

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: не действует (последнее изменение статуса: 02.07.2021)
Пошлина: Возможность восстановления: нет.(21)(22) Заявка: [2013159147/15](#), 30.12.2013(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.12.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 30.12.2013

(45) Опубликовано: [10.06.2015](#) Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU2283096, 10.09.2006. US2014044735, 03.09.2011. ЧУМАКОВА С.П., Роль предсуществующей патологии эритроцитов в патогенезе гемолиза при искусственном кровообращении, Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Томск " 2013, с. 36-41, PDF. SANDERS DB et al, Sickle cell disease and complex congenital cardiac surgery: a

case report and review of the pathophysiology and perioperative management. Perfusion. 2014 Mar;29(2):153-8 он-лайн [найден 25.09.14] [найден из Интернет] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23899441>

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, ГБОУ ВПО СибГМУ, отдел ИС и В, Зубаревой Н.Г.

(72) Автор(ы):

Чумакова Светлана Петровна (RU),
Шипулин Владимир Митрофанович (RU),
Уразова Ольга Ивановна (RU),
Новицкий Вячеслав Викторович (RU),
Мальцева Инна Викторовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России) (RU),
Федеральное государственное бюджетное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии" Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН) (RU)

(54) СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ УМЕРЕННОГО И ВЫРАЖЕННОГО ГЕМОЛИЗА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и предназначено для прогнозирования умеренного и выраженного гемолиза у больных ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования. Проводят оценку состояния здоровья пациента до операции, причем, учитывают наличие/отсутствие заболеваний легких и почек, С-антигена системы Резус на эритроцитах, гиперфибриногемии величиной более 4 г/л и содержание эритроцитов в крови в количестве $4,81 \times 10^{12}$ /л и менее, и рассчитывают гемолитический риск перфузии (ГРП) по формуле

$$\text{ГРП} = (6,38 \times X_{\text{лег}} + 8,93 \times X_{\text{ГФб}} + 3,32 \times X_{\text{Эр}}) - (4,10 \times X_{\text{поч}} + 2,95 \times X_{\text{С}}),$$

где 6,38; 8,93; 3,32; 4,10; 2,95 - числовые значения являются коэффициентами;

 $X_{\text{лег}}$ - наличие (1)/отсутствие (0) болезней легких; $X_{\text{ГФб}}$ - наличие (1)/отсутствие (0) гиперфибриногемии до операции; $X_{\text{Эр}}$ - наличие (1)/отсутствие (0) концентрации эритроцитов в крови до операции $4,81 \times 10^{12}$ /л и менее; $X_{\text{поч}}$ - наличие (1)/отсутствие (0) болезней почек; $X_{\text{С}}$ - наличие (1)/отсутствие (0) на эритроцитах С-антигена системы Резус;

и при значении ГРП > 6,1 прогнозируется развитие выраженного гемолиза после операции, при ГРП < 6,1 - развитие умеренного гемолиза. Способ позволяет повысить точность, информативность и доступность прогнозирования гемолиза. 2 пр., 1ил., 3 табл.

Изобретение относится к области медицины, кардиохирургии, перфузиологии, кардиологии, реаниматологии и может быть использовано для прогнозирования умеренного и выраженного гемолиза после операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

В настоящее время проблема развития выраженного гемолиза после операций с ИК

остаётся актуальной, так как интраоперационное повышение уровня свободного гемоглобина в крови в той или иной степени отмечается у всех кардиохирургических больных, оперированных с использованием самых современных экстракорпоральных технологий. При наличии индивидуальной предрасположенности пациента к выраженному гемолизу интенсивность цитолиза эритроцитов во время перфузии возрастает многократно и может стать причиной формирования тяжелых гемолиз-опосредованных послеоперационных осложнений: от транзиторной дисфункции почек и легких после операции до недостаточности этих органов, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности. При этом способы прогнозирования выраженного интраоперационного гемолиза, доступные для клинической практики и не требующие дополнительных лабораторных исследований, основаны либо на учете уже диагностированной до операции сопутствующей гематологической патологии, либо (для больных, не страдающей таковой) - на учете особенностей применяемого перфузиологического оборудования и условий операции.

Известен способ прогнозирования выраженного интраоперационного гемолиза у кардиохирургических больных с серповидно-клеточной анемией и талассемией, который включает в себя анализ особенностей течения этих заболеваний до операции - их формы, степени тяжести: чем степень тяжести такой анемии до операции выше, тем и уровень гемоглобинемии после хирургического вмешательства ожидается больше [1]. Недостатком метода является редкая встречаемость данных анемий, особенно среди европеоидного населения, в связи с чем, отсутствие этих заболеваний в качестве сопутствующей патологии у кардиохирургических больных не гарантирует отсутствие выраженного гемолиза после ИК.

Известен способ прогнозирования постперфузионной гемоглобинемии у кардиохирургических больных с дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах: чем больше дооперационная недостаточность фермента, тем уровень гемоглобинемии после операций с ИК выше [2]. Недостатком метода является ограниченное его применение лишь у пациентов с глубоким дефицитом этого фермента, у которых имеют место клинические проявления анемии и заболевание диагностируется еще до операции. У большей части таких пациентов незначительный дефицит энзима протекает бессимптомно и только в условиях ИК проявляется выраженным гемолизом, что невозможно предсказать в дооперационном периоде без дополнительного обследования.

Известен способ прогнозирования выраженного интраоперационного гемолиза у кардиохирургических пациентов, страдающих болезнью холодных агглютининов, которая в обычных условиях себя не проявляет и манифестирует уже в момент хирургического вмешательства, ассоциированного с гипотермией: факт обнаружения данного вида антиэритроцитарных антител до операции свидетельствует в пользу развития массивной гемоглобинемии после гипотермической перфузии [3]. Недостатком метода является необходимость проведения дополнительных исследований у всех пациентов с целью поиска индивидов с крайне редко встречающимся типом антиэритроцитарных антител, что сопряжено с неэффективным расходом экономических ресурсов.

Известен способ прогнозирования степени выраженности интраоперационного гемолиза у кардиохирургических больных на основе анализа условий проведения предстоящей операции. Учитывают тип применяемого оборудования, предполагаемую длительность ИК и температуру перфузии, интенсивность работы коронарного отсоса (зависит от особенностей оперативного доступа), возможность трансфузии препаратов крови. Чем ниже температура перфузии и больше ее длительность, тем выраженность гемолиза выше, при этом использование препаратов донорской крови существенно не влияет на выраженность гемолиза [4]. Кроме того, применение мембранных оксигенаторов, центрифужных и роликовых насосов с неполной окклюзией наиболее предпочтительно, чем пузырьковых оксигенаторов и роликовых насосов с полной окклюзией; меньший гемолитический эффект оказывают силикон и стекло, чем поливинилхлорид и тефлон; использование магистралей с биосовместимым покрытием имеет некоторые преимущества перед непокрытыми системами [5]. Главным недостатком подобного подхода является то, что трудно предугадать конечный уровень гемоглобинемии, так как определить вклад каждого из условий ИК сложно, но самое главное - способ совершенно не учитывает клинический статус пациента до операции.

Таким образом, доступные для клинической практики способы прогнозирования выраженного гемолиза у больных после операций с ИК либо основаны на анализе пооперационного состояния пациента, но применимы только для больных с гематологическими заболеваниями, либо используются у больных без гематологической патологии, но тогда не учитывают их клинического статуса. Между тем, последний подход, основанный на анализе характеристик модулей аппарата ИК, теряет свою значимость, если различным пациентам операции выполняются с

помощью идентичного перфузиологического оборудования. Тогда вариабельность постперфузионной гемоглобинемии будет зависеть только от индивидуальных особенностей организма пациента, которые остаются неучтенными у кардиохирургических больных без патологии системы крови.

Наиболее близким способом прогнозирования выраженного гемолиза у больных ИБС после операции с ИК является способ сочетанной оценки механической, кислотной, осмотической резистентности эритроцитов и проницаемости их мембраны до операции. Показано, что выраженный интраоперационный гемолиз (концентрация свободного гемоглобина в крови более 40 мг/дл) развивается у больных ИБС с высокой проницаемостью мембраны эритроцитов, пониженной кислотной и механической резистентностью клеток и нормальной величиной минимальной их осмотической резистентности до операции; умеренный гемолиз (менее 40 мг/дл) - у больных ИБС с нормальной проницаемостью мембраны эритроцитов, нормальной кислотной, механической резистентностью клеток и высоким значением минимальной осмотической резистентности эритроцитов до операции [6]. Несмотря на то, что применение данного способа возможно у кардиохирургических больных как страдающих гематологическими заболеваниями, так и без таковых, осуществление способа требует выполнения четырех дополнительных методов исследования системы крови, которые не входят в стандартную программу дооперационного обследования пациентов с ИБС. Последнее определяют трудоемкость данного способа и его затратность ввиду необходимости использования специальных реактивов и лабораторного оборудования. Кроме того, в указанном способе нет четкого критерия прогнозирования выраженного гемолиза и не определена точность его предсказания.

Новая техническая задача - повышение точности и информативности способа, обеспечение доступности его для клинического использования.

Для решения поставленной задачи в способе прогнозирования умеренного и выраженного гемолиза после операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения, путем оценки состояния здоровья пациента до операции, отличающемся тем, что учитывают наличие/отсутствие заболеваний легких и почек, С-антигена системы Резус на эритроцитах, гиперфибриногемии величиной более 4 г/л и содержание эритроцитов в крови в количестве $4,81 \times 10^{12}/л$ и менее, и рассчитывают гемолитический риск перфузии (ГРП) по формуле

$$\text{ГРП} = (6,38 \times X_{\text{лег}} + 8,93 \times X_{\text{ГФб}} + 3,32 \times X_{\text{Эр}}) - (4,10 \times X_{\text{поч}} + 2,95 \times X_{\text{С}}),$$

где 6,38; 8,93; 3,32; 4,10; 2,95 - числовые значения являются коэффициентами;

$X_{\text{лег}}$ - наличие (1)/отсутствие (0) болезней легких;

$X_{\text{ГФб}}$ - наличие (1)/отсутствие (0) гиперфибриногемии до операции;

$X_{\text{Эр}}$ - наличие (1)/отсутствие (0) концентрации эритроцитов в крови до операции

$4,81 \times 10^{12}/л$ и менее;

$X_{\text{поч}}$ - наличие (1)/отсутствие (0) болезней почек;

$X_{\text{С}}$ - наличие (1)/отсутствие (0) на эритроцитах С-антигена системы Резус;

и при значении ГРП > 6,0 прогнозируют развитие выраженного гемолиза после операции, при ГРП < 6,0 - развитие умеренного гемолиза.

Способ осуществляют следующим образом.

У больным с диагнозом ИБС, которому планируется выполнение коронарного шунтирования в условиях ИК, регистрируют, исходя из данных его клинической карты, факт наличия заболеваний легких и почек, присутствие антигена С системы Резус на эритроцитах, содержания эритроцитов в крови $4,81 \times 10^{12}/л$ и менее, высокой концентрации фибриногена (более 4 г/л) в крови до операции, после чего вычисляют балл ГРП по формуле

$$\text{ГРП} = (6,38 \times X_{\text{лег}} + 8,93 \times X_{\text{ГФб}} + 3,32 \times X_{\text{Эр}}) - (4,10 \times X_{\text{поч}} + 2,95 \times X_{\text{С}}),$$

где $X_{\text{лег}}$, $X_{\text{поч}}$, $X_{\text{ГФб}}$, $X_{\text{Эр}}$, $X_{\text{С}}$ - переменные соответствующие признаков (патология легких, патология почек, гиперфибриногемия, содержание эритроцитов в крови, С-антиген системы Резус), значения которых равно «1», если соответствующий признак имеется, или «0», если таковой отсутствует; при значении ГРП > 6,0 прогнозируется развитие выраженного гемолиза после операции, при ГРП < 6,0 - формирование умеренной гемоглобинемии.

Несмотря на развитие экстракорпоральных технологий, интенсификация внутрисосудистого гемолиза в условиях ИК при операциях на остановленном сердце является обязательным компонентом постперфузионных реакций организма пациента. Массивная гемоглобинемия существенным образом нарушает функцию почек вследствие обтурации почечных канальцев коагулированным гемоглобином, а также вследствие индукции свободнорадикальных процессов в почечном эпителии и усугубления ишемии почек в результате связывания молекул оксида азота (NO). Аналогичным образом свободный гемоглобин опосредует выраженные нарушения микроциркуляции во всех тканях и органах, что дополняется окклюзией микрососудов фрагментами мембран лизированных клеток и потенцированием постгеморрагической анемии гемолитическим компонентом. При этом негативные

последствия высокой гемоглобинемии начинают выявляться только при выраженном гемолизе, превышающем клинически значимый уровень 40 мг/дл (концентрация свободного гемоглобина в крови). Если же гемоглобинемия умеренная и не выходит за пределы порогового значения 40 мг/дл, то неблагоприятных последствий гемолиза не обнаруживается. В связи с этим, прогнозирование возможности развития умеренного или выраженного гемолиза после ИК является актуальной проблемой кардиохирургии, перфузиологии и реаниматологии.

В числе способствующих (экзогенных) факторов развития выраженного гемолиза выделяют особенности перфузиологического обеспечения: степень тяжести гемоглобинемии возрастает при длительных экстракорпоральных перфузиях, при интенсивной работе коронарного отсоса, глубокой гипотермии, высоких значениях гематокрита и оксигенации крови во время операции, переливании донорской эритроцитарной массы. К предрасполагающим (эндогенным) факторам относят дисфункцию эритроцитов при заболеваниях системы крови - серповидно-клеточной анемии, талассемии, анемии вследствие генетически детерминированного дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, болезни холодных агглютининов.

При этом было замечено, что у кардиохирургических больных, не страдающих гематологической патологией и оперированных примерно в равных условиях, степень выраженности постперфузионной гемоглобинемии сильно варьирует. Следовательно, выраженность интраоперационного гемолиза зависит от клинического статуса пациента на момент хирургического вмешательства, учитывая который до операции можно было бы прогнозировать развитие умеренного или выраженного внутрисосудистого гемолиза после ИК.

Разработка предлагаемого способа прогнозирования умеренного и выраженного гемолиза у кардиохирургических пациентов на основе анализа доступных параметров клинического статуса больных ИБС до операции (по историям болезни) основана на результатах следующего клиническо-экспериментального исследования.

Предпринято комплексное клиничко-лабораторное обследование 150 больных ИБС, перенесших операцию коронарного шунтирования, у которых через 1 ч после завершения ИК оценивали концентрацию свободного гемоглобина в крови и распределяли пациентов на 2 группы - больные с умеренным гемолизом (концентрация свободного гемоглобина в крови менее 40 мг/дл; 98 человек) и больные с выраженной гемоглобинемией (концентрация свободного гемоглобина в крови 40 мг/дл и более; 52 человека). При этом до операции по данным клинических карт пациентов регистрировали длительность ИБС, функциональный класс стенокардии и недостаточности кровообращения, наличие сопутствующих заболеваний, содержание фибриногена, эритроцитов и гемоглобина в крови, АВ0- и Резус-фенотип эритроцитов, данные биохимического анализа крови (концентрацию общего белка, мочевины, креатинина, общего и прямого билирубина, активность аланин- и аспаратаминотрансферазы).

Пациенты включались в исследование при условии соответствия следующим критериям:

1. Мужчины и женщины от 48 до 70 лет включительно, страдающие ИБС (стенокардией напряжения) и перенесшие операцию коронарного шунтирования в условиях ИК.

2. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования считали:

1. Обострение хронической сопутствующей патологии;
2. Наличие гематологических заболеваний (анемии, хронические лейкозы);
3. Наличие острого респираторного заболевания за 3 недели до хирургического вмешательства;
4. Назначение курсов оксигенотерапии, препаратов эритропоэтина или железа;
5. Выполнение сочетанных с коронарным шунтированием операций (резекция аневризмы аорты или левого желудочка, коррекция пороков сердца, удаление миксомы, операции по восстановлению кровотока через сонные артерии и артерии нижних конечностей);
6. Наличие инфузии эритроцитарной массы во время перфузии;
7. Продолжительность ИК более 240 мин;
8. Отказ от исследования.

Диагноз ИБС устанавливался на основании жалоб и анамнеза больного, данных электрокардиографии, ультразвукового исследования сердца, кардиовентрикулографии, а также сцинтиграфии и эмиссионной компьютерной томографии миокарда. При наличии гемодинамически значимого стеноза двух и более коронарных артерий (более 75% от площади сечения сосуда) и/или полной окклюзии ствола левой коронарной артерии назначалась операция коронарного шунтирования.

Среди больных ИБС обеих групп исследования преобладали лица мужского пола, страдающие стенокардией напряжения III функционального класса,

недостаточностью кровообращения II функционального класса (по NYHA) и гипертонической болезнью 3 степени тяжести, имеющие в качестве сопутствующей патологии в основном заболевания органов желудочно-кишечного тракта (табл.1). При этом у больных с умеренным гемолизом достоверно чаще встречались заболевания почек, а у лиц с выраженной гемоглобинемией - болезни легких (табл.1).

Экстракорпоральная перфузия осуществлялась на аппарате ИК «Stokert» («SORIN GROUP DEUTSCHLAND», Германия), оснащенный роликовыми насосами, с применением одноразовых мембранных оксигенаторов «Quadrox» («MAQUET AG», Германия). Для заполнения первичного объема аппарата ИК использовали физиологический раствор в объеме 1200 мл и полиглюкип 400 мл. Объемная скорость перфузии рассчитывалась, исходя из перфузионного индекса 2,5 л/мин/м² и площади поверхности тела пациента. Экстракорпоральная перфузия проводилась в условиях нормотермии (36,09±0,26°C) и антеградной кардиopleгии с помощью раствора «Кустодиол» («Dr. F. Koehler Chemie GmbH», Германия). Условия операции в группах обследованных лиц были сопоставимыми, за исключением продолжительности ИК и величины максимальной оксигенации крови во время перфузии, которые у больных с выраженным гемолизом несколько превышали таковые у пациентов с умеренной гемоглобинемией (табл.2), что могло быть обусловлено сопутствующей патологией легких, наиболее характерной для первой группы пациентов.

На дооперационном этапе больным ИБС проводилась антиангинальная терапия с применением нитратов пролонгированного действия (изосорбид-5-мононитрат), бета1-адреноблокаторов (бисопролол, метопролол), блокаторов Ca²⁺-каналов (фелодипин, амлодипин). Также осуществлялась антигипертензивная терапия с применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл, спироприл, периндоприл, фозиноприл) и диуретиков (спиронолактон, индапамид, фуросемид); назначались антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) и антикоагулянты (гепарин, фраксипарин). Коррекция липидного обмена осуществлялась с использованием статинов (аторвастатин, симвастин). При сахарном диабете 2 типа назначались гипогликемические препараты (глибенкламид, гликлазид, метформин); при язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки - противоязвенная терапия (омепрозол, ранитидин). В интраоперационном периоде больным ИБС осуществлялись внутривенные инфузии кетамина 5%, фентанила 0,005%, промедола 2%, морфина 1%, диазепам 0,5%; димедрола 1%, дроперидола 0,25%, лидокаина 10%, атропина 0,1%, пентамина 5%, пипекурония 0,2%, суксаметония 2%, нитроглицерина 1%, гепарина 5000 Ед/мл, этамзилата 12,5%, аминокaproновой кислоты 5%, преднизолона 2,5%, цефтриабола 1 г, сульфамина 1,5 г, фуросемида 1%. В некоторых случаях по показаниям вводились адреномиметики (адреналин, допамин, мезатон) или адреноблокаторы (метопролол, альбетор, эбронил), инсулин, верапамил. Дооперационное лечение и интраоперационная фармакокоррекция физиологических функций пациента принципиально не отличались в группах обследованных лиц.

Проведен анализ вышеуказанных параметров клинического статуса больных ИБС до операции во взаимосвязи с концентрацией свободного гемоглобина в крови после перфузии. Венозную кровь, взятую из локтевой вены через 1 ч после завершения ИК, гепаринизировали (50 Ед/мл) и отделяли плазму, в которой определяли концентрацию свободного гемоглобина бензидиновым методом. Для зарегистрированных по истории болезни параметров клинического статуса пациентов до операции, которые отличались в группах обследованных лиц (частота встречаемости заболеваний почек и легких, содержание фибриногена и эритроцитов в крови, экспрессия на эритроцитах В-антигена системы АВ0- и С-антигена системы Резус), рассчитывали коэффициенты ассоциации данных признаков с фактом развития выраженного гемолиза и в случае их статистически значимой величины (p<0,05) принимали, что признак влияет на выраженность гемолиза и является фактором его прогноза. Среди изученных параметров таковыми оказались частота встречаемости заболеваний почек и легких, гиперфибриногенемия (более 4 г/л), содержание эритроцитов в крови 4,81×10¹²/л и менее, экспрессия на эритроцитах С-антигена системы Резус.

Для вышеуказанных факторов рассчитывали величину отношения шансов (OR) развития выраженной и умеренной гемоглобинемии у пациентов после ИК. Было установлено, что OR для частоты встречаемости патологии легких, гиперфибриногенемии (более 4 г/л) и содержания эритроцитов в крови 4,81×10¹²/л и менее превышали 1,0 (4,80; 6,16 и 2,44 соответственно) и поэтому расценивались как факторы риска развития выраженного гемолиза. OR для частоты встречаемости заболеваний почек и наличия С-антигена системы Резус на эритроцитах, напротив, не достигали 1,0 (0,38 и 0,64 соответственно), в связи с чем, интерпретировались как протективные факторы.

Ввиду того, что OR свидетельствует лишь о вероятности развития выраженного гемолиза после операции, не отражая степень влияния соответствующего фактора на уровень гемоглобинемии, для каждого из прогностически значимых признаков было

рассчитано соотношение средней концентрации свободного гемоглобина в плазме крови после ИК у больных, имевших соответствующий признак, относительно аналогичного показателя у пациентов, не имевших его (К), вне зависимости от выраженности постперфузионного гемолиза. Значение К составило - для частоты встречаемости патологии легких 1,33; для гиперфибриногенемии 1,45; для невысокого содержания эритроцитов в крови ($4,81 \times 10^{12}/л$ и менее) 1,36; для частоты встречаемости заболеваний почек 0,64; для наличия С-антигена системы Резус на эритроцитах 0,42. С целью учета влияния обеих характеристик (OR и К) на выраженность гемолиза их значения перемножали, получая числовые коэффициенты. При этом факторы риска обозначали знаком «+», а протективные признаки знаком «-», представляя последние как риск развития умеренной гемоглобинемии, OR и К которой является обратной величиной OR и К выраженного гемолиза (тогда для заболеваний почек $OR_{умерен} = 1/0,38 = 2,63$ и $K_{умерен} = 1/0,64 = 1,56$; для С-антигена $OR_{умерен} = 1/0,42 = 2,38$ и $K_{умерен} = 1/0,81 = 1,24$). Таким образом, формула расчета суммарного балла гемолитического риска перфузии (ГРП) представляется как

$$ГРП = (4,80 \times X_{лег} + 6,16 \times 1,45 \times X_{ГФб} + 2,44 \times 1,36 \times X_{Эр}) - (2,63 \times 1,56 \times X_{поч} + 2,38 \times 1,24 \times X_C);$$

$$ГРП = (6,38 \times X_{лег} + 8,93 \times X_{ГФб} + 3,32 \times X_{Эр}) - (4,10 \times X_{поч} + 2,95 \times X_C),$$

где 6,38; 8,93; 3,32; 4,10; 2,95 - числовые значения являются коэффициентами;

$X_{лег}$ - наличие (1)/отсутствие (0) болезней легких;

$X_{ГФб}$ - наличие (1)/отсутствие (0) гиперфибриногенемии до операции (более 4 г/л);

$X_{Эр}$ - наличие (1)/отсутствие (0) концентрации эритроцитов в крови до операции

$4,81 \times 10^{12}/л$ и менее;

$X_{поч}$ - наличие (1)/отсутствие (0) болезней почек;

X_C - наличие (1)/отсутствие (0) на эритроцитах С-антигена системы Резус.

С целью установления критической величины балла ГРП, предсказывающей формирование выраженной гемоглобинемии после операции с ИК, разработанная эмпирическая формула расчета ГРП была применена в отношении 46 пациентов (25 пациентов с умеренным и 21 пациента с выраженным гемолизом), у которых все показатели, используемые в уравнении, были определены одновременно.

Было установлено, что значение среднего балла ГРП у пациентов с выраженной гемоглобинемией было больше такового в альтернативной группе больных ($8,85 \pm 0,44$ балла против - $0,15 \pm 0,86$ балла, $p < 0,001$) и доверительный интервал значений ГРП в первом случае составлял (4,85; 12,85). Ввиду того, что данному диапазону принадлежали 4 значения ГРП, встречающиеся в обеих группах больных (5,96; 6,74; 6,79 и 9,70 балла, при этом значение 9,70 исключалось из выборки пациентов с умеренным гемолизом, согласно «правилу 2 σ »), а параметр ГРП является дискретной величиной, то для выявления критического уровня ГРП оставшиеся 3 значения (5,96; 6,74; 6,79) попеременно принимались в качестве критического с последующим вычислением параметров диагностической информативности (чувствительности, специфичности, эффективности). Наиболее высокие значения последних были получены в случае отнесения «5,96» к группе больных с умеренной гемоглобинемией, а «6,74» и «6,79» - к группе пациентов с выраженным гемолизом (табл.3), в связи с чем, в качестве критического уровня ГРП было принято значение 6,00.

Следовательно, если для данного пациента рассчитанное по формуле значение ГРП до операции превышает величину 6,00 баллов, то после ИК следует ожидать развитие выраженного гемолиза и вероятность этого события составляет 0,818 (в настоящем исследовании у 18 из 22 больных ИБС, которым по ГРП прогнозировалось развитие выраженной гемоглобинемии и она действительно сформировалась). То есть предсказательная ценность положительного результата равняется 81,8%, которая вместе с предсказательной ценностью отрицательного результата, равной 87,5% (у 21 из 24 больных ИБС прогноз умеренного гемолиза по ГРП подтвердился), характеризует прогностическую значимость разработанного параметра ГРП (табл.3).

Вычисление диагностической чувствительности, специфичности и эффективности применения шкалы ГРП продемонстрировало высокие значения данных характеристик, превышающие необходимый уровень в 80% (табл.3), что подтверждает диагностическую надежность использования данной системы прогноза выраженного и умеренного интраоперационного гемолиза у кардиохирургических больных по разработанной эмпирической формуле.

Следует отметить, что дисперсионный анализ между величиной гемоглобинемии после ИК и его длительностью, а также величиной гемоглобинемии и максимальным уровнем оксигенации крови во время перфузии обнаружил слабое влияние этих факторов на гемолиз, так как доля межгрупповой дисперсии в общей дисперсии выборки в первом случае составила 10,81% ($p < 0,05$), а во втором - 13,35% ($p < 0,05$), что в сумме определяет не более 25% вариабельности интраоперационного гемолиза, демонстрируя высокую значимость в этом процессе индивидуальных особенностей

клинического статуса пациента до операции.

Примеры на осуществление способа.

Пример 1. Большой Д., 60 лет. Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения III функционального класса, постинфарктный кардиосклероз (2010 г.), недостаточность кровообращения II функционального класса NYHA, длительность ИБС 4 года. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 3 степени, хронический гастрит (ремиссия), доброкачественная гиперфункция предстательной железы, киста левой почки, снижение ее фильтрационной способности. Содержание эритроцитов и фибриногена в крови до операции $4,8 \times 10^{12}$ /л и 3,5 г/л соответственно, неполный Резус-фенотип эритроцитов «Сс». Длительность искусственного кровообращения составила 96 мин, средние показатели перфузии: температура $35,49^\circ\text{C}$, объемная скорость перфузии 5,5 л/мин, интенсивность работы коронарного отсоса 728 мл/мин, уровень оксигенации крови 156 мм рт.ст., гематокрит 24,5%; интраоперационная трансфузия эритроцитомассы не производилась, заболевания красной крови в последние 6 месяцев до операции не отмечались.

Проведено исследование согласно предлагаемому способу.

Ввиду того, что у данного пациента отсутствует какое-либо заболевание легких и гиперфибриногенемия, то соответствующие переменные в формуле приобретают значение «0». Содержание эритроцитов в крови менее $4,81 \times 10^{12}$ /л, наличие патологии почек и С-антиген на эритроцитах определяет значение данных переменных как «1».

Принятые значения переменных подставляем в формулу для расчета балла ГРП

$$\text{ГРП} = (6,38 \times X_{\text{лег}} + 8,93 \times X_{\text{ГФб}} + 3,32 \times X_{\text{Эр}}) - (4,10 \times X_{\text{поч}} + 2,95 \times X_{\text{С}}) = \\ (6,38 \times 0 + 8,93 \times 0 + 3,32 \times 1) - (4,10 \times 1 + 2,95 \times 1) = 3,32 - 7,05 = -3,73 \text{ балла.}$$

Поскольку полученное значение ГРП: $-3,73 < 6,00$, то у пациента до операции прогнозировалось развитие умеренного гемолиза после ИК. Прогноз оказался верным, так как концентрация свободного гемоглобина в крови после перфузии составила 20,7 мг/дл и не превышала порог клинически значимого гемолиза (40 мг/дл), что благодаря разработанной формуле было определено еще до операции и после нее было ассоциировано с отсутствием белка в моче в течение всего послеоперационного периода, малым объемом плеврального экссудата после операции (200 мл на 3-й сутки после операции), средними сроками послеоперационной госпитализации (19 суток); диурез на 2-е сутки после операции составил 2100 мл. Между тем, согласно существующему до сих пор традиционному подходу в прогнозировании степени выраженности гемолиза после операции на основе анализа условий ее проведения, несколько повышенные показатели (превышающие среднестатистический уровень) объемной скорости перфузии и интенсивности работы коронарного отсоса позволяли предполагать развитие значительного гемолиза после операции, который, тем не менее, не сформировался, очевидно, ввиду высокой гемолитической стойкости эритроцитов.

Пример 2. Большой З., 64 года. Диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения III функционального класса, постинфарктный кардиосклероз (2007 г.), недостаточность кровообращения III функционального класса NYHA, длительность ИБС 9 лет. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 3 степени, язвенная болезнь желудка (ремиссия), хроническая обструктивная болезнь легких 1 степени. Содержание эритроцитов и фибриногена в крови до операции соответственно $4,52 \times 10^{12}$ /л и 3,9 г/л, неполный Резус-фенотип эритроцитов «сс». Длительность искусственного кровообращения составила 132 мин, средние показатели перфузии: температура $36,14^\circ\text{C}$, объемная скорость перфузии 5,2 л/мин, интенсивность работы коронарного отсоса 627 мл/мин, уровень оксигенации крови 169 мм рт.ст., гематокрит 22,6%; интраоперационная трансфузия эритроцитомассы не производилась, заболевания красной крови в последние 6 месяцев до операции не отмечались.

Проведено исследование согласно предлагаемому способу. Ввиду того, что у данного пациента отсутствует гиперфибриногенемия, С-антиген на эритроцитах и какое-либо заболевание почек, то соответствующие переменные в формуле приобретают значение «0». Содержание эритроцитов в крови менее $4,81 \times 10^{12}$ /л и наличие патологии легких определяет значение данных переменных как «1».

Принятые значения переменных подставляем в формулу для расчета балла ГРП

$$\text{ГРП} = (6,38 \times X_{\text{лег}} + 8,93 \times X_{\text{ГФб}} + 3,32 \times X_{\text{Эр}}) - (4,10 \times X_{\text{поч}} + 2,95 \times X_{\text{С}}) = \\ (6,38 \times 1 + 8,93 \times 0 + 3,32 \times 1) - (4,10 \times 0 + 2,95 \times 0) = 9,7 - 0 = 9,7 \text{ балла.}$$

Поскольку $9,7 > 6,00$, то у пациента до операции прогнозировано развитие выраженного гемолиза после ИК. Прогноз оказался верным, так как концентрация свободного гемоглобина в крови после перфузии составила 63,1 мг/дл и превышала порог клинически значимого гемолиза (40 мг/дл), что благодаря разработанной формуле было определено еще до операции и после нее было ассоциировано с появлением белка в моче (0,48 г/л на 4-е сутки после операции), значительным объемом плеврального экссудата после операции (350 мл на 3-й сутки после операции) и длительной послеоперационной госпитализацией (23 суток); диурез на 2-е сутки

после операции составил 1650 мл. Между тем, согласно существующему до сих пор традиционному подходу в прогнозировании степени выраженности гемолиза после операции путем анализа условий ее проведения, повышенные (превышающие среднестатистический уровень) показатели продолжительности ИК и оксигенации крови во время перфузии свидетельствовали в пользу развития значительного гемолиза после операции, а низкие значения гематокрита, напротив, позволяли предполагать развитие несущественной гемоглобинемии. Кроме того, у данного пациента отсутствовали какие-либо заболевания гематологического профиля, что также не давало оснований ожидать выраженную гемоглобинемию. Таким образом, прогноз гемолиза на основе учета условий операции и наличия/отсутствия клинически верифицированной патологии системы крови оказался противоречивым, в то время как применение разработанной формулы позволило точно предсказать формирование клинически значимого гемолиза.

Таким образом, применение предлагаемого способа прогнозирования развития умеренного или выраженного гемолиза у больных ИБС после операции с ИК, и внедрение его в широкую клиническую практику кардиохирургических стационаров позволит еще на дооперационном этапе без проведения дополнительных методов исследования предсказывать развитие клинически значимого гемолиза и высоковероятных гемолитических осложнений после перфузии, что даст возможность заблаговременно осуществлять медикаментозную первичную профилактику гемолиза в группе риска, а также модифицировать тактику перфузиологического обеспечения операции. В целом, результат применения способа будет выражаться в повышении качества жизни пациентов в раннем послеоперационном периоде, уменьшении затрат ресурсов здравоохранения на их послеоперационную реабилитацию и снижении смертности кардиохирургических больных от гемолиз-опосредованных осложнений.

Источники информации

1. Sick cell disease and complex congenital cardiac surgery: a case report and review of the pathophysiology and perioperative management / D. Sanders, B. Smith, S. Sowell et al. // *Perfusion*. - 2013.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=1.%09Sickle+cell+disease+and+complex+congenital+cardiac+surgery%3A+a+case+report+and+review+of+the+pathophysiology+and+perioperative+management>

2. Dogra N. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and cardiac surgery. / N. Dogra, G.D. Puri, S.S. Rana // *Perfusion*. - Vol.25, N6. - P.417-421.

3. Findlater, R.R. When blood runs cold: cold agglutinins and cardiac surgery / R.R. Findlater, K.N. Schnell-Hoehn // *Can. J. Cardiovasc Nurs*. - 2011. - Vol. 21, N2. - P.30-34.

4. Стандартизация оценки интраоперационного гемолиза при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения. / И.И. Дементьева, Ю.А. Морозов, М.А. Чарная и др. // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. - 2010. - №4. - С.75-78.

5. Vercamest, L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: A review in search of a treatment algorithm / L. Vercamest // *The J. of Extra Corporeal Technology*. - 2008 - Vol.40, N4. - P.257-267.

6. Мальцева И.В. Характеристика резистентности эритроцитов у кардиохирургических больных с различной степенью выраженности постперфузионного гемолиза. / И.В. Мальцева // *Бюллетень сибирской медицины*. - 2013. - Т.12, №1. - С.69-74.

Приложение

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых групп больных ишемической болезнью сердца до операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения

Примечание. Здесь и далее в табл.2: ИБС - ишемическая болезнь сердца, NYHA (New York Heart Association) - Нью-Йоркская ассоциация сердца, p - уровень статистической значимости различий между группами обследованных лиц.

Таблица 2

Характеристика перфузиологического этапа операции коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца

Примечание: См. табл.1, pO₂ - парциальное давление кислорода в крови, HbO₂ - степень насыщения гемоглобина кислородом, Hct - гематокрит.

Таблица 3

Параметры диагностической информативности шкалы гемолитического риска перфузии у больных ишемической болезнью сердца

Примечание: ГРП - гемолитический риск перфузии.

Фиг.1. Распределение балла гемолитического риска перфузии (ГРП) у кардиохирургических пациентов в зависимости от выраженности интраоперационного гемолиза

Показатель	Больные ИБС с умеренным послеоперационным гемолизом	Больные ИБС с выраженным послеоперационным гемолизом
Количество больных:	98	52
мужчины, %	85,71±3,55	90,38±4,13
женщины, %	14,29±3,55	9,62±4,13
Возраст, лет	59,42±1,08	59,38±1,22
Длительность ИБС, лет	5,08±0,94	5,33±1,04
Функциональный класс стенокардии напряжения	II, %	18,37±3,93
	III, %	76,53±4,30
	IV, %	5,10±2,23
Функциональный класс недостаточности кровообращения (по NYHA)	I, %	11,22±3,21
	II, %	80,61±4,01
	III, %	8,17±2,78
Фракция выброса левого желудочка, %	62,95±1,81	58,48±2,24
Гипертоническая болезнь III степени, %	92,59±2,61	91,67±3,73
Хроническая венозная недостаточность, %	18,37±3,93	21,15±5,72
Сахарный диабет 2 типа, %	14,28±3,55	15,39±5,05
Дисфункция щитовидной железы, %	10,21±3,07	3,85±2,69
Дисфункция предстательной железы, %	18,37±3,93	9,62±4,13
Патология желудочно-кишечного тракта, %	85,71±3,55	91,67±3,73
Заболевания печени и желчевыводящих путей, %	25,51±4,43	42,31±6,92
Заболевания мочевыделительной системы, %	40,82±6,34	21,15±5,72 p<0,05
Заболевания легких, %	10,21±3,07	32,69±6,57 p<0,01
Периоперационный риск по Euroscor, %	2,00±0,23	2,96±0,54

Показатель	Больные ИБС с умеренным послеоперационным гемолизом	Больные ИБС с выраженным послеоперационным гемолизом
Длительность искусственного кровообращения, мин	100,15±2,73	123,10±5,37 p<0,001
Длительность ишемии миокарда, мин	65,92±5,20	88,74±7,19 p<0,01
ОСП средняя, л/мин	5,27±0,11	5,21±0,09
ОСП максимальная, л/мин	5,38±0,13	5,39±0,11
pO ₂ среднее, мм рт.ст.	150,80±5,87	149,18±5,28
pO ₂ максимальное, мм рт.ст.	185,02±7,26	207,54±5,29 p<0,05
HbO ₂ среднее, %	98,34±0,51	98,57±0,26
HbO ₂ минимальное, %	97,01±0,82	97,20±0,43
Нст средний, %	24,75±1,12	24,53±0,75

Нст минимальный, %	23,09±0,77	22,88±0,70
Температура перфузии средняя, °С	36,08±0,14	36,12±0,35
Температура перфузии минимальная, °С	35,44±0,15	35,75±0,27
Интенсивность работы коронарного отсоса, мл/мин	683,34±46,69	646,27±50,12
Доля больных с различным количеством шунтированных артерий, %	2 артерии	25,00±6,06
	3 артерии	42,31±6,92
	4 артерии	28,85±6,34
	5 артерий	3,85±2,69

Параметр диагностической информативности ГРП	Величина параметра диагностической информативности ГРП при его критическом значении равном 6,00
Диагностическая чувствительность, %	85,7
Диагностическая специфичность, %	84,0
Диагностическая эффективность, %	84,8
Предсказательная ценность положительного результата, %	81,8
Предсказательная ценность отрицательного результата, %	87,5

Формула изобретения

Способ прогнозирования умеренного и выраженного гемолиза после операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения, путем оценки состояния здоровья пациента до операции, отличающийся тем, что учитывают наличие/отсутствие заболеваний легких и почек, С-антигена системы Резус на эритроцитах, гиперфибриногемии величиной более 4 г/л и содержание эритроцитов в крови в количестве $4,81 \times 10^{12}/л$ и менее, и рассчитывают гемолитический риск перфузии (ГРП) по формуле $ГРП = (6,38 \times X_{лег} + 8,93 \times X_{ГФб} + 3,32 \times X_{Эр}) - (4,10 \times X_{поч} + 2,95 \times X_C)$, где 6,38; 8,93; 3,32; 4,10; 2,95 - числовые значения являются коэффициентами;

X_{лег} - наличие (1)/отсутствие (0) болезней легких;

X_{ГФб} - наличие (1)/отсутствие (0) гиперфибриногенемии до операции;

X_{Эр} - наличие (1)/отсутствие (0) концентрации эритроцитов в крови до операции $4,81 \times 10^{12}$ /л и менее;

X_{поч} - наличие (1)/отсутствие (0) болезней почек;

X_С - наличие (1)/отсутствие (0) на эритроцитах С-антигена системы Резус;

и при значении ГРП > 6,0 прогнозируют развитие выраженного гемолиза, а при ГРП < 6,0 - развитие умеренного гемолиза после операции.

[Увеличенное изображение \(открывается в отдельном окне\)](#)



ИЗВЕЩЕНИЯ

ММ4А Досрочное прекращение действия патента из-за неуплаты в установленный срок пошлины за поддержание патента в силе

Дата прекращения действия патента: 31.12.2015

Дата публикации: [20.08.2016](#)