

УДК 616.12-089;616.15-073.178
DOI: 10.26435/UC.V014(33).403

И.В. Кузнецова, В.В. Потапов, Е.В. Хомутов, А.Л. Музычин, Т.В. Шестакова

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ПОВЕРХНОСТНОЕ НАТЯЖЕНИЕ И ДИЛАТАЦИОННАЯ ВЯЗКОУПРУГОСТЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ОПЕРИРОВАННЫХ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Операции на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК) вызывают аномальные реологические изменения в крови, которые могут быть связаны с повреждением эндотелия. В условиях системного воспалительного ответа на ИК, когда все клетки эндотелия и моноциты активированы, происходит выброс множества биологически активных веществ, природа части которых еще не идентифицирована. Эти вещества изменяют реологию цельной крови и ее компонентов (сывотки и плазмы), что способствует экспрессии тканевого фактора на всем протяжении внутрисосудистого пространства [1, 2]. Активация внутрисосудистой коагуляции с отложением фибрина в системе микроциркуляции приводит к истощению факторов как свертывающей, так и противосвертывающей систем. Известно, что в состав биологических жидкостей человека входят различные низко- и высокомолекулярные поверхностно-активные вещества (ПАВ), которые способны адсорбироваться на жидких границах раздела фаз и изменять поверхностное (межфазное) натяжение, тем самым ускоряя или замедляя процессы переноса вещества и энергии через биологические мембраны [3, 4].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить значения показателей поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости:

- 1) стандартно применяемых растворов для первичного заполнения контура ИК;
- 2) сыворотки крови у пациентов, оперированных на сердце в условиях ИК в пери- и интраоперационных периодах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено у 16 пациентов, находившихся на лечении в Донецком клиническом территориальном медицинском объединении (ДОКТМО), которым были выполнены операции по реваскуляризации миокарда или

протезированию клапанов сердца в условиях ИК. Возраст пациентов составил от 49 до 70 лет (средний возраст $62,1 \pm 0,9$ года), из них мужчин 9 человек, женщин 6. Группу контроля составили 17 человек, не имеющих хронических заболеваний и активных жалоб, в возрасте от 50 до 75 лет (средний возраст $61,0 \pm 1,0$ год). Мужчин 7 человек, женщин 10. Возраст доноров контрольной группы статистически значимо не отличался от возраста пациентов в исследуемой группе.

Для обеспечения искусственного кровообращения применялся аппарат Terumo System I, терморегулирующее устройство Terumo Sarns TCMII, оксигенаторы Medtronic Affinity NT. Объем первичного заполнения оксигенатора с магистралями составлял 1300 ± 200 мл. Использовали следующие растворы: NaCl 0,9% – 700 ± 100 мл, Гелофузин (B. Brown) – 500,0 мл, маннит 15% из расчета 0,5 г/кг (200 ± 22 мл), натрия гидрокарбонат 5% – 100 мл, гепарин 7500 ЕД. Добавки в аппарат искусственного кровообращения: альбумин 10% – 200 мл, калия хлорид 7,5% – 20,0. До начала искусственного кровообращения перфузат подогревался до температуры $36,0^\circ\text{C}$. Оперативные вмешательства с ИК проводили в условиях умеренной гипотермии ($33-34^\circ\text{C}$). Для остановки сердечной деятельности и профилактики ишемических повреждений миокарда применяли метод холодовой кардиopleгии («Кустодиол», Др. Франц Кёлер Хеми ГмбХ, Германия).

Забор проб производился за 1 час до операции, на 5-й минуте ИК и через 12 часов после операции. Отбор цельной крови производился одноразовым шприцем в объеме 5,0 мл через трехходовый кран для инфузионной системы, заранее установленный в венозной магистрали, после двукратного промывания, что исключает попадание в пробу застойного материала. После

отбора, в транспортировочном контейнере, вакутайнер с сывороткой крови доставлялся в лабораторию.

Из рутинных лабораторных показателей, определяемых в сыворотке крови, анализировали показатели глюкозы, общего белка, гемоглобина и гематокрита. Перечень анализируемых показателей был выбран в связи с известным их влиянием на тензиометрические показатели сыворотки крови [7, 9]. Все вышеперечисленные лабораторные анализы проводили на базе клинической лаборатории кардиохирургического отделения Донецкого клинического территориального медицинского объединения с использованием следующего оборудования: анализатор биохимический фотометрический БиАн (Россия); анализатор-фотометр биохимический В200 (КНР); анализатор гематологический BS-K-3000 (КНР); коагулометр 3003 Optic (Украина).

Исследования поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости с использованием методов формы капли и пузырька были выполнены использованием тензиометров PAT-1 и PAT-2 (SINTERFACE Technologies, Германия). Методика детально и ее теоритическое обоснование описаны ранее [7]. Из параметров, характеризующих дилатационную реологию сыворотки крови, изучали следующие: динамическое поверхностное натяжение при времени адсорбции 100 с (γ), равновесное поверхностное натяжение (γ^∞) (время адсорбции 2500 с), модуль вязкоупругости (E) при частотах 0,1 и 0,01 Гц и фазовый угол (ϕ) при этих же частотах

осцилляций. Используя методический подход, описанный в [6, 8], на основании значений E и ϕ рассчитывались отдельные модули дилатационной упругости ($E_{упр}$) и вязкости ($E_{вязк}$), а также параметры $a_{упр}$, $a_{вязк}$, $b_{упр}$ и $b_{вязк}$ в уравнениях $E_{упр} = a_{упр} + b_{упр} \times \lg(2\pi f)$ и $E_{вязк} = a_{вязк} + b_{вязк} \times \lg(2\pi f)$.

Статистическая обработка включала анализ соответствия показателей нормальному закону распределения методом Холмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения (для биохимических показателей крови) использовались параметрические методы описательной статистики. Если закон распределения величин исследуемых показателей отличался от нормального, то для описания параметров выборки использовались медианы и квартили. Оценки различий между группами выполнялись по U-критерию Манна-Уитни, а между сопряженными группами пациентов по критерию Вилкоксона. Анализ выполняли с использованием лицензионного пакета статистической программы MedStat [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Перед операцией анализируемые биохимические показатели сыворотки крови у исследуемых больных входили в референсные значения и практически не отличались от контрольных значений в группе здоровых доноров (табл. 1). Во время ИК отмечалось статистически значимое увеличение уровня глюкозы статистически значимое снижение уровня общего белка, гемоглобина и гематокрита за счет быстрой гемоди-

Таблица 1.

Динамика показателей крови у пациентов до операции, во время ИК и в 1-е сутки после операции ($X \pm m$)

Показатели крови у пациентов	Глюкоза, ммоль/л	Общий белок, г/л	Гемоглобин, г/л	Гематокрит, %
До операции, n=16	7,3±0,6	67,6±1,4	131,8±5,6	39,5±1,5
Во время ИК, n=16	11,7±1,3*	41,5±2,2*	84,6±4,0*	27,0±1,3*
В 1-е сутки после операции, n=16	8,6±0,5*	58,0±1,2*	107,6±3,7*	32,7±1,0*

Примечание: * – статистически значимое различие показателей по отношению к дооперационному периоду.

Таблица 2.

Показатели поверхностного натяжения и дилатационной упругости стандартно применяемых растворов для первичного заполнения оксигенатора

Параметры	γ , 100с, мН/м	γ^∞ , мН/м	$a_{упр}$, мН/м	$a_{вязк}$, мН/м	$b_{упр}$, мН/м	$b_{вязк}$, мН/м
Маннитол 15%	61,2	48,4	33,61	3,53	5,72	-0,64
Гелофузин	59,5	49,2	25,91	3,92	6,96	-1,12
Альбумин 10%	50,3	46,3	26,61	6,93	8,54	1,06

люции (поступление из резервуара аппарата ИК растворов для первичного заполнения). Характер этих изменений свидетельствует обактивации во время ИК стресс-активирующих систем (гипергликемия) и системного воспаления (снижение общего белка, в частности гипоальбуминемия). Кроме того, к гипоальбуминемии приводит связанная с кровопотерей и ее восполнением интра- и послеоперационная гемодилюция.

При проведении тензиометрических исследований сыворотки крови во время ИК отдельно были исследованы следующие растворы: маннитол 15%, Гелофузин и 10% альбумин. Показатели их реологических свойств показаны в таблице 2, а типичная тензиограмма приведена на рисунке.

Обращает на себя внимание аномальная зависимость динамического поверхностного натяжения γ , 100с от размера (и молекулярной массы) изучаемых веществ. Сразу же после начального формирования капли в экспериментальной установке поверхностное натяжение растворов белков и других крупных молекул близко к поверхностному натяжению воды вследствие диффузионного контроля процесса. В нашем случае наблюдается прямо противоположная картина: чем выше молекулярная масса исследуемого компонента, тем меньше γ , 100с. Следует отметить, что данная зависимость может оказаться артефактом, связанным с наличием в коммерческих растворах альбумина и гелофузина низкомолекулярных примесей, обладающих выра-

женными свойствами ПАВ. В пользу последнего предположения говорит также то, что изученный в работе [5] казеин не показывал аномально низкой γ , 100 с.

Другой характерной чертой исследованных растворов является противоположная динамика изменения дилатационной вязкости, что выражается в отрицательных значениях $\nu_{пр}$ для гелофузина и манитола, и положительном – для альбумина. Данная особенность поведения растворов белков многократно описывалась в предыдущих работах [5], и, вероятно, связано с их сложной пространственной структурой, что приводит к росту дилатационной вязкости с ростом частоты возмущения.

При исследовании показателей поверхностного натяжения и модуля вязкоупругости сыворотки крови у больных до операции по сравнению с ИК выявлены статистически значимые изменения.

Рассматривая параметры каждой группы (табл. 3.) в комплексе можно отметить, что практически все тензиометрические и реологические показатели здоровых людей соответствуют параметрам раствора альбумина, включая зависимость дилатационной вязкости от частоты осцилляции, что хорошо согласуется с результатами приведенными в работе [6].

Результаты исследования тензиометрических и дилатационных вязкоупругих свойств сыворотки крови у всех групп больных статистически значимо отличаются от контрольной группы. В то же время γ , 100с практически не отличается между группами больных, даже во время ИК, что говорит, видимо, о наличии низкомолекулярных ПАВ в сыворотке крови больных. Сходная картина наблюдается и для равновесного поверхностного натяжения: статистически неразличимые по этому параметру группы больных достоверно отличаются от контроля.

Обращает на себя внимание близкие к нулю коэффициенты зависимости дилатационной вязкости от частоты осцилляции. Такой характер зависимости не наблюдался ни для одного из исследованных препаратов. В то же время, группа больных во время ИК достоверно выделяется среди других групп пациентов по величине $\nu_{вязк}$. Это указывает на изменение механизма формирования дилатационной вязкости,

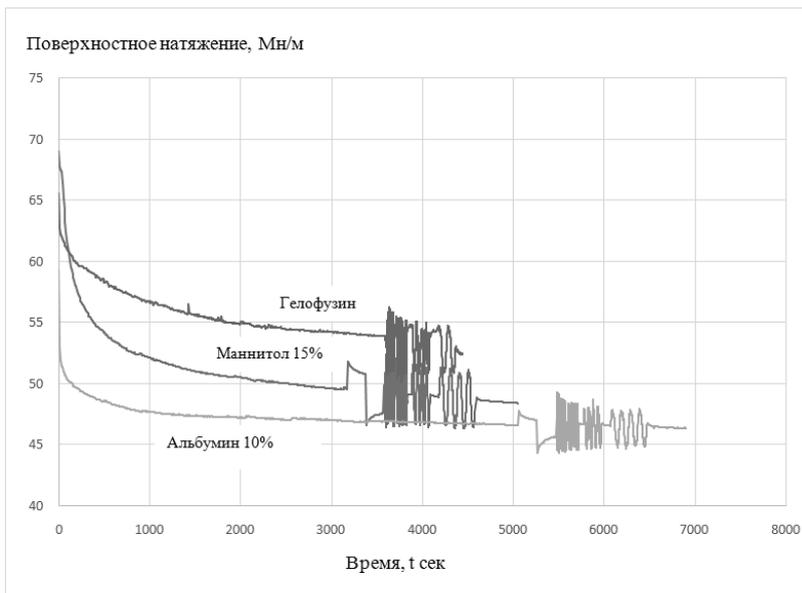


Рис. Тензиограмма зависимости поверхностного натяжения и модуля вязкоупругости стандартно применяемых растворов для первичного заполнения контура ИК

Таблица 3.

Сравнение параметров сыворотки крови больных во время ИК по отношению к контрольной группе, дооперационному периоду и к 1-м суткам после операции, Ме (25%; 75%)

Параметры	$\gamma, 100\text{с}$, мН/м	γ_{∞} , мН/м	$a_{\text{упр}}$, мН/м	$a_{\text{вязк}}$, мН/м	$b_{\text{упр}}$, мН/м	$b_{\text{вязк}}$, мН/м
Контрольная группа, n=17	51,0 (48; 51,9)	45,6 (44,2; 46,5)	27,2 (26,0; 28,4)	10,4 (9,3; 11,4)	15,3 (13,6; 16,0)	1,9 (1,7; 2,7)
Больные до операции, n=16	44,2* (43,9; 44,8)	42,1* (42; 42,7)	11,6* (10,6; 13,6)	3,4* (2,7; 3,8)	4,9* (4,3; 5,7)	0,2* (-0,2; 0,7)
Больные во время ИК, n=16	44,3* (43,2; 44,6)	41,7* Δ (40,5; 42,5)	10,4* (8,7; 13,8)	2,8* (2,8; 5,7)	3,2* (2,8; 7,1)	0,8* Δ (0,5; 2,5)
1 сутки после операции, n=16	44,2* (44; 45,6)	42,3* (42; 43,1)	11,7* (10,7; 13,3)	3,0* (2,7; 3,0)	4,5* (4,0; 4,9)	0,0* Δ (-0,2; 0,4)

Примечания: * – статистически значимое различие показателей по отношению к контрольной группе; Δ – статистически значимое различие показателей по отношению к дооперационному периоду.

вероятно, за счет введения в сосудистое русло больших объемов инфузионных сред за короткое время.

ВЫВОДЫ

1. Реологические параметры сыворотки крови здоровых людей практически полностью совпадают с параметрами 10% раствора альбумина.

2. Величина динамической вязкости сыворотки больных достоверно ниже этого параметра у здоровых людей.

3. Процедура перевода пациентов на искусственное кровообращение не вызывает изменения динамического и равновесного поверхностного натяжения сыворотки крови, но приводит к увеличению чувствительности модуля дилатационной вязкости к частоте осцилляции.

И.В. Кузнецова, В.В. Потапов, Е.В. Хомутов, А.Л. Музычин, Т.В. Шестакова

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ПОВЕРХНОСТНОЕ НАТЯЖЕНИЕ И ДИЛАТАЦИОННАЯ ВЯЗКОУПРУГОСТЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ОПЕРИРОВАННЫХ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Цель работы. Установить значения показателей поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости:

- стандартно применяемых растворов для первичного заполнения контура ИК;
- сыворотки крови у пациентов, оперированных на сердце в условиях ИК в пери- и интраоперационных периодах.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости сыворотки у 16 пациентов в возрасте $62,1 \pm 0,9$ года, оперированных в условиях искусственного кровообращения. Забор проб производился за 1 час до операции, на 5-й минуте ИК и через 12 часов после операции. Также определяли: уровень глюкозы, общего белка, гемоглобина и гематокрита. При проведении тензиометрических исследований сыворотки крови во время ИК отдельно были исследованы следующие растворы: маннитол 15%, гелофузин и альбумин 10%.

Результаты и обсуждение. Обращает на себя внимание аномальная зависимость динамического поверхностного натяжения $\gamma, 100\text{с}$ от размера (и молекулярной массы) изучаемых веществ. Непосредственно после начального формирования капли в экспериментальной установке поверхностное натяжение растворов белков и других крупных молекул близко к

поверхностному натяжению воды вследствие диффузионного контроля процесса. В нашем случае наблюдается прямо противоположная картина: чем выше молекулярная масса исследуемого компонента, тем меньше $\gamma, 100\text{с}$.

Результаты исследования тензиометрических и дилатационных вязкоупругих свойств сыворотки крови у всех групп больных статистически значимо отличаются от контрольной группы. В то же время $\gamma, 100\text{с}$ практически не отличается между группами больных, даже во время ИК, что говорит, видимо, о наличии низкомолекулярных ПАВ в сыворотке крови больных. Сходная картина наблюдается и для равновесного поверхностного натяжения: статистически неразличимые по этому параметру группы больных достоверно отличаются от контроля.

Выводы. Изменения значений параметров поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости сыворотки крови сопровождаются патологическими отклонениями со стороны биохимических показателей крови. Однако определяемые биохимические маркеры не являются доминирующими предикторами в изменении рео- и тензиометрических свойств крови.

Ключевые слова: реология сыворотки крови, искусственное кровообращение.

I.V. Kuznetsova, V.V. Potapov, E.V. Khomutov, A.L. Muzychin, T.V. Shestakova

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

SURFACE TENSION AND DILATIONAL VISCOELASTICITY OF BLOOD SERUM IN PATIENTS OPERATED ON HEART UNDER CARDIOPULMONARY BYPASS

Aim. Determination of the values of surface tension and dilatational viscoelasticity for:

- 1) standard solutions for primary filling of the cardiopulmonary bypass (CPB) loop;
- 2) blood serum of patients operated on the heart under CPB conditions sampled in the peri- and intraoperative periods.

Materials and methods. A prospective study of surface tension and dilatational viscoelasticity of serum was performed for 16 patients aged $62,1 \pm 0,9$ years, operated under conditions of cardiopulmonary bypass. Samples were taken 1 hour before the surgery, in the 5th minute of CPB and 12 hours after the surgery. The following parameters were also determined: the level of glucose, total protein level, hemoglobin level and hematocrit. Upon conducting tensiometric studies of blood serum during CPB, the following solutions were separately studied: mannitol 15%, gelofusin and albumin 10%.

Results. Attention is drawn to the anomalous dependence of the dynamic surface tension γ , 100 s on the size (and molecular weight) of the studied substances. Immediately after the initial drop formation, the surface tension of protein and other large molecules solutions is

close to the surface tension of water due to diffusion control of the process. In our case, the exact opposite behavior is observed: the higher the molecular weight of the component under study, the less γ , 100 s.

The results of the study of the tensiometric and dilatational viscoelastic properties of blood serum in all groups of patients are significantly different from the control group. At the same time, γ , 100 s does not differ between groups of patients practically, even during CPB, which apparently indicates the presence of low molecular weight surfactants in the blood serum of patients. A similar picture is observed for equilibrium surface tension: statistically indistinguishable by this parameter groups of patients significantly differ from the control.

Conclusions. Changes in the values of surface tension parameters and dilatational viscoelasticity of blood serum are accompanied by pathological deviations from the biochemical parameters of the blood. However, the determined biochemical markers are not the dominant predictors of changes in the blood rheo- and tensiometric properties.

Key words: rheology of blood serum, cardiopulmonary bypass.

ЛИТЕРАТУРА

1. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 794.
2. Черняховская Н.Е. Коррекция микроциркуляции в клинической практике. М.: Бином; 2013. 208.
3. Chevalier G., Stephen T., James L. Earthing (Grounding) the Human Body Reduces Blood Viscosity – a Major Factor in Cardiovascular Disease. The journal of alternative and complementary medicine. 2013, Vol. 19, 2: 102-110.
4. Selami K. Toprak. Does Reactive Thrombocytosis Observed in Iron Deficiency Anemia Affect Plasma Viscosity? Turk J Hematol. 2012; 29: 248-253.
5. Abhijit D., Rainer W., Krägel J., Aksenenko V., Fainerman V. Interfacial adsorption and rheological behavior of β -casein at the water/hexane interface at different pH. Food Hydrocolloids. 2014; 34 (1): 193-201. doi: 10.1016/j.foodhyd.2012.10.015
6. Kazakov V.N., Fainerman V.B., Kondratenko P.G., Elin A.F., Sinyachenko O.V., Miller R. Dilational rheology of serum albumin and blood serum solutions as studied by oscillating drop tensiometry. Colloids Surfaces B. 2008; 62 (1): 77-82. doi: 10.1016/j.colsurfb.2007.09.015
7. Kazakov V.N., Sinyachenko O.V., Fainerman V.B., Miller R. Dynamic surface tensiometry in medicine. Amsterdam: Elsevier; 2000. 373.
8. Kazakov V.N., Knyazevich V.M., Sinyachenko O.V., Fainerman V.B. Interfacial Rheology of Biological Liquids: Application in Medical Diagnostics and Treatment Monitoring in «Interfacial Rheology». In: R. Miller, L. Liggieri (Eds.), Progress in Colloid and Interface Science. Vol. 1. Leiden: Brill Publ; 2009: 519-566.
9. Kazakov V.N., Barkalova E.L., Levchenko L.A., Klimenko T.M., Fainerman V.B. Dilational rheology as medical diagnostics of human biological liquids. Colloids and Surfaces A. 2011; 391: 190-194.
10. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Д.: Папакица Е.К.; 2006. 214.

REFERENCES

1. Litvitskii P.F. Patofiziologiya. Tom 2. M.: GEOTAR-Media; 2014. 794 (in Russian).
2. Chernyakhovskaya N.E. Korrektsiya mikrotsirkulyatsii v klinicheskoi praktike. M.: Binom; 2013. 208 (in Russian).
3. Chevalier G., Stephen T., James L. Earthing (Grounding) the Human Body Reduces Blood Viscosity – a Major Factor in Cardiovascular Disease. The journal of alternative and complementary medicine. 2013, Vol. 19, 2: 102-110.
4. Selami K. Toprak. Does Reactive Thrombocytosis Observed in Iron Deficiency Anemia Affect Plasma Viscosity? Turk J Hematol. 2012; 29: 248-253.
5. Abhijit D., Rainer W., Krägel J., Aksenenko V., Fainerman V. Interfacial adsorption and rheological behavior of β -casein at the water/hexane interface at different pH. Food Hydrocolloids. 2014; 34 (1): 193-201. doi: 10.1016/j.foodhyd.2012.10.015
6. Kazakov V.N., Fainerman V.B., Kondratenko P.G., Elin A.F., Sinyachenko O.V., Miller R. Dilational rheology of serum albumin and blood serum solutions as studied by oscillating drop tensiometry. Colloids Surfaces B. 2008; 62 (1): 77-82. doi: 10.1016/j.colsurfb.2007.09.015
7. Kazakov V.N., Sinyachenko O.V., Fainerman V.B., Miller R. Dynamic surface tensiometry in medicine. Amsterdam: Elsevier; 2000. 373.
8. Kazakov V.N., Knyazevich V.M., Sinyachenko O.V., Fainerman V.B. Interfacial Rheology of Biological Liquids: Application in Medical Diagnostics and Treatment Monitoring in «Interfacial Rheology». In: R. Miller, L. Liggieri (Eds.), Progress in Colloid and Interface Science. Vol. 1. Leiden: Brill Publ; 2009: 519-566.
9. Kazakov V.N., Barkalova E.L., Levchenko L.A., Klimenko T.M., Fainerman V.B. Dilational rheology as medical diagnostics of human biological liquids. Colloids and Surfaces A. 2011; 391: 190-194.
10. Lyakh Yu.E., Gur'yanov V.G., Khomenko V.N., Panchenko O.A. Osnovy komp'yuterno biostatistiki: analiz informatsii v biologii, meditsine i farmatsii statisticheskim paketom MedStat. D.: Papakitsa E.K.; 2006. 214 (in Russian).