolution of the paradox of red cell shape changes in low and high pH. Biochim Biophys

Acta. 1999 Mar 4;1417(2):246-53. doi: 10.1016/s0005-2736(99)00007-3. PMID: 10082800.

132. Global and Extended Coagulation Monitoring during Extracorporeal Lung Assist with Heparin-Coated Systems in ARDS Patients / Gerlach M. *Int. J. Artif. Organs*. 1997. 20. P. 29–36. doi: 10.1177/039139889702000107

133. Gonzales-Rubio C., Jimenez-Clavero M. A., Fontan G. Biol Chem. 1994. № 269. P. 26017-2624.

134. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015 Sep 23. 7(9). P. 8199-226. doi: 10.3390/nu7095388.

135. 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*. 22 December 2017 https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01110.

136. Gu Y. J., Boonstra P. W. Selection of priming solutions for cardiopulmonary bypass in adults. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* 2006 Jan 1. 2006(109). doi: 10.1510/mmcts.2005.001198.

137. Gunnerson K. J., Saul M., He S., Kellum J. A. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care.* 2006 Feb. 10(1). R22. doi: 10.1186/cc3987.

138. Haase M., Bellomo R., Haase-Fielitz A. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2010. Vol. 55, № 19. P. 2024-2033.

139. Habib R. H., Zacharias A., Schwann T. A. Adverse effects of low hematocritduring cardiopulmonary bypass in the adult: should current

practice be changed? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2003. Vol. 125. P. 1438–1450.

140. Habib R. H., Zacharias A., Schwann T. A. 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. P. 1749–1756.

141. Haemolysis index: validation for haemolysis detection during extracorporeal membrane oxygenation / Boissier E., Lakhal K., Senage T., Bizouarn P., Lepoivre T., Nicolet J., Roussel J.C., Rozec B, Vourc'h M, Bigot-Corbel E. Br J Anaesth. 2020 Aug. 125(2). e218-e220. doi: 10.1016/j.bja.2020.04.080.

142. Hardin C. D., Roberts T. M. Metabolism of exogenously applied fructose 1,6-bisphosphate in hypoxic vascular smooth muscle. *Am J Physiol.* 1994 Dec. 267 (6Pt2). H2325-32. doi: 10.1152/ajpheart.1994.267.6.H2325. PMID: 7810732.

143. Haybar H., Pezeshki S. M. S., Saki N. Evaluation of complete blood count parameters in cardiovascular diseases: An early indicator of prognosis? *Exp Mol Pathol.* 2019 Oct. 110. 104267. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.104267.

144. He T., He J., Wang Z., Cui Z. Modification strategies to improve the membrane hemocompatibility in extracorporeal membrane oxygenator (ECMO) Adv. *Compos. Hybrid Mater*. 2021. 1–18. doi: 10.1007/s42114-021-00244-x.

145. Heames R. M., Cope R. A. Hypophosphataemia causing profound cardiac failure after cardiac surgery. Anaesthesia. 2006. 61. P. 1211-1213. doi:10.111/j.1365- 2044.2006.04839

146. Helms C. C., Gladwin M. T., Kim-Shapiro D. B. Erythrocytes and Vascular Function: Oxygen and Nitric Oxide. *Front Physiol.* 2018 Feb 22. 9. 125. doi: 10.3389/fphys.2018.00125.

147. Heming N., Moine P., Coscas R., Annane D. Perioperative fluid management for major elective surgery. January 2020. Vol. 107. Issue 2. P. e56-e62. https://doi.org/10.1002/bjs.11457.

148. Hemoglobin Concentration Affects Electroencephalogram During Cardiopulmonary Bypass: An Indication for Neuro-Protective Values / Del Felice A., Tessari M., Formaggio E., Menon T., Petrilli G., Gamba G., Scarati S., Masiero S., Bortolami O., Faggian G.. Artif Organs. 2016 Feb. 40(2). P. 169-75. doi: 10.1111/aor.12533. Epub 2015 Jul 6. PMID: 26147999.

149. Hemolysis and Nonhemorrhagic Stroke During Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation / Saeed O., et al. Ann Thorac Surg. 2019 Sep. 108(3). 756-763. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.03.030.

150. Hendrix R.H., Ganushchak Y. M., Weerwind P. W. Oxygen delivery, oxygen consumption and decreased kidney function after cardiopulmonary bypass. *PLoS One.* 2019. 14(11). e0225541. doi: 10.1371/journal.pone.0225541

151. Hereditary red cell membrane defects: diagnostic and clinical aspects / W. Barcellini, P. Bianchi, E. Fermo et al. Blood Transfus. 2011. Vol. 9, № 3. P. 274-277. doi: 10.2450/2011.0086-10.

152. Hidalgo C. Calcium Rules. *Circulation.* 2017 Apr 11. 135(15). P. 1379-1381. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024244.

153. Hizuka K., Kato T., Shiko Y., Kawasaki Y. Ionized Hypomagnesemia Is Associated With Increased Incidence of Postoperative Atrial Fibrillation After Esophageal Resection: A Retrospective Study. *Cureus.* 2021 Aug 11. 13(8). e17105. doi: 10.7759/cureus.17105.

154. Hogan M., Berger J. S. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med.* 2020 Apr. 25(2). P.160-173. doi: 10.1177/1358863X19898253.

155. Howitt S. H., Grant S. W, Campbell N. G., Malagon I., Are Serum Potassium and Magnesium Levels Associated with Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 May. 34(5). P. 1152-1159. doi: 10.1053/j.jvca.2019.10.045.

156. Huang C. L., Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Oct. 18(10). P. 2649-52. doi: 10.1681/ASN.2007070792.

157. Hydroxyethyl starch 6%, 130/0.4 vs. a balanced crystalloid solution in cardiopulmonary bypass priming: a randomized, prospective study / Gurbuz H. A. et al. J Cardiothorac Surg. 2013 Apr. 88. P. 71. doi: 10.1186/1749-8090-8-71.

158. Hypertonic solution decreases extravascular lung water in cardiac patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery / Lomivorotov V. V., et al. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2013 Apr. 27(2). P. 273-82. doi: 10.1053/j.jvca.2012.06.013.

159. Hypophosphatemia in critically ill adults and children - A systematic review / Reintam Blaser A. et al. Clin Nutr. 2021 Apr. 40(4). 1744-1754. doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.045. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33268142.

160. Hypothermic preservation of endothelialized gas-exchange membranes / Pflaum M., et al. Artif. Organs. 2020. 44. e552–e565. doi: 10.1111/aor.13776.

161. Identifying an optimal seeding protocol and endothelial cell substrate for biohybrid lung development / Zwirner U., et al. Tissue Eng. Regen. Med. 2018. 12. P. 2319–2330. doi: 10.1002/term.2764.

162. Increased oxygen consumption after cardiac surgery is associated with the inflammatory response to endotoxemia / Oudemans-van Straaten HM, et al. Intensive Care Med. 1996 Apr. 22(4). 294-300. doi: 10.1007/BF01700449. PMID: 8708165.

163. Inflammatory response to colloids compared to crystalloid priming in cardiac surgery patients with cardiopulmonary bypass / Liou H. L., et al. Chin J Physiol. 2012 Jun 30. 55(3). P. 210-8. doi: 10.4077/CJP. 2012.BAA028.

164. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients / Gandhi G. Y. et al. Mayo Clin Proc. 2005 Jul. 80(7). 862-6. doi: 10.4065/80.7.862.

165. Imashuku Y. Hyponatremia and unexpected use of cardiopulmonary bypass. *Saudi J Anaesth*. 2018 Jan-Mar. 12(1). P. 145-146. doi: 10.4103/sja.SJA_195_17. PMID: 29416478; PMCID: PMC5789480.

166. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia in aortic valve replacement / Calafiore A. M., Teodori G., Bosco G., Di Giammarco G., Vitolla G., Fino C., Contini M. J Card Surg. 1996 Sep-Oct. 11(5). P. 348-54. doi: 10.1111/j.1540-8191. 1996.tb00061. x. PMID: 8969380.

167. Intravenous magnesium prevents atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 7 double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials / Gu W.J., Wu Z.J., Wang P.F. et al. Trials. 2012. Vol. 13. P. 41.

168. Ipsaro J. J., Harper SL, Messick TE, Marmorstein R, Crystal structure and functional interpretation of the erythrocyte spectrin tetramerization domain complex. *Blood.* 2010 Jun 10. 115(23). 4843-52. doi: 10.1182/blood-2010-01-261396.

169. Jaffer I. H., Fredenburgh J. C., Hirsh J., Weitz J.I. Medical device-induced thrombosis: What causes it and how can we prevent it? *J. Thromb. Haemost.* 2015. 13. S72–S81. doi: 10.1111/jth.12961.

170. Janz T. G., Leasure J., Olson J. E. The effects of fructose-1,6-diphosphate on myocardial damage in acute coronary artery occlusion.

Resuscitation. 1991 Aug. 22(1). P. 45-54. doi: 10.1016/0300-9572(91)90063-5. PMID: 1658893.

171. John Gu Y., Piet W. Boonstra. Selection of priming solutions for cardiopulmonary bypass in adults. Department of Cardiothoracic Surgery, University Medical Centre Groningen. Groningen, The Netherlands MMCTS. January 9. 2006. doi:10.1510/mmcts.2005.001198.

172. Kamada T., McMillan D. E., Sternlieb J. J., Björk V. O. Albumin prevents erythrocyte crenation in patients undergoing extracorporeal circulation. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988. 22(2). 155-8. doi: 10.3109/14017438809105949. PMID: 3261449.

173. Kaplan M., Bromiker R., Hammerman C. Hyperbilirubinemia, hemolysis, and increased bilirubin neurotoxicity. *Semin Perinatol*. 2014 Nov. 38(7). P. 429-37. doi: 10.1053/j.semperi.2014.08.006.

174. Karkouti K., Wijeysundera D. N., Yau T. M. Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients. *Anesthesiology.* 2011. Vol. 115. P. 523–530.

175. Kaeser H.U., Stalder M., Gahl B., Rieben R., Carrel T., Erdoes G. Type II minimal-invasive extracorporeal circuit for aortic valve replacement: a randomized controlled trial / Gygax E. et al. Artif Organs. 2018. 42(6). P. 620-9. https://doi. org/10.1111/aor.13093

176. Kalam Y, Graudins A. The effects of fructose-1,6-diphosphate on haemodynamic parameters and survival in a rodent model of propranolol and verapamil poisoning. Clin Toxicol (Phila). 2012 Aug;50(7):546-54. doi: 10.3109/15563650.2012.705847.

177. Kellum J. A. Saline-induced hyperchloraemic metabolic acidosis / J. A. Kellum // Cpit. Care Med. — 2002. — Vol. 30 (1). — P. 259–261

178. Khajavi M.R., Etezadi F., Moharari R.S. Effects of normal saline vs lactated ringer's during renal transplantation. *Ren. Fail.* 2008. 30. 535-9. doi: 10.4103/0019-5049.123332.

179. Khan A. M., Lubitz S. A., Sullivan L. M. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Stud. *Circulation.* 2013. Vol. 127(1). P. 33–38.

180. Kristobak B. M., Brooks D. I., Bell A. G., Willett P. B. Does acute normovolemic hemodilution shorten viscoelastic test clot initiation after cardiopulmonary bypass? *J Clin Anesth.* 2020 Dec. 67. 109983. doi: 10.1016/j.jclinane.2020.109983.

181. Lannemyr L., Bragadottir G., Krumbholz V., Redfors B. Effects of Cardiopulmonary Bypass on Renal Perfusion, Filtration, and Oxygenation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2017 Feb. 126(2). 205-213. doi: 10.1097/ALN.0000000000001461.

182. Large conductance calcium-activated potassium channels contribute to the reduced myogenic tone of peripheral microvasculature after cardiopulmonary bypass / Feng J., et al. J Surg Res. 2009 Nov. 157(1). P. 123-8. doi: 10.1016/j.jss.2009.03.043.

183. Leong X. F., Cheng M., Jong B., Hwang N. C. Sodium Abnormalities in Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass in Adults: A Narrative Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020 Jul 17. S1053-0770(20)30718-7. doi: 10.1053/j.jvca.2020.07.047.

184. Levy J. H., Tanaka K. A. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2003. 75. S715-S720.

185. Lewalle A., Parker K. H. Axisymmetric optical-trap measurement of red blood cell membrane elasticity. *J Biomech Eng*. 2011. Vol. 133, №l. P. 011007. doi: 10.1115/1.4003127.

186. Li N., Zhou H., Tang Q. Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Dis Markers*. 2017. 7089493. doi: 10.1155/2017/7089493.

187. Lilleaasen P. Moderate and extreme haemodilution in open heart surgery. *Scand. J. Cardiovasc. Surg*. 1977. Vol. 11. P. 97–103.

188. Lilley A. The selection of priming fluids for cardiopulmonary bypass in the UK and Ireland. *Perfusion.* 2002 Sep. 17(5). 315-9. doi: 10.1191/0267659102pf538oa. PMID: 12243433.

189. Linden MD. The hemostatic defect of cardiopulmonary bypass. J. Thromb Thrombolysis. 2003 Dec;16(3):129-47. doi: 10.1023/B: THRO.0000024051. 12177.e9.

190. Lipowsky H. H., Firrell J. C. Microvascular hemodynamics during systemic hemodilution and hemoconcentration. Am J Physiol. 1986 Jun. 250(6 Pt 2). H908-22

191. Ljunggren M., Sköld A., Dardashti A., Hyllén S. The use of mannitol in cardiopulmonary bypass prime solution-Prospective randomized double-blind clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019 Nov. 63(10). 1298-1305. doi: 10.1111/aas.13445.

192. Lux S. E. Anatomy of the red cell membrane skeleton: unanswered questions. *Blood.* 2016 Jan 14. 127(2). 187-99. doi: 10.1182/blood-2014-12-512772.

193. Malmqvist G., Claesson Lingehall H., Appelblad M., Svenmarker S. Cardiopulmonary bypass prime composition: beyond crystalloids versus colloids. *Perfusion.* 2019 Mar. 34(2). P. 130-135. doi: 10.1177/0267659118793249. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30114960.

194. Markov A. K., Oglethorpe N. C., Blake T. M., Lehan P. H. Hemodynamic, electrocardiographic, and metabolic effects of fructose diphosphate on acute myocardial ischemia. *Am Heart J.* 1980 Nov. 100(5). P. 639-46. doi: 10.1016/0002-8703(80)90228-8. PMID: 7446360.

195. Martins M. C., Wang D., Ji J., Feng L., Barbosa M. A. Albumin and fibrinogen adsorption on PU-PHEMA surfaces. *Biomaterials.* 2003 May. 24(12). 2067-76. doi: 10.1016/s0142-9612(03)00002-4. PMID: 12628827.

196. Masuda M., Tsunoda M., Yusa Y., Yamada S. Assay of catechol-O-methyltransferase activity in human erythrocytes using norepinephrine as a natural substrate. *Ann Clin Biochem*. 2002 Nov. 39(Pt 6). P. 589-94. doi: 10.1177/000456320203900607. PMID: 12564841.

197. Maul T. M., Massicotte M. P., Wearden P. D. Extracorporeal Membrane Oxygenation: Advances in Therapy. IntechOpen; London, UK: 2016. ECMO Biocompatibility: Surface Coatings, Anticoagulation, and Coagulation Monitoring.

198. McDonald T. S., Neal E. S., Borges K. Fructose 1,6-bisphosphate is anticonvulsant and improves oxidative glucose metabolism within the hippocampus and liver in the chronic pilocarpine mouse epilepsy model. *Epilepsy Behav*. 2021 Sep. 122. 108223. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108223.

199. Mechanism of the effect of exogenous fructose 1,6-bisphosphate on myocardial energy metabolism / Hassinen I. E. et al. Circulation. 1991 Feb. 83(2). P. 584-93. doi: 10.1161/01.cir.83.2.584.

200. Melkonian E. A., Schury M. P. Biochemistry, Anaerobic Glycolysis. 2021 Aug 9. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021 Jan. PMID: 31536301

201. Modified Surface Coatings and their Effect on Drug Adsorption within the Extracorporeal Life Support Circuit / Preston T.J. et al. J. Extra Corpor. Technol. 2010. 42. P. 199–202.

202. Muggia C., Barzizza F., Venco A., Finardi G. Improved left ventricular function after short-term treatment with fructose-1,6-diphosphate: echocardiographic study in chronic ischemic heart disease

and idiopathic dilated cardiomyopathy / Grandi A. M. et al. Clin Ther. 1988 10(4). P. 372-80. PMID: 2978875.

203. Murakami D., Mawatari N., Sonoda T., Kashiwazaki A., Effect of the Molecular Weight of Poly (2-methoxyethyl acrylate) on Interfacial Structure and Blood Compatibility. *Langmuir*. 2018. 35. 2808–2813. doi: 10.1021/acs.langmuir.8b02971

204. Myers G. J., Browne J. Point of care hematocrit and hemoglobin in cardiac surgery: a review. *Perfusion*. 2007 May. 22(3). P. 179-83. doi: 10.1177/0267659107080826. PMID: 18018397.

205. Myocardial Protection Using Fructose-1,6-Diphosphate During Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial / B.J. Riedel, et al. *Anesth. Analg*. 2004. 98. 20-9

206. Narla J., Mohandas N. Red cell membrane disorders. *Int J Lab Hematol*. 2017 May. 39 Suppl 1. 47-52. doi: 10.1111/ijlh.12657. PMID: 28447420.

207. Navickis R. J., Haynes G. R., Wilkes M. M. Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012. Т. 144. №. 1. С. 223-230.

208. New Trends, Advantages and Disadvantages in Anticoagulation and Coating Methods Used in Extracorporeal Life Support Devices / Willers A., Arens J., Mariani S., et al. Membranes (Basel). 2021. 11(8). 617. Published 2021 Aug 12. doi:10.3390/membranes11080617

209. Nishimura K., Kawaguchi M., Shimokawa M., Sugiyama N. The effect of preoperative factors on intraoperative oxyhemoglobin dissociation curve. *Masui*. 2000 Mar. 49(3). 263-8. Japanese. PMID: 10752318.

210. Nitric Oxide Attenuates the Inflammatory Effects of Air During Extracorporeal Circulation / Toomasian J. M. et al. ASAIO J. 2020 Ju. 66(7). P. 818-824. doi: 10.1097/MAT.0000000000001057. PMID: 31425266; PMCID: PMC7024006.

211. Nitric oxide producing coating mimicking endothelium function for multifunctional vascular stents / Yang Z. et al. Biomaterials. 2015. 63. P. 80–92. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.06.016.

212. Novel Leukcyte Modulator Device Reduces the Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass / Johnston K. A., et al. ASAIO J. 2019 May/Jun. 65(4). P. 401-407. doi: 10.1097/MAT.0000000000000822.

213. Nuutinen E. M., Lazzarino G., Giardina B., Hassinen I. E. Effect of exogenous fructose-1,6-bisphosphate on glycolysis in the isolated perfused rat heart. *Am Heart J.* 1991 Aug. 122(2). 523-7. doi: 10.1016/0002-8703(91)91011-b. PMID: 1858636.

214. Oh T. K., Song I. A., Jeon Y. T. Peri-operative serum lactate level and postoperative 90-day mortality in a surgical ICU: A retrospective association study. *Eur J Anaesthesiol*. 2020 Jan. 37(1). 31-37. doi: 10.1097/EJA.0000000000001117. PMID: 31724965.

215. Okahara S., Miyamoto S., Soh Z., Tsuji T. Detection of Echinocyte during Perfusion with Oxygenator Based on Continuous Blood Viscosity Monitoring. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018 Jul. P. 4448-4451. doi: 10.1109/EMBC.2018.8513370. PMID: 30441338.

216. Olearczyk J. J., Stephenson A. H., Lonigro A. J., Sprague R. S. NO inhibits signal transduction pathway for ATP release from erythrocytes via its action on hetero trimeric G protein Gi. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004. Vol. 287. H748–754

217. Olia S. E., Maul T. M., Antaki J. F., Kameneva M. V. Mechanical blood trauma in assisted circulation: sublethal RBC damage preceding hemolysis. *Int J Artif Organs.* 2016 Jun 15. 39(4). 150-9. doi:

10.5301/ijao.5000478. Epub 2016 Mar 30. PMID: 27034320; PMCID: PMC4928574.

218. Ontaneda A., Annich G.M. Novel Surfaces in Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuits. *Front. Med*. 2018. 5. 321. doi: 10.3389/fmed.2018.00321.

219. Oxidative stress-associated shape transformation and membrane proteome remodeling in erythrocytes of end stage renal disease patients on hemodialysis / M. H. Antonelou, A. G. Kriebardis, A. D. Velentzas et al. J Proteomics. 2011. Vol. 74, № 11. P. 2441-2452. doi: 10.1016/j.jprot.2011.04.009.

220. Pabst D., Boone J.B., Soleimani B., Brehm C.E. Heparin-induced thrombocytopenia in patients on extracorporeal membrane oxygenation and the role of a heparin-bonded circuit. *Perfusion.* 2019. 34. 584–589. doi: 10.1177/0267659119842056.

221. Packed red blood cell transfusion associates with acute kidney injury after transcatheter aortic valve replacement Merchant AM, Neyra JA, Minhajuddin A, Wehrmann LE, Mills RA, Gualano SK, Kumbhani DJ, Huffman LC, Jessen ME, Fox AA. BMC Anesthesiol. 2019 Jun 11;19(1):99. doi: 10.1186/s12871-019-0764-0.

222. Passaroni A. C., Felicio M. L., Campos N. L. K. L., Silva M. A. M. Hemolysis and Inflammatory Response to Extracorporeal Circulation during On-Pump CABG: Comparison between Roller and Centrifugal Pump Systems. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2018 Jan-Feb. 33(1). 64-71. doi: 10.21470/1678-9741-2017-0125.

223. Patel J, Prajapati M, Solanki A, Pandya H. Comparison of Albumin, Hydroxyethyl Starch and Ringer Lactate Solution as Priming Fluid for Cardiopulmonary Bypass in Paediatric Cardiac Surgery. J Clin Diagn Res. 2016 Jun;10(6): UC01-4. doi: 10.7860/JCDR/2016/18465.7918.

224. Phosphorylcholine coating of extracorporeal circuits provides natural protection against blood activation by the material surface / De Somer F., François K., Van Oeveren W., Poelaert J., De Wolf D., Ebels T., Van Nooten G. Eur. J. Cardio-Thoracic Surg. 2000. 18. P. 602–606. doi: 10.1016/S1010-7940(00)00508-X.

225. Perioperative hyperglycemia is associated with postoperative neurocognitive disorders after cardiac surgery / Zhang X. et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014 Feb 19. 10. P. 361-70. doi: 10.2147/NDT.S57761. PMID: 24570589; PMCID: PMC3933727.

226. Pietya N. Z., Reinhartb W. H., Pourreaua P. H. Shape matters: the effect of red blood cell shape on perfusion of an artificial microvascular network. *Transfusion.* 2016. 56(4). P. 844–851.

227. Piva E., Brugnara C., Spolaore F., Plebani M. Clinical utility of reticulocyte parameters. *Med Clin Lab.* 2015 Mar. 35(1). P. 133-63. doi: 10.1016/j.cll.2014.10.004. Epub 2014 Nov 26. PMID: 25676377.

228. Pollak U. Heparin-induced thrombocytopenia complicating extracorporeal membrane oxygenation support: Review of the literature and alternative anticoagulants. *J Thromb Haemost*. 2019 Oct. 17(10). P. 1608-1622. doi: 10.1111/jth.14575.

229. Poz D., De Falco E., Pisano C., Madonna R., Diagnostic and Prognostic Relevance of Red Blood Cell Distribution Width for Vascular Aging and Cardiovascular Diseases. *Rejuvenation Res.* 2019 Apr. 22(2). 146-162. doi: 10.1089/rej.2018.2094. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30132390.

230. Pribush A., Meyerstein N. Methodological aspects of erythrocyte aggregation. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2007 Nov. 2(3). P. 240-5. doi: 10.2174/157489207782497226.

231. Priming and replenishment in cardiopulmonary bypass with hydroxyethyl starch 130/0.4 decreases fluid overbalance without renal

dysfunction or bleeding in adult valve surgery / Isoda S., et al. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2019 Apr. 67(4). P. 374-376. doi: 10.1007/s11748-019-01091-w.

232. Prognostic value of peak lactate during cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgeries: A retrospective cohort study / Yang H. H., Med J. 2020 Feb 27. 32(4). P. 386-391. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_215_19. PMID: 33163386; PMCID: PMC7605302.

233. Pulmonary and Systemic Vascular Resistances After Cardiopulmonary Bypass: Role of Hemolysis / Rezoagli E., et al. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017 Apr. 31(2). 505-515. doi: 10.1053/j.jvca.2016.06.009. Epub 2016 Jun 8. PMID: 27590461.

234. Rai N., Chattopadhyaya M. C. Investigations on protein adsorption onin-vivo sensor membrane surfaces. *Indian J Clin Biochem*. 2003 Jan. 18(1). P. 65-70. doi: 10.1007/BF02867667. PMID: 23105373; PMCID: PMC3453746.

235. Randomized study comparing the effects of hydroxyethyl starch solution with Gelofusine on pulmonary function in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery / Rittoo D., et al. Br J Anaesth. 2004 Jan. 92(1). P. 61-6.

236. Ranucci M., Baryshnikova E., Ciotti E., Ranucci M. Surgical and Clinical Outcome REsearch (SCORE) Group. Hemodilution on Cardiopulmonary Bypass: Thromboelastography Patterns and Coagulation-Related Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Oct. 31(5). P. 1588-1594. doi: 10.1053/j.jvca.2017.04.014. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28778772.

237. Ranucci M., Baryshnikova E. Inflammation and coagulation following minimally invasive extracorporeal circulation technologies. *J Thorac Dis.* 2019. 11(Suppl 10). P.1480-1488.

238. Rasmussen K. C., Secher N. H., Pedersen T. Effect of perioperative crystalloid or colloid fluid therapy on hemorrhage, coagulation competence, and outcome: A systematic review and stratified meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Aug. 95(31). e4498. doi: 10.1097/MD.0000000000004498. PMID: 27495098; PMCID: PMC4979852.

239. Red cells' dynamic morphologies govern blood shear thinning under microcirculatory flow conditions / Lanotte L, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Vol. 113, № 47. P. 13289-13294. doi: 10.1073/pnas.1608074113.

240. Reinhart W. H., Piety N. Z., Goede J. S., Shevkoplyas S. S. Effect of osmolality on erythrocyte rheology and perfusion of an artificial microvascular network. *Microvasc Res.* 2015 Mar. 98. P. 102-7. doi: 10.1016/j.mvr.2015.01.010. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25660474; PMCID: PMC4361376.

241. Relevance of colloid oncotic pressure regulation during neonatal and infant cardiopulmonary bypass: a prospective randomized study / Golab H. D. et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2011 Jun. 39(6). P. 886-91. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.09.040.

242. Riedel B. J., Gal J., Ellis G., Marangos P. J. Myocardial protection using fructose-1,6-diphosphate during coronary artery bypass graft surgery: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Anesth Analg.* 2004 Jan. 98(1). 20-29. doi: 10.1213/01.ANE.0000094336.97693.90. PMID: 14693576.

243. Rizzoli V, Battilana G, Galzigna L. Fructose-1, 6-diphosphate counteracts ethanol-stimulated calcium uptake in isolated BHK cells. Mol Cell Biochem 1990; 95:89-93.

244. Roberts T. R., Garren M. R., Handa H., Batchinsky A. I. Toward an artificial endothelium: Development of blood-compatible

surfaces for extracorporeal life support. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2020. 89. S59–S68. doi: 10.1097/TA.0000000000002700.

245. Roig T., Bartrons R., Bermúdez J. Exogenous fructose 1,6-bisphosphate reduces K+ permeability in isolated rat hepatocytes. *Am J Physiol.* 1997 Aug. 273(2 Pt 1). C473-8. doi: 10.1152/ajpcell.1997.273.2.C473.

246. Role of intraoperative and postoperative blood glucose concentrations in predicting outcomes after cardiac surgery / Duncan A. E., Abd-Elsayed A., Maheshwari A., Xu M., Soltesz E., Koch C. G. Anesthesiology. 2010 Apr. 112(4). P. 860-71. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d3d4b4.

247. Role of pump prime in the etiology and pathogenesis of cardiopulmonary bypass-associated acidosis / Liskaser F. J. et al. Anesthesiology. 2000 Nov. 93(5). P. 1170-3. doi: 10.1097/00000542-200011000-00006. PMID: 11046201.

248. Russell J. A., Navickis R. J., Wilkes M. M. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2004 Aug. 18(4). 429-37. doi: 10.1053/j.jvca.2004.05.019. PMID: 15365922.

249. Sade R. M., Stroud M. R., Crawford F. A. Jr, Kratz J. M. A prospective randomized study of hydroxyethyl starch, albumin, and lactated Ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985 May. 89(5). 713-22. PMID: 2581099.

250. Saracevic A., Medved I., Hrabric Vlah S., Kozmar A., The association of systemic inflammatory markers with indicators of stress and cardiac necrosis in patients undergoing aortic valve replacement and revascularization surgeries. *Physiol Res.* 2020 Apr 30. 69(2). P. 261-274. doi: 10.33549/physiolres.934243.

251. Schiel S.B.S., Nogawa A., Rice R., Anzai T. Coating: A new biopassive polymer coating. *Can. Perfus. Can.* 2001. 11. 8–17.

252. Schinetti M. L., Lazzarino G. Inhibition of phorbol ester-stimulated chemiluminescence and superoxide production in human neutrophils by fructose 1, 6-diphosphate. *Biochem Pharmacol* 1986. 35. 1762-4.

253. Schramko A., Suojaranta-Ylinen R., Kuitunen A., Raivio P. Hydroxyethylstarch and gelatin solutions impair blood coagulation after cardiac surgery: a prospective randomized trial. *Br J Anaesth*. 2010 Jun. 104(6). 691-7. doi: 10.1093/bja/aeq084.

254. Schramko A. A., Suojaranta-Ylinen R. T., Kuitunen A. H., Kukkonen S. I. Rapidly degradable hydroxyethyl starch solutions impair blood coagulation after cardiac surgery: a prospective randomized trial. *Anesth Analg.* 2009 Jan. 108(1). 30-6. doi: 10.1213/ane.0b013e31818c1282.

255. Shahidi M., Bakhshandeh H., Rahmani K., Afkhamzadeh A. Hypomagnesaemia and other electrolytes imbalances in open and closed pediatrics cardiac surgery. *Pak J Med Sci.* 2019 Mar-Apr. 35(2). P. 353-359. doi: 10.12669/pjms.35.2.367. PMID: 31086514; PMCID: PMC6500842.

256. Shibutani K., Komatsu T., Kubal K., Sanchala V. Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. *Critical care medicine.* 1983. 11(8). P. 640–3. 10.1097/00003246-198308000-00010

257. Silvetti S., Koster A., Pappalardo F. Do we need heparin coating for extracorporeal membrane oxygenation? New concepts and controversial positions about coating surfaces of extracorporeal circuits. *Artif Organs.* 2015 Feb. 39(2). 176-9. doi: 10.1111/aor.12335. Epub 2014 Jul 8. PMID: 25041628.

258. Sodium reduction during cardiopulmonary bypass: Plasma-Lyte 148 versus trial fluid as pump primes / Morgan T. J., et al. Crit Care Resusc. 2015 Dec. 17(4). 263-7. PMID: 26640062.

259. Soni N., Della Rocca G., Kozek S., Vallet B., Annane D, James M. A balanced view of balanced solutions / Guidet B. et al. Crit Care. 2010. 14(5). 325.

260. Soori R., Dixit A., Tewari P. Refractory hypokalemia while weaning off bypass. *Ann Card Anaesth*. 2018 Jul-Sep. 21(3). P. 311-312. doi: 10.4103/aca.ACA_196_17. PMID: 30052224; PMCID: PMC6078024.

261. Spina S., Lei C., Pinciroli R., Berra L. Hemolysis and Kidney Injury in Cardiac Surgery: The Protective Role of Nitric Oxide Therapy. *Semin Nephrol.* 2019 Sep. 39(5). P. 484-495. doi: 10.1016/j.semnephrol.2019.06.008. PMID: 31514912.

262. Sprague R., Ellsworth M., Stephenson A., Kleinhenz M. Deformation-induced ATP release from red blood cells requires CFTR activity. American Physiological Society. 2010. H1726-P1732. PMID: 9815080.

263. Sprague R., Stephenson A., Bowles E., Stumpf M., Expression of the hetero trimeric G protein Gi and ATP release are impaired in erythrocytes of humans with diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol*. 2006. Vol. 588. P. 207–216. doi: 10.1007/978-0-387-34817-9_18.

264. Sprung C. L., Isikoff S. K., Hauser M. Comparison of measured and calculated colloid osmotic pressure of serum and pulmonary edema fluid in patients with pulmonary edema. *Crit Care Med*. 1980. Vol. 8. N 11 P. 613 - 615.

265. Storm W., Zimmerman J. J. Magnesium deficiency and cardiogenic shock after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1997 Aug. 64(2). P. 572-7. doi: 10.1016/S0003-4975(97)00460-8. Erratum in: Ann Thorac Surg 1997 Dec;64(6):1878. PMID: 9262627.

266. Sugita J., Fujiu K. Systemic Inflammatory Stress Response During Cardiac Surgery. Int Heart J. 2018. 59(3). P. 457-459. doi: 10.1536/ihj.18-210.

267. Sümpelmann R., Schürholz T., Marx G., Zander R. Protective effects of plasma replacement fluids on erythrocytes exposed to mechanical stress. *Anaesthesia.* 2000 Oct. 55(10). 976-9. doi: 10.1046/j.1365-2044.2000.01531. x. PMID: 11012493.

268. Suspected Heparin-Induced Thrombocytopenia in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation / Natt B., et al. J Extra Corpor Technol. 2017 Mar. 49(1). 54-58. PMID: 28298667; PMCID: PMC5347221.

269. Švagždienė M., Širvinskas E., Baranauskienė D., Adukauskienė D. Correlation of magnesium deficiency with C-reactive protein in elective cardiac surgery with cardiopulmonary bypass for ischemic heart disease. *Medicina* (Kaunas). 2015. 51(2). P. 100-6. doi: 10.1016/j.medici.2015.03.003. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25975878.

270. Takeuchi K., Cao-Danh H., Friehs I. Administration of fructose 1, 6-diphosphate during early reperfusion significantly improves recovery of contractile function in the postischemic heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998. 116. P. 335-43.

271. Tan Z., Besser M., Anderson S., Newey C. Pulsatile Versus Nonpulsatile Flow During Cardiopulmonary Bypass: Extent of Hemolysis and Clinical Significance. *ASAIO J.* 2020 Sep/Oct. 66(9). P. 1025-1030. doi: 10.1097/MAT.0000000000001154. PMID: 32224786.

272. Teligui L., Dalmayrac E., Corbeau J. J. Ex vivo simulation of cardiopulmonary bypass with human blood for hemocompatibility testing. *Perfusion*. 2015. 31(5).

273. Tellone E., Barreca D., Russo A., Galtieri A. New role for an old molecule: The 2,3-diphosphoglycerate case. *Biochim Biophys Acta*

Gen Subj. 2019 Oct. 1863(10). P. 1602-1607. doi: 10.1016/j.bbagen.2019.07.002. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31279646.

274. ter Keurs H. E. Heart failure and Starling's Law of the heart. *Can J Cardiol*. 1996 Oct. 12(10). 1047-57. PMID: 9191498.

275. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care / Yunos N.M., et al. Crit. Care Med. 2011. 39. P. 2419-24.

276. The effects of progressive anemia on jejunal mucosal and serosa tissue oxygenation in pigs / Haisjackl M. Anesth Analg. 1997 Mar. 84(3). P. 538-44.

277. The inflammatory response in cardiac surgery: an overview of the pathophysiology and clinical implications / Corral-Velez V., Lopez-Delgado J. C., Betancur-Zambrano N. L., Lopez-Suñe N., Rojas-Lora M., Torrado H., Ballus J. Inflamm Allergy Drug Targets. 2015. 13(6). P. 367-70. doi: 10.2174/1871528114666150529120801

278. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 2-anti-inflammatory therapeutic strategies / Warren O. J. et al. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. 2009. Т. 23. №. 3.С. 384-393.

279. The influence of cardiopulmonary bypass on ionized magnesium in neonates, infants, and children undergoing repair of congenital heart lesions / Fox M. L. Anesth Analg. 1997 Mar. 84(3). P. 497-500. doi: 10.1097/00000539-199703000-00005. PMID: 9052289.

280. The role of pump prime in the etiologi and pathogenesis of cardiopulmonary bypass-associated acidosis / F. J. Liskaser et al. Anaesthesiology. 2000. Vol. 93. P. 1170–1173.

281. The Search for Optimal Oxygen Saturation Targets in Critically Ill Patients: Observational Data From Large ICU Databases / van den Boom W., Hoy M., Sankaran J., Liu M. Chest. 2020 Mar. 157(3). P. 566-573. doi: 10.1016/j.chest.2019.09.015. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31589844.

282. Tiryakioğlu O., Yildiz G., Vural H., Goncu T., Hydroxyethyl starch versus Ringer solution in cardiopulmonary bypass prime solutions (a randomized controlled trial). *J Cardiothorac Surg*. 2008 Jul 12. 3. 45. doi: 10.1186/1749-8090-3-45. PMID: 18620591; PMCID: PMC2483980.

283. Toraman F., Evrenkaya S., Yuce M. Highly positive intraoperative fluid balance during cardiac surgery is associated with adverse outcome. Perfusion. 2004. 19(2). P. 85 – 91

284. Toward a Long-Term Artificial Lung / Arens J., Grottke O., Haverich A., Maier L.S., Schmitz-Rode T., Steinseifer U., Wendel H., Rossaint R. ASAIO J. 2020. 66. P. 847–854. doi: 10.1097/MAT.0000000000001139.

285. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review / Geerse D. A. et al. Crit Care. 2010. 14(4). R147. doi: 10.1186/cc9215.

286. Treib J., Baron J.F., Grauer M.T., Strauss R.G. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med*. 1999. V. 25. P. 258-258.

287. Trimarchi G. R., De Luca R., Campo G. M. Protective effects of fructose-1, 6-bisphosphate on survival and brain putrescine levels during ischemia and recirculation in the Mongolian gerbil. *Stroke*. 1990. 21. IV171-3.

288. Tzounakas V. L., Karadimas D. G., Papassideri I. S., Seghatchian J., Erythrocyte-based drug delivery in Transfusion Medicine: Wandering questions seeking answers. *Transfus Apher Sci*. 2017 Aug. 56(4). P. 626-634. doi: 10.1016/j.transci.2017.07.015. Epub 2017 Jul 16. PMID: 28774826.

289. Unit-to-unit variability in the deformability of red blood cells / Barshtein G., Gural A., Zelig O., Arbell D, Yedgar S. Transfus Apher Sci. 2020 Oct. 59(5). 102876. doi: 10.1016/j.transci.2020.102876.

290. Utley J. R. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass. *J. Cardiac Surg.* 1990. Vol. 5. № 3. P. 177-189.

291. Verheij J et al. Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2006 96(1). P. 21-30.

292. Wang L., Xiao C., Chen L., Zhang X. Impact of hypophosphatemia on outcome of patients in intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2019 May 24. 19(1). 86. doi: 10.1186/s12871-019-0746-2. PMID: 31122196; PMCID: PMC6533764.

293. Warwick R., Palmer K., Johnson I., Poullis M. Preoperative hyponatremia and cardiopulmonary bypass: yet another factor for cerebral dysfunction? *J Extra Corpor Technol*. 2010 Mar. 42(1). P. 52-6. PMID: 20437792; PMCID: PMC4680066.

294. Wright B. D., Hopkins A. Changes in colloid osmotic pressure as a function of anesthesia and surgery in the presence and absence of isotonic fluid administration. *Anaesth Analg*. 2008. Vol. 35. N 4 P. 282 – 288.

295. Zander R. Base Excess und Laktatkonzentration von infusions und Blutprodukten. *Andsthesiol intensivmed notfallmed schmerzther.* 2002. Vol. 37. P. 359-363.

296. Zhang J. N., Zhang F. M., Ma W. S., Forrester T. Protective effect of exogenous fructose-1, 6-diphosphate in cardiogenic shock. *Cardiovasc Res*. 1988. 22. P. 927-32.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК 1

СПИСОК ВЛАСНИХ ПУБЛІКАЦІЙ

Основні наукові результати дисертації:

1. Вплив обробки оксигенатора адаптаційною композицією під час аортокоронарного шунтування на зміну клітин крові / Тополов П., Дьордяй І. С., Собанська Л. О. та ін. *Серце і судини*. 2018. №1 (61). С. 80-83.

2. Черній В. І., Собанська Л. . Застосування багатокомпонентного гіперосмолярного первинного об'єму заповнення оксигенатора при операціях на серці в умовах штучного кровообігу. *Медицина невідкладних станів.* 2020. Т.16, №5. С. 120-128.

3. Удосконалення методу штучного кровообігу при кардіохірургічних втручаннях / Черній В. І., та ін. *Медицина невідкладних станів*. 2019. №2(97). С. 135-145.

4. Influence of oxygenator extracorporal circuit treatment with adaptation composition (Adc) on morphological changes of erythrocytes / Cherniy V. I., Sobanska L. O., Lazarenko O. M., Lazarenko G. O., Alekseeva T. A.. *Клінічна та профілактична медицина*. 2020. Т.3, №13. С. 93-100.

5. Cherniy Volodymyr I., Sobanska Lada O. Method of erythrocyte protection in urgent cardiac surgery. *Emerg Med Serv.* 2021. VIII, 2. P. 68-74.

6. Influence of cardiopulmonary bypass on the erythrocyte membranes and the method of its protection / Cherniy V. I., Sobanska L.O., Topolov P.O., Cherniy T.V. *Medicni perspektivi* (Medical perspectives). 2021. Vol. 26, No. 1.

7. Cherniy V. I., Sobanska L. O., Shestak N. V. Protection of red blood cells during cardiopulmonary bypass. *Клінічна та профілактична медицина.* 2021. № 1(15). С. 12 – 21.

8. Черній В.І., Собанська Л.О. Комплексний протокол проведення штучного кровообігу при кардіохірургічних втручаннях / *Медицина*

невідкладних станів. 2021. №6 (17). С.135-145

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Діагностика та корекція гемодинамічних розладів у кардіохірургічних хворих із серцевою недостатністю, які перенесли оперативне втручання – шунтування коронарної артерії із застосуванням штучного кровообігу / Черній В. І., Куриленко Я. В., Собанська Л. О., Тополов П.О.: *Інноваційні технології та методики в анестезіології та інтенсивної терапії* матеріали одинадцятого Британсько-Українського симпозіуму (БУС 11) з анестезіології та інтенсивної терапії, м. Київ, 17-20 квітня 2019 року. Медицина невідкладних станів. 2019. № 2. С. 267.

2. Дія адаптуючої композиції (АК) на адсорбцію клітин крові у разі обробки нею контактної поверхні апарату штучного кровообігу (АШК) / Дьордяй І. С., Собанська Л. О., Тополов П. О., Куриленко Я. В., Белемець Н. І. та інш. *Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики :* збірник матеріалів міжнародної науково практичної конференції, 23-24 грудня 2016 р., м. Львів, 2016. С. 21-25.

3. Використання принципу адаптуючої композиції (АК) при втручаннях з використанням АШК / Собанська Л.О., Тополов П. О., Куриленко Я. В., Дьордяй І. С. та інші. *Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук*: збірник тез міжнародної науково-практичної конференції, м. Одеса, 18-19 листопада 2016 р.

4. Антиаритмічний вплив концентрації іонів калію при кардіохірургічних операціях із штучним кровообігом та в раньому післяопераційному періоді / Собанська Л.О., Тополов П.О., Куриленко Я.В., Лазаренко О.М.. *Нове у медицині сучасного світу* : збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції, 27-28 листопада 2015 р. С. 40.

5. Lazarenko Gleb, Dyordyay Ivan, Sobanska Lada, Topolov Pavel, Kurylenko Yaroslav. The decreasing of blood cells adsorptons on the oxygenator contact surface that treated with adaptive composition that based on serum

proteins. Basic and Translation Research in Vascular Surgery. Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands, 19-20 May, 2017. P 43.