

И. В. СТУПИН, А. И. НОВОКШОНОВ, Н. М. СКУЗОВАТОВА,  
В. А. ЗУЕВ, Г. Г. БЕЛОУС

## УДАЛЕНИЕ СВОБОДНОГО ГЕМОГЛОБИНА ИЗ СОСУДИСТОГО РУСЛА ПРИ ИСКУССТВЕННОМ КРОВООБРАЩЕНИИ

(предварительное сообщение)

В настоящее время внутрисосудистый гемолиз не является серьезной проблемой при кратковременном искусственном кровообращении в кардиохирургической клинике. Однако интенсивное развитие методов длительного вспомогательного кровообращения с целью поддержания гемодинамики при недостаточности сердца выдвинуло в число актуальных проблему травматического повреждения форменных элементов крови.

Как указывает Briensfield et al. (1961), внутрисосудистый гемолиз в зависимости от времени постепенно возрастает в течение нескольких часов, а затем прогрессивно ускоряется по мере потери жизнеспособности клеток крови. Экспериментальной моделью для изучения поставленного вопроса может служить воспроизведение экстракорпорального кровообращения на собаках, форменные элементы крови которых отличаются малой устойчивостью к травме.

В настоящей работе поставлена задача испытать возможности удаления свободного гемоглобина из сосудистого русла при экстракорпоральном кровообращении методом гемосорбции. С этой целью были использованы ионообменные смолы, покрытые гаптоглобином и альбумином. Основанием для использования гаптоглобина явилась его способность образовывать с гемоглобином в эквимольных концентрациях комплексные соединения. Альбумин использовался в качестве неспецифического сорбента\*.

*Методика.* Эксперименты поставлены на 28 беспородных собаках обоего пола (весом от 10 до 18 кг) в 4 сериях опытов. В I контрольной серии (3 эксперимента) воспроизводилась циркуляция донорской крови собак по замкнутому кругу в аппарате искусственного кровообращения (АИК РП-64) без животного.

Во II контрольной серии (8 экспериментов) изучали гемодинамические и метаболические изменения у животных во время искусственного кровообращения без коррекции каких-либо показателей.

В III серии (9 экспериментов) в экстракорпоральную циркуляцию включали колонку, наполненную ионообменной смолой, покрытой гаптоглобином.

В IV серии (8 экспериментов) колонку заполняли ионообменной смолой с альбуминовым покрытием.

Условия опытов были идентичными. Под морфий-гексеналовым наркозом производили торакотомию при искусственной вентиляции легких. После тщательного гемостаза вводили в/венно животному гепарин из расчета 5 мг/кг веса тела. Аппарат искусственного кровообращения заполняли гепаринизированной донорской кровью и раствором Рингера-Локка с учетом 28—30% гемодилюции общего объема циркулирующей крови. Упрощенная схема искусственного кровообращения и подключения колонки представлена на рис. 1. Венозную магистраль аппарата через ушко подключали к правому предсердию, артериальную—к бедренной артерии. Колонку с сорбентом (4), снабженную трехходовыми кранами для забора крови (3, 5), подключали параллельно оксигенатору. Учитывая тот факт, что остановки сердечной деятельности во время искусственного кровообращения не производили, объемную скорость перфузии поддерживали на 30% ниже расчетного уровня для каждого животного (в среднем 1,6 л/мин). Объемную скорость через колонку поддерживали на уровне 150 мл/мин. Взятие проб крови производили из общего кровотока в момент начала искусственного кровообращения и через 30, 60, 90, 120 мин. перфузии.

Исследовали уровень гемолиза по методу Бинга, показатели кислотно-щелочного равновесия, концентрации белка плазмы, альбумина, холестерина, неорганического фосфата, глюкозы, азота мочевины, ионов  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Cl^-$ , активность лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы на автоанализаторе фирмы «Техникон».

Параллельно изучали фазовую структуру сердечного цикла и сократимость миокарда на основании данных ЭКГ и кривых давления в полостях сердца и магистральных сосудах.

### Обсуждение результатов

**Уровень гемолиза.** В I (контрольной) серии уровень гемолиза интенсивно нарастал, достигая в первые 60 мин. циркуляции 2,6 г и в последующие 60 мин.—4,8 г. Подобная закономерность была отмечена и

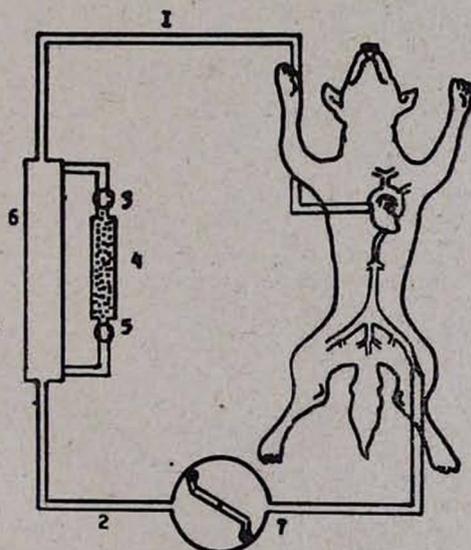


Рис. 1. Упрощенная схема эксперимента. 1—венозная магистраль, 2—артериальная магистраль, 3, 5—трехходовые краны, 4—колонка для гемосорбции, 6—оксигенатор, 7—насос.

во II серии, где выявлена прямая зависимость уровня гемолиза от продолжительности перфузии. Однако во II серии опытов после 90 мин. перфузии отмечалось достоверное снижение концентрации свободного

гемоглобина плазмы (до 3,7 г,  $P < 0,05$ ), что, по-видимому, связано с активацией ретикуло-эндотелиальной системы.

В III серии экспериментов, где в качестве сорбента использовался гаптоглобин, было отмечено быстрое нарастание гемолиза в течение первых 60 мин. (до 5,0 г), а затем последующее его снижение (до 0,8 г). И, наконец, в IV серии, с неспецифическим сорбентом—альбумином, наблюдалось нарастание концентрации плазменного гемоглобина в течение первых 60 мин. перфузии (до 6,5 г) с последующим снижением, не доходящим до исходной концентрации (рис. 2).

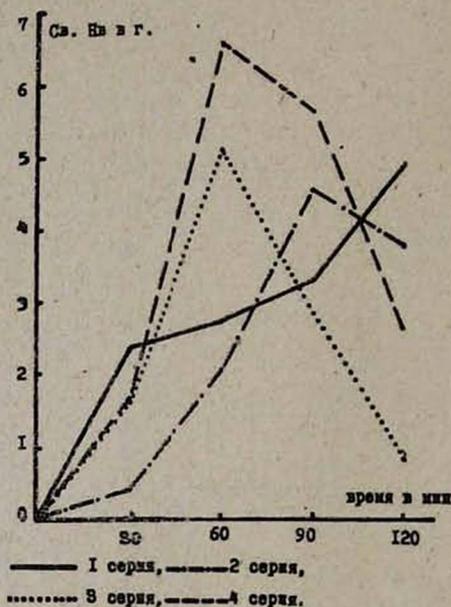


Рис. 2. Динамика уровня плазменного гемоглобина. I серия—циркуляция крови по замкнутому кругу без животного; II серия—искусственное кровообращение без устройства для гемосорбции; III серия—искусственное кровообращение при подключении колонки с ионообменной смолой, покрытой гаптоглобином; IV серия—искусственное кровообращение при подключении колонки с ионообменной смолой, покрытой альбумином.

Необходимо отметить, что скорость нарастания гемолиза в III и IV сериях экспериментов была несколько выше, нежели в контрольных, что, возможно, связано с дополнительной травмой форменных элементов при прохождении крови через колонку.

Анализ динамики нарастания и падения уровня плазменного гемоглобина в 4 сериях экспериментов показал, что как альбумин, так и гаптоглобин при использовании их в качестве сорбентов способствуют снижению концентрации уровня гемоглобина в плазме.

**Кислотно-щелочное состояние.** В I серии экспериментов, где воспроизводилась циркуляция донорской крови в аппарате искусственного кровообращения без животного, кислотно-щелочное равновесие практи-

чески сохранялось неизменным в течение 2 час. циркуляции. Отмечалась лишь тенденция к ацидозу, выражавшаяся незначительным истощением буферных оснований, которое компенсировалось гипервентиляцией и смещением рН в сторону алкалоза (в среднем на 0,05).

Во всех остальных сериях, где опыты ставились на животных, отмечался значительный метаболический ацидоз, который возрастал в зависимости от времени перфузии и проявлялся дефицитом буферных оснований, закислением и увеличением напряжения углекислоты. Однако степень нарастания ацидоза во всех сериях была различной. Наиболее интенсивно метаболический ацидоз был выражен во II контрольной и в IV сериях, где концентрация водородных ионов снижалась к концу перфузии (соответственно до 7,0 и 7,1). В III серии рН в конце перфузии оставалось на уровне 7,22.

Изменения кислотно-щелочного состояния возникают, по-видимому, в результате нарушения метаболических процессов в тканях организма, о чем свидетельствовало нарастание активности лактатдегидрогеназы. Более интенсивный сдвиг кислотно-щелочного равновесия, отмечавшийся во II и IV сериях, можно объяснить нарушением транспорта кислорода к тканям и развития в них гипоксии из-за высокого уровня гемоглиза в этих группах.

*Некоторые биохимические изменения.* Концентрация ионов  $K^+$  в плазме увеличивалась достоверно во всех сериях в течение опыта в среднем на 2,8 мэкв/л по сравнению с исходной ( $P < 0,05$ ). Стабильная концентрация ионов  $Na^+$  и  $Cl^-$  в сочетании с гиперкалиемией позволяет считать последнюю результатом выхода ионов калия в плазму из разрушенных эритроцитов. Степень гиперкалиемии в разных сериях экспериментов была примерно равной за исключением IV, где концентрация ионов  $K^+$  достигала меньшего уровня. Такое различие можно объяснить свойствами альбумина—неспецифического сорбента.

По сравнению с контрольными сериями можно было отметить незначительную гиперпротеинемию и гиперальбуминемию в III (на 1,8 г%) и IV (на 1,6 г%) сериях ( $P < 0,1$ ). Вместе с тем, концентрация мочевой кислоты и азота мочевины была несколько повышена в контрольных сериях (соответственно на 1,2 и 3,2 мг%) по сравнению со значительным возрастанием в III и IV сериях (на 5,3 и 9,2 мг%). Полученные изменения можно считать как следствием нарушения белкового равновесия в результате гипоксии, в частности, печени, так и «вымывания» белковых компонентов из сорбционной колонки в этих сериях.

Гипергликемия, имевшая место во II, III и IV сериях опытов, достигала к 1 часу перфузии 170 мг%, затем постепенно уменьшалась, и к концу перфузии уровень глюкозы возвращался к исходному (90 мг%). Одновременное возрастание активности лактатдегидрогеназы и развитие метаболического ацидоза в этих сериях свидетельствуют о мобилизации гликогенолиза в первые 60 мин.

*Показатели кардио- и гемодинамики.* В исходном состоянии частота сердечного ритма колебалась в пределах 60—150 в 1 мин., давление

в аорте и левом желудочке соответствовало 80/60—150/30 и 100/2—200/8 мм рт. ст., пульсовое давление—от 15 до 40 мм рт. ст.

До перфузии были зарегистрированы изменения ЭКГ, имевшие транзиторный характер, возникавшие одинаково часто во всех трех группах опытов и связанные, в основном, с канюлированием полостей сердца. Наиболее часто отмечались тахикардия, гипоксия миокарда и признаки перегрузки правого предсердия.

В дальнейшем анализ данных в течение перфузии позволил выявить определенные различия ЭКГ и гемодинамических изменений в рассматриваемых группах по сравнению с контрольной.

В начале перфузии характерными для всех групп изменениями ЭКГ были тахикардия и гипоксия миокарда различной степени. Реже отмечались нарушения ритма в виде предсердной или желудочковой экстрасистолии и транзиторной атриовентрикулярной блокады I—II степени (в 16% случаев), реже мерцательной аритмии (10%). Отмечались коронарные изменения по типу ишемии задней или передней стенок левого желудочка (в 25%), снижение вольтажа ЭКГ и альтернация желудочковых комплексов. На этом фоне в III и IV сериях в 2 раза больше по сравнению с контрольной зафиксированы признаки перегрузки правого предсердия. Этот факт, очевидно, следует связать с гемодинамическими изменениями.

В контрольной группе падение систолического и диастолического давления в аорте в начале перфузии было выражено меньше, а при перфузии с колонкой наблюдалось более значительное снижение систолического и нарастание диастолического давления в левом желудочке.

В течение первых 30 мин. перфузии в контрольной группе в половине случаев наблюдалось повышение или стабилизация давления, а в III и IV—продолжалось снижение аортального и желудочкового давления, отсутствовала тенденция к стабилизации пульсового давления и к снижению диастолического давления в левом желудочке. Эти изменения сопровождались уменьшением показателя  $dp/dt$ , укорочением периода напряжения и сокращением периода изгнания систолы левого желудочка.

Разница в стабилизации гемодинамических изменений между контрольной и остальными сериями опытов сохранялась в течение первого часа перфузии. Через 30—45 мин. на фоне относительной нормализации ЭКГ и нивелирования изменений, связанных с моментом адаптации при включении искусственного кровообращения, в III и IV сериях опытов отмечено появление ЭКГ признаков гиперкалиемии (в 25% случаев) и нарушений ритма, характерных для гиперкалиемии. В обеих группах в 50% случаев зафиксированы изменения атриовентрикулярной проводимости 1—2-й степени, переходящие в полную атриовентрикулярную блокаду.

В ходе дальнейшей перфузии возникающие нарушения ритма влияли на изменения гемодинамики. В случаях развившейся полной атриовентрикулярной блокады наступали замедление ритма, возрастание

пульсового давления и диастолического давления в левом желудочке. Фазовая структура систолы характеризовалась пролонгированием изометрического сокращения и удлинением фазы изгнания, снижением индекса сократимости  $dp/dt$ .

Проведенный анализ показал, что развившаяся гиперкалиемия явилась фактором, влияющим на ЭКГ и гемодинамические показатели в большей степени, чем метаболический ацидоз и интенсивность гемолиза. Сопоставление последней с рассматриваемыми данными по группам не дает оснований выявить какие-либо закономерности.

### Выводы

1. Метод гемосорбции позволяет удалить свободный гемоглобин из сосудистого русла во время длительного искусственного кровообращения, при этом интенсивность связывания гемоглобина существенно не зависит от применявшихся сорбентов: специфического—гаптоглобина и неспецифического—альбумина.

2. Возникающие у животных нарушения метаболизма также, как и изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, являются комплексной реакцией организма на многочисленные травмирующие воздействия в процессе эксперимента.

3. Необходимо дальнейшее накопление данных с целью более четкого отграничения изменений, вызванных самой процедурой искусственного кровообращения, от изменений, обусловленных включением в экстракорпоральную циркуляцию устройства для гемосорбции.

II МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова

Поступило 5/VII 1976 г.

Բ. Վ. ՍՏՈՒՊԻՆ, Ա. Ի. ՆՈՎՈՔՇՈՆՈՎ, Ն. Մ. ՍԿՆՉՈՎԱՏՈՎԱ,  
Վ. Ա. ՋՈՒԵՎ, Գ. Գ. ԲԵԼՈՍՈՎ

ԱԶՍՏ ՀԵՄՈԳԼՈԲԻՆԻ ՀԵՌՍՈՐԲԻՄԸ ԱՆՈՒՍՅԻՆ ՀՈՒՆԻՑ ԱՐՀԵՍՍԱԿԱՆ  
ԱՐՅԱՆ ՇՐՋԱՆԱՌՈՒԹՅԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ (ՆԱԽՆԱԿԱՆ ՀԱՂՈՐԴՈՒՄ)

### Ա մ փ ն փ ն ի մ

Հաստատված է, որ տեական, արհեստական արյան շրջանառության ժամանակ հեմո-  
սորբցիայի մեթոդը հնարավորություն է տալիս հեռացնելու պլազմայի հեմոգլոբինը անոթային  
հունից, որի ընթացքում հեմոգլոբինի կապման ինտենսիվությունը էական կախված չէ կիրառվող  
սորբենտներից:

I. V. STUPIN, A. I. NOVOKSHONOV, N. M. SKUZOVATOVA,  
V. A. ZUEV, G. G. BELOUS

FREE HEMOGLOBIN REMOVAL FROM VASCULAR BED DURING  
EXTRACORPOREAL CIRCULATION (PRELIMINARY REPORT)

### S u m m a r y

It is established that hemosorption method allows to remove plasmic hemoglobin from vascular bed during prolonged extracorporeal circulation with that binding intensity of hemoglobin doesn't essentially depend on the used sorbents.