

На правах рукописи



Сейфетдинов Ильгиз Ряшидович

**КАРДИОПРОТЕКТИВНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО
ОКСИДА АЗОТА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА КЛАПАНАХ СЕРДЦА В
УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт Петербург - 2021

Работа выполнена на кафедре анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Нижний Новгород).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Пичугин Владимир Викторович**

Официальные оппоненты:

Рыбка Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по анестезиологии-реаниматологии; отделение анестезиологии и реанимации института кардиохирургии имени В.И. Бураковского, заведующий.

Баутин Андрей Евгеньевич, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательская лаборатория анестезиологии и реаниматологии, заведующий.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита диссертации состоится 18 октября 2021 г. в 12:00 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук 21.2.062.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д.39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Жила Николай Григорьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Ингаляционный NO азота является селективным легочным вазодилататором, обычно используемым для лечения неонатальной гипоксии и легочной гипертензии (Bloch K.D. et al., 2007). Тем не менее, к настоящему времени описано значительное количество внелегочных эффектов при применении ингаляций NO. Так в экспериментах на животных, вдыхание NO уменьшало ишемические и реперфузионные повреждения сердца (Hataishi R. et al., 2006; Nagasaka Y. et al., 2008; 2011), легких (Пичугин В.В. и соавт., 2017; 2018; Домнин С.Е., 2020) и печени (Siriussawakul A. et al., 2010), увеличивало выживаемость мышей, реанимированных после остановки сердца (Minamishima S. et al., 2011). У людей ингаляционный NO снижал системный воспалительный ответ при плановых операциях на колене, с перерывом кровообращения и ишемически—реперфузионной травмой нижней конечности (Mathru M. et al., 2007), уменьшал явления апоптоза гепатоцитов после трансплантации печени (Lang J.D. Jr. et al., 2007). Сообщалось о длительных эффектах ингаляционного NO (Yu B. et al., 2008). Метаболиты NO имеют значительно более длительный период полураспада, чем сам NO. Было показано, что в эритроцитах период полураспада NO-гема и NOх составляет 40 мин и 180 мин соответственно (Piknova B. et al., 2005). В периферических тканях циркулирующие метаболиты NO могут превращаться обратно в NO, чтобы оказывать местные защитные эффекты (Rassaf T. et al., 2004), что позволяет положительным эффектам NO сохраняться после прекращения ингаляции. Ранее сообщалось, что снижение повреждения сердца при ишемии-реперфузии у животных коррелирует с повышенными уровнями метаболитов NO в крови и тканях (Nagasaka Y. et al., 2008; 2011). В исследованиях Cohen M.V., Downey J.M. (2011) и Penna C. et al., (2008) было показано, что NO действует как пре- или посткондиционирующий агент. Вдыхание NO до ишемии сердца приводило к увеличению метаболитов NO, таких как S-нитрозотиолы (Kohr M.J. et al., 2011), которые сохранялись в течение всего периода ишемии и ранней реперфузии. Данные метаболиты NO могут индуцировать второго мессенджера NO, циклический гуанозинмонофосфат (Burley D.S. et al., 2007; D'Souza S.P. et al., 2003) в сердце, что обеспечивает защиту сердца посредством фармакологического preconditionирования в течение еще неопределенного периода времени после этого.

Число клинических исследований, посвященных защитному эффекту на сердце ингаляционного NO, в настоящее время крайне ограничено (Cecchia P.A. et al., 2013; Gianetti J. et al., 2004; James Ch. et al., 2016; Kamenshchikov N.O. et al., 2018; Каменщиков Н.О. с соавт., 2017). Все проведенные работы подтверждают его дополнительный кардиопротективный эффект. Большинство работ посвящено подаче газообразного NO в оксигенатор

аппарата ИК и не рассматривает другие возможные варианты реализации его защитного механизма.

Все вышеизложенное и определяет актуальность проблемы разработки эффективных методов применения ингаляционного NO для защиты миокарда при выполнении операций на клапанах сердца с ИК.

Цель исследования

Повысить эффективность защиты миокарда при операциях на клапанах сердца путем проведения ингаляции оксида азота в дооперационном периоде и на всех этапах операции, включая искусственное кровообращение.

Задачи исследования

- 1 Исследовать влияние ингаляции оксида азота с концентрацией 20 ppm в до- и послеперфузионном периоде на динамику изменений биохимического маркера повреждения миокарда (тропонина I), изменения показателей сократительной функции и при операциях на клапанах сердца.
- 2 Оценить влияние ингаляций оксида азота с концентрацией 20 ppm в течение 3-х дней дооперационного периода в комбинации с до- и послеперфузионным его назначением на клинические, функциональные и биохимические критерии состояния миокарда.
- 3 Разработать технологию защиты миокарда, основанную на применении ингаляционного оксида азота, при операциях на сердце с искусственным кровообращением.

Научная новизна исследования

Впервые проведено исследование влияния ингаляции NO с концентрацией 20 ppm в до- и послеперфузионном периоде на клинические и биохимические маркеры повреждения миокарда при операциях на клапанах сердца.

Впервые проведена оценка влияния ингаляции NO с концентрацией 20 ppm в течение 3-х дней дооперационного периода в комбинации с до- и послеперфузионным его назначением на клинические, функциональные и биохимические критерии состояния миокарда.

Впервые разработана технология защиты миокарда, основанная на применении ингаляционного NO, у пациентов с клапанной патологией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Диссертационное исследование позволило повысить эффективность защиты миокарда при выполнении операций на сердце с ИК у пациентов с клапанной патологией, в чем состоит его как теоретическая значимость, так и практическая ценность для кардиоанестезиологии.

В результате исследования нами были получены ответы на ряд вопросов об эффективности применения ингаляций NO в концентрации 20 ppm и его влияния на клинические, функциональные и биохимические показатели миокарда у пациентов с клапанными пороками левых отделов сердца, в чем заключается теоретическая значимость работы. Было показано, что ингаляция NO в концентрации 20 ppm до- и после ИК обеспечивала развитие

эффекта preconditionирования миокарда и оказывала умеренное протективное действие на развитие клинико-функциональных изменений. Ингаляция NO с концентрацией 20 ppm в течение 3-х дней дооперационного периода в комбинации с назначением в до- и постперфузионном периоде обеспечивала развитие выраженного эффекта preconditionирования миокарда и оказывала значимое протективное воздействие на развитие клинических, функциональных изменений и выброс маркеров повреждения миокарда. Методика постоянной ингаляции NO во время операции в комбинации с проведением перфузии ЛА и ИВЛ во время ИК эффективно предупреждала развитие ишемически-реперфузионных повреждений миокарда во время операции и обеспечивала более благоприятное течение послеоперационного периода.

Выполненное исследование значимо и для практической кардиоанестезиологии, ввиду проведенной разработки новой методики защиты миокарда, основанной на применении ингаляционного NO, у пациентов с клапанной патологией, позволившей более эффективно предупреждать развитие миокардиального повреждения, подтвержденное функциональными, биохимическими, так и клиническими критериями течения операционного и раннего послеоперационного периода.

Методология работы и методы исследования

Диссертационная работа является рандомизированным, одноцентровым, проспективным исследованием эффективности ингаляционной терапии NO в защите миокарда при операциях на клапанах сердца в условиях ИК, выполненное в ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева» в период с сентября 2017 по сентябрь 2019 гг. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева».

В исследование были включены пациенты в возрасте от 30 до 73 лет, которым планировалось выполнение операции по поводу клапанных пороков сердца. Все пациенты подписали информированное согласие о включении в исследование. Необходимым условием было наличие сохранных показателей сократительной функции левого желудочка (ФВ ЛЖ более 50%). После применения критериев включения и невключения окончательный анализ был проведен на материале 120 наблюдений.

Была выполнена рандомизация, и сформированы четыре группы сравнения - контрольная, где были исследованы изменения показателей гемодинамики, сократительной функции миокарда и клинического течения восстановительного и послеоперационного периодов, маркеров повреждения миокарда (сTn I), и трех основных: во 2-й - проводили ингаляцию NO (20 ppm) до и после ИК; в 3-й –ингаляцию NO (20 ppm) проводили ежедневно в

течение 3-х дней до операции, во время операции – до и после ИК; в 4-й группе - ингаляцию NO (20 ppm) проводили в течении всей операции, включая период ИК, при этом во время ИК проводили перфузию ЛА и ИВЛ.

Для оценки эффективности исследуемых технологий проводили исследование активности сТп I в дооперационном и послеоперационном периоде, изучали изменения показателей гемодинамики, сократительной функции миокарда на этапах операции и ближайшего послеоперационного периода; течение восстановительного периода после кардиopleгии, клинические показатели течения послеоперационного периода у больных.

Положения, выносимые на защиту:

1. Оксид азота, применяемый для обеспечения операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения, обладает адьювантным кардиопротекторным действием, что подтверждено результатами проведенного клинического исследования.
2. Периоперационная ингаляция оксида азота может быть включена в комплекс анестезиологического обеспечения операций на клапанах сердца.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Содержание диссертации соответствует специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

Внедрение в практику результатов исследования

Предложенная технология защиты миокарда, основанная на применении ингаляционного NO при выполнении операций на сердце с ИК у пациентов с клапанными пороками сердца применяется в клинической практике отделений анестезиологии и реанимации ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева» (г.Нижний Новгород). Теоретические и практические результаты, полученные в ходе исследования, используются в учебном процессе кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работа прошла апробацию на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет».

Степень достоверности и апробация результатов исследования

В исследование включено достаточное количество клинических наблюдений (120 пациентов), а сама работа выполнена на высоком методологическом уровне, что подтверждает достоверность выводов и практических рекомендаций, которые сформулированы в работе.

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 работ, из них 2 – в научных рецензируемых журналах, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата наук, одна из которых в журнале, индексируемом в международной базе Scopus.

Результаты работы доложены и обсуждены на: научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в

анестезиологии и реаниматологии» (Санкт Петербург, 2018); 26 Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (Moscow, 2018); XXIV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2018); XX Всероссийской конференции «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2018); XVII съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России (Санкт-Петербург, 2018).

Участие автора в получении научных результатов исследования

При выполнении исследования автором был разработан дизайн работы, проведен отбор пациентов, их подготовка к оперативному вмешательству, осуществлялось проведение сеансов ингаляционной терапии NO в до- и интраоперационном периоде, проведение анестезии, ИК при операции на сердце, наблюдение в послеоперационном периоде. Диссертантом самостоятельно был выполнен статистический анализ полученных данных исследования, а также интерпретация результатов.

Структура и объем диссертации

Выполненное диссертационное исследование состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, которые изложены на 116 страницах печатного текста и содержит 10 рисунков и 12 таблиц. Указатель литературы включает 117 источников, из которых 13 отечественных и 104 – зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование является рандомизированным, одноцентровым, проспективным. Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева» в период с сентября 2017 по сентябрь 2019 гг. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева» (протокол №7 от 17.09.2019 г).

После использования критериев включения и невключения в исследование включены 120 пациентов. Для рандомизации использовался метод конвертов. Были созданы четыре группы пациентов: **первая группа** (контроль), использовали стандартный протокол анестезиологического обеспечения операции и ИК; **вторая группа**, проводили ингаляцию NO (20 ppm) до и после ИК; **третья группа**, ингаляцию NO (20 ppm) проводили ежедневно в течение трех дней до операции, во время операции – до и после ИК; **четвертая группа**, ингаляцию NO (20 ppm) проводили в течении всей операции, включая период ИК, при этом во время ИК проводили ПЛА и ИВЛ. Распределение больных по группам представлено в таблице 1.

Таблица 1- Клиническая характеристика больных

Показатель	Группа больных			
	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	4 группа (n=30)
Пол: мужской женский	12(40,0%) 18(60,0%)	13(43,4%) 17(56,6%)	16(53,3%) 14(46,7%)	13 (43,4%) 17 (56,6%)
Возраст (лет)	54,1±1,4	57,9±1,0	57,8±1,3	58,6±1,4
Функциональный класс (NYHA): III IV	28(93,3%) 2(6,6%)	29(96,6%) 1(3,3%)	27(90,0%) 3(10,0%)	27 (90,0%) 3 (10,0%)
ФВ ЛЖ(%)	56±1,5	58,3±1,2	51,7±1,1	53,4±1,4

Всем пациентам были выполнены оперативные вмешательства в условиях нормотермического ИК и кристаллоидной ФХКП («Кустадиол», Германия). Методика анестезии, ИК и ФХКП соответствовала внутреннему протоколу, утвержденному в ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А Королева».

Методика применения ингаляционного оксида азота

У больных 2-й, 3-й и 4-й группы проводилась ингаляция NO. Для ингаляционной терапии использовался отечественный аппарат «Тианокс». Подача NO на всех этапах проводилась в инспираторную часть дыхательного контура. Величина ингалируемого NO составляла 300- 400 мл/мин с концентрацией $23,7 \pm 0,6$ ppm, общее время ингаляции составляло от 2 до 4,5 часов. Средняя концентрация NO₂ составляла 0,4-1,5 ($0,9 \pm 0,07$) ppm. У пациентов 3-й группы дополнительно проводили ингаляции NO (20-25 ppm) в течение 3-х суток до операции. Ингаляции проводили через лицевую маску в потоке увлажненного кислорода (5 л/мин), поток NO составлял 300-400 мл/мин, время ингаляции составляло 20 мин. У пациентов 4-й группы ингаляционную терапию NO проводили на протяжении всей операции, а во время ИК – комбинировали с проведением перфузии ЛА и проведением ИВЛ, при этом поток NO (20-25 ppm) составлял 300-400 мл/мин. Технология перфузии ЛА и ИВЛ во время ИК описана ранее (Пичугин В.В. и соавт., 2017). Концентрация ингалируемого NO во время ИК у пациентов 4-й группы составляла 15-20 ($17,6 \pm 0,71$) ppm. Содержание метгемоглобина у всех больных на этапах операции не превышало 1,5%.

Методы оценки эффективности методик применения ингаляционного NO для защиты миокарда

Проводили исследование активности сТn I в до- и послеоперационном периоде, изучали изменения показателей гемодинамики, сократительной функции миокарда на этапах операции и послеоперационного периода; клинические показатели течения послеоперационного периода у больных. Исследование сТn I в плазме проводили с помощью тест-системы PATHFAST сTnI, на анализаторе PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corp., Japan). Использовали клинко-функциональные показатели: характер восстановления сердечной деятельности, динамику VIS (vasoactive-inotropic score), длительность ИВЛ, продолжительность пребывания в ОРИТ, продолжительность нахождения в стационаре, и летальность. Исследовали уровень сТn I после операции: 1 – при поступлении пациента в операционную (исходно); 2 – через 12 ч после операции; 3 – через 24 ч после операции; 4 – через 48 ч после операции. Учитывали изменения показателей системной гемодинамики: ЧСС, АД сис, АД ср, АД диаст, ЦВД. Исследовали динамику изменения показателей сократительной функции миокарда ЛЖ: КДО, КСО, ФВ ЛЖ. Исследование осуществляли на следующих этапах: 1 – исходный, после начала ИВЛ; 2 – перед началом ИК; 3 – после окончания ИК; 4 – по окончании операции, перед переводом в ОРИТ, 5 - через 12 ч после операции, 6 – через 24 ч после операции, 7 – через 48 ч после операции.

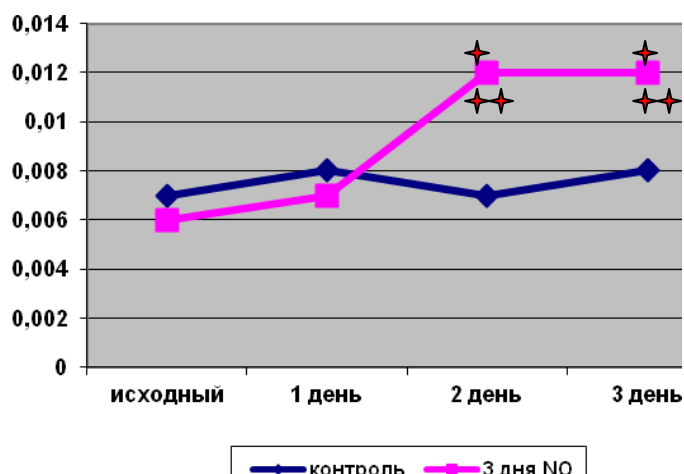
Для оценки клинического течения послеоперационного периода изучали: частоту развития послеоперационной ОССН; сроки активизации пациентов; продолжительность пребывания пациента в ОРИТ; наличие других послеоперационных осложнений; госпитальную летальность.

Статистический анализ проведен при помощи программ Microsoft Excel 2003, Биостатистика (Vers. 4.03) и «Statistica-6». При проведении методов множественного сравнения применяли параметрический критерий – критерий Стьюдента для множественных сравнений. Для внутригрупповых сравнений с исходными показателями использовали непараметрический статистический тест - критерий Вилкоксона. Результаты всех тестов считали достоверными при значении выше критического т.е. $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты исследования клинической эффективности фармакологического прекондиционирования миокарда оксидом азота.

Сравнительная динамика уровня сТn I на протяжении 3-х суток предоперационного периода у пациентов 1-й и 3-й групп приведена на рисунке 2.

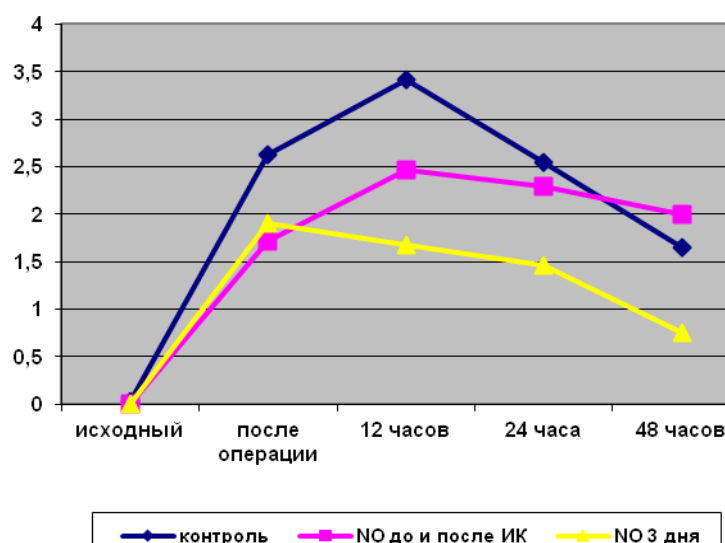


✦ - статистически значимые изменения по сравнению с исходным;

✦✦ - статистически значимые изменения по сравнению с контролем

Рисунок 2 - Динамика содержания сТn I при дооперационной ингаляции NO

Исходные уровни сТn I не имели достоверных отличий. Статистически значимое возрастание уровня сТn I на 71,4% от исходного в 3-й группе при отсутствии подобных изменений в контрольной группе больных было отмечено после проведения 2-й ингаляции NO. Статистически значимый более высокий уровень сТn I (на 71,4% от исходного) сохранялся и после проведения 3-й ингаляции NO. Изменения сТn I после 3-й ингаляции у пациентов контрольной группы отсутствовали. Таким образом, проведение 3-х дневного курса ингаляций NO в дозе 20 ppm, приводило к статистически значимому повышению уровня сТn I (на 71,4%) после второй ингаляции, которое, однако, находилось в пределах референсных значений. Изменения уровня сТn I на этапах послеоперационного периода у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп представлены на рисунке 3.



✦ - статистически значимые изменения по сравнению с 1-й группой

Рисунок 3 - Динамика содержания сТn I в послеоперационном периоде

Исходные уровни сТп I не выявили статистически значимых различий у пациентов всех групп. После окончания операции отмечено статистически значимое возрастание его уровня во всех группах больных, при этом уровень сТп I статистически значимо ниже у больных 2-й и 3-й групп по сравнению с 1-й группой, разницы между больными 2-й и 3-й группы не выявлено. Через 12 часов после операции у пациентов 1-й и 2-й групп отмечено статистически значимое возрастание уровня сТп I по сравнению с предыдущим этапом, при этом уровень сТп I у пациентов 2-й группы статистически ниже, чем у больных 1-й группы. У больных 3-й группы отмечено статистически незначимое снижение уровня сТп I, при этом данный показатель статистически значимо ниже по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп. Через 24 часа после операции происходило снижение уровня сТп I во всех группах пациентов. На данном этапе исследования уровень сТп I статистически значимо ниже у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й и 2-й группами. Не выявлено статистически значимой разницы по данному показателю между пациентами 1-й и 2-й групп. Через 48 часов после операции происходило дальнейшее снижение уровня сТп I во всех группах больных. На данном этапе исследования уровень сТп I также статистически значимо ниже у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й и 2-й группами. Не выявлено статистически значимой разницы по данному показателю между пациентами 1-й и 2-й групп.

Не выявлено статистически значимых различий между группами по характеру восстановления сердечной деятельности. После окончания ИК отмечен статистически более низкий показатель VIS у пациентов 3-й группы по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп. Не выявлено статистически достоверной разницы между больными 1-й и 2-й групп. В конце операции также отмечен статистически более низкий показатель VIS у пациентов 3-й группы по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп. Не выявлено статистически достоверной разницы между больными 1-й и 2-й групп.

Исследование показателей центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда. Динамика исследуемых показателей не выявила статистически достоверных различий между исследуемыми группами, так у пациентов всех групп перед началом ИК отмечено статистически значимое снижение АД сист, АД ср, АД диаст. После окончания ИК отмечено статистически значимое снижение по сравнению с исходным уровнем АД сист, АД ср, уменьшение КДО, КСО, ФВ ЛЖ, среднего давления в ЛА, возрастание ЦВД. К концу операции было отмечено статистически значимое (по сравнению с исходным) снижение значений АД сист, АД ср, КДО, КСО и среднего давления в ЛА, возрастание ЦВД. При этом не было отмечено статистически значимых изменений ЧСС, ФВ ЛЖ.

Изменения показателей сократительной функции миокарда на этапах ближайшего послеоперационного периода. У **пациентов первой группы** выявлено: через 12 часов после окончания операции отмечено статистически значимое возрастание КДО, КСО, среднего давления в ЛА и снижение ФВ

ЛЖ по сравнению с этапом поступления в ОРИТ. Через 24 часа все указанные изменения прогрессировали и приводили к статистически значимому возрастанию КДО, КСО, снижению ФВ ЛЖ, при отсутствии статистически значимых изменений в цифрах среднего давления в ЛА. Через 48 часов указанные патологические изменения частично регрессировали и приводили к восстановлению сократительной функции миокарда, так КДО снижался на 10,9% по сравнению с предыдущим этапом, КСО – на 8,9%, ФВ ЛЖ статистически значимо возрастала (на 10,6%), достигая нормальных значений.

У **пациентов второй группы** через 12 часов после операции отмечено статистически значимое возрастание КДО, КСО, среднего давления в ЛА и отсутствие статистически значимых изменений ФВ ЛЖ по сравнению с этапом поступления в ОРИТ. Через 24 часа зарегистрирован умеренный регресс указанных изменений, тем не менее, отмечалось статистически значимое возрастание КДО, КСО, среднего давления в ЛА, при отсутствии статистически значимых изменений в значении ФВ ЛЖ. Через 48 часов все указанные патологические изменения регрессировали, и не было статистически значимой разницы по сравнению с исходными данными. Значения ФВ ЛЖ на этапах через 12 и 24 часа статистически значимо выше аналогичного показателя пациентов 1-й группы.

У **пациентов третьей группы** выявлено статистически значимое возрастание среднего давления в ЛА через 12, 24 часа после операции. Статистически значимых изменений показателей КДО, КСО, ФВ ЛЖ на исследуемых этапах зарегистрировано не было, а показатели КДО, КСО, ФВ ЛЖ на этапах через 12 и 24 часа имеют статистически значимую разницу по сравнению с 1-й группой. Статистически значимых отличий по сравнению со 2-й группой не выявлено.

Клинические исходы. Все проанализированные пациенты были выписаны из отделений больницы в удовлетворительном состоянии с улучшением по основной патологии. Не было выявлено статистически значимых различий между группами по продолжительности ИВЛ, частоте развития ОДН, СПОН, срокам пребывания в стационаре. Отмечена достоверно более низкая продолжительность пребывания в ОРИТ и частота ОССН у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й и 2-й группами. Отмечена статистически значимая разница по частоте ОССН между пациентами 2-й и 1-й групп.

Влияние режима интраоперационного применения ингаляционного оксида азота на эффективность миокардиальной защиты

Была проведена сравнительная оценка эффективности воздействия на миокард в следующих группах больных: у 1-й группы (контроль); у 2-й группы (однократная прерывистая ингаляция, общей продолжительностью 60-90 мин); у 4-й группы (однократная непрерывная ингаляция, общей продолжительностью 180-240 мин).

Изменение уровня сТп I на этапах послеоперационного периода у пациентов исследуемых групп представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Динамика содержания сТп I в послеоперационном периоде

Группа	Время				
	исходный	после операции	12 часов	24 часа	48 часов
Первая	0,03±0,03	2,62±0,87 ^a	3,41±1,73 ^a	2,54±1,11 ^a	1,65±0,63 ^a
Вторая	0,01±0,00	1,72±0,95 ^a _b	2,47±0,88 ^a _b	2,29±0,81 ^a	2,01±1,40 ^a
Четвертая	0,02±0,01	1,87±0,61 ^a _b	1,71±0,56 ^a _b	1,75±0,77 ^a	0,80±0,40 ^a _{b c}

^a – статистически значимые различия по сравнению с исходным этапом исследования;

^b - статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой на аналогичном этапе;

^c - статистически значимые различия по сравнению со второй группой на аналогичном этапе

Исходные предоперационные уровни сТп I не имели статистически значимых различий у пациентов всех групп. После окончания операции уровень сТп I статистически значимо возрастал во всех группах пациентов, при этом, уровень сТп I статистически значимо ниже у больных 2-й и 4-й групп по сравнению с 1-й группой, разницы между больными 2-й и 4-й группы не выявлено. Через 12 часов после операции у всех пациентов отмечено статистически значимое возрастание уровня сТп I по сравнению с предыдущим этапом. При этом уровень сТп I у пациентов 2-й и 4-й групп статистически значимо ниже, чем у больных 1-й группы. Через 24 часа после операции происходило снижение уровня сТп I во всех группах пациентов. На данном этапе исследования статистически значимых различий между больными исследуемых групп не выявлено. Через 48 часов после операции происходило дальнейшее снижение уровня сТп I во всех группах больных. На данном этапе исследования уровень сТп I статистически значимо ниже у пациентов 4-й группы по сравнению с 1-й и 2-й группами. Не выявлено статистически значимой разницы по данному показателю между пациентами 1-й и 2-й групп.

Не выявлено статистически значимых различий между группами по характеру восстановления сердечной деятельности. После окончания ИК отмечен статистически более низкий показатель VIS у пациентов 4-й группы по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп. Не выявлено статистически достоверной разницы между больными 1-й и 2-й групп. В конце операции также отмечен статистически более низкий показатель VIS у пациентов 4-й группы по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп. Не выявлено статистически достоверной разницы между больными 1-й и 2-й групп.

Исследование показателей центральной гемодинамики и сократительной функции миокарда. Динамика исследуемых показателей не выявила статистически достоверных различий между исследуемыми группами, так у пациентов всех групп, так перед началом ИК отмечено статистически значимое снижение АД сист, АД ср, АД диаст. Значения ЧСС, ЦВД, КДО, КСО, ФВ ЛЖ и среднего давления в ЛА достоверно не изменились. После окончания ИК отмечено статистически значимое (по сравнению с исходным) снижение АД сист, АД ср, уменьшение КДО, КСО, ФВ ЛЖ, среднего давления в ЛА, возрастание ЦВД. К концу операции было отмечено статистически значимое (по сравнению с исходным) снижение значений АД сист, АД ср, КДО, КСО и среднего давления в ЛА, возрастание ЦВД. При этом не было отмечено статистически значимых изменений ЧСС, ФВ ЛЖ.

Изменения показателей сократительной функции миокарда на этапах ближайшего послеоперационного периода. У **пациентов первой группы:** через 12 часов отмечено статистически значимое возрастание КДО, КСО, среднего давления в ЛА и снижение ФВ ЛЖ по сравнению с этапом поступления в ОРИТ. Через 24 часа все указанные изменения прогрессировали и приводили: к статистически значимому возрастанию КДО, КСО, снижению ФВ ЛЖ, при отсутствии статистически значимых изменений в цифрах среднего давления в ЛА. Через 48 часов указанные патологические изменения частично регрессировали и приводили к восстановлению сократительной функции миокарда, так КДО снижался на 10,9% по сравнению с предыдущим этапом, КСО – на 8,9%, ФВ ЛЖ статистически значимо возрастала (на 10,6%), достигая нормальных значений.

У **пациентов второй группы** через 12 часов после операции отмечено статистически значимое возрастание КДО, КСО, среднего давления в ЛА и отсутствие статистически значимых изменений ФВ ЛЖ по сравнению с этапом поступления в ОРИТ. Через 24 часа зарегистрирован умеренный регресс указанных изменений: отмечалось статистически значимое возрастание КДО, КСО, среднего давления в ЛА, при отсутствии статистически значимых изменений в значении ФВ ЛЖ. Через 48 часов все указанные патологические изменения регрессировали, и не было статистически значимой разницы по сравнению с исходными данными. Значения ФВ ЛЖ на этапах через 12 и 24 часа статистически значимо выше аналогичного показателя пациентов 1-й группы.

У **пациентов четвертой группы** выявлено статистически значимое возрастание среднего давления в ЛА через 12, 24 часа после операции. Статистически значимых изменений показателей КДО, КСО, ФВ ЛЖ на исследуемых этапах зарегистрировано не было, а показатели КДО, КСО, ФВ ЛЖ на этапах через 12 и 24 часа имеют статистически значимую разницу по сравнению с 1-й группой. Статистически значимых отличий по сравнению со 2-й группой не выявлено.

Клинические исходы. Все пациенты были выписаны из отделений больницы в удовлетворительном состоянии с улучшением по основной патологии. Сравнительная оценка сроков активизации больных трех групп продемонстрировала достоверно более раннюю активизацию у больных 4-й группы по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп.

Сравнительная оценка частоты развития послеоперационных осложнений у больных 1-й, 2-й и 4-й групп выявило более низкую частоту развития осложнений у пациентов 4-й группы по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп. При этом не было выявлено статистически значимых различий в частоте развитии осложнений у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й. Частота развития послеоперационных осложнений в 1-й группе составила 30,0%, где ОССН развилась в 13,3% случаев, ОДН - в 10,0% и СПОН - в 6,7% случаев. У пациентов 2-й группы осложнения развились в 13,3% случаев: ОССН – в 6,7%, ОДН – в 3,3%, СПОН - в 3,3%. У пациентов 4-й группы развитие послеоперационного осложнения (коагулопатического кровотечения) отмечено только в 1-м случае (3,3%), не было выявлено связи в его развитии с применяемыми технологиями.

ВЫВОДЫ

1. Ингаляция оксида азота с концентрацией 20 ppm в до- и послеперфузионном периоде у больных с клапанными пороками сердца приводила к статистически значимому снижению уровня тропонина I на этапе окончания операции (на 34,4%) и через 12 часов после операции (на 27,6%), при отсутствии статистически значимых изменений показателей сократительной функции миокарда как на этапах операции, так и послеоперационного периода.
2. Проведение ингаляций оксида азота с концентрацией 20 ppm в течение 3-х дней дооперационного периода в комбинации с до- и послеперфузионным его назначением приводило к статистически значимому снижению продолжительности пребывания в ОРИТ (на 18,8%), частоты острой сердечной недостаточности (до 3,3%); к сохранности показателей сократительной функции миокарда; статистически значимому снижению уровня тропонина I на этапе окончания операции (на 26,7%), через 12 (на 49,3%), 24 (на 42,5%) и 48 (на 55,1%) часов после операции.
3. Разработанная технология защиты миокарда, включающая ингаляцию оксида азота с концентрацией 20 ppm в течение всей операции в комбинации с проведением перфузии легочной артерии и искусственной вентиляцией легких во время искусственного кровообращения, обеспечившая наиболее эффективную защиту миокарда при проведении операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1 Для повышения эффективности мероприятий по защите миокарда рекомендуется проведение ингаляционной терапии оксидом азота при проведении операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения и фармакохолодовой кардиopleгии.

- 2 Проведение ингаляционной терапии оксидом азота может быть рекомендовано в следующих режимах: до и после искусственного кровообращения; в течение 3-х дней до операции и до и после искусственного кровообращения; и постоянно в ходе всей операции.
- 3 В дооперационном периоде ингаляции оксида азота целесообразно проводить с концентрацией 20 ppm в течение трех дней непосредственно перед операцией.
- 4 Во время операции рекомендуется проведение ингаляционной терапии оксидом азота с концентрацией 20 ppm, осуществляя его доставку в инспираторную часть дыхательного контура аппарата ИВЛ.
- 5 Для более эффективного предупреждения ишемических и реперфузионных повреждений миокарда у данной группы больных целесообразно проводить постоянную ингаляцию оксида азота в концентрации 20 ppm в течение всей операции, а во время искусственного кровообращения проводить перфузию легочной артерии и ИВЛ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимо определить оптимальный курс ингаляций и концентрации NO с целью создания максимально эффективного уровня метаболитов NO – нитритов и нитратов, через которые и реализуется механизм его защитного действия. Определение корреляции между уровнем нитритов/нитратов и эффективностью кардиопротекторного эффекта NO позволит выработать рекомендации для практического применения. С целью увеличения уровня пула нитритов/нитратов, предполагается исследование эффективности подачи NO в экстракорпоральный контур циркуляции при проведении ИК. Введение NO непосредственно в кровоток может быть полезным для реализации других его защитных эффектов - на мозг, печень и почки. Реализация кардиопротекторного эффекта NO может быть полезной и эффективной при лечении больных с тяжелой ОССН, а также при его подаче в контур ЭКМО.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пичугин, В.В. Ингаляционный оксид азота в профилактике ишемических и реперфузионных повреждений сердца при операциях с искусственным кровообращением /В.В. Пичугин, И.Р. Сейфетдинов, А.П. Медведев, С.Е. Домнин//Медицинский альманах.-2019.-№1.- С.81-87. (№ 1314 перечня журналов ВАК с 28.12.2018).
2. Пичугин, В.В. Клиническая оценка эффективности фармакологического preconditionирования миокарда оксидом азота при операциях с искусственным кровообращением/В.В. Пичугин, И.Р. Сейфетдинов, М.В. Рязанов, С.Е. Домнин, А.П. Медведев, А.Б. Гамзаев//**Клиническая физиология кровообращения. 2020; 17 (3): 203-211. DOI: 10.24022/1814-6910-2020-17-3-203-211 (№ 1193 перечня журналов ВАК с 28.12.2018)**
3. Пичугин, В.В. Новая технология применения ингаляционного оксида азота для защиты сердца и легких при операциях с искусственным кровообращением/В.В. Пичугин, И.Р. Сейфетдинов, М.В. Рязанов, С.Е.

Домнин, А.Б. Гамзаев, В.А. Чигинев, В.В. Бобер, А.П. Медведев// **Современные технологии в медицине. 2020; 12(5): 28-36.DOI: <http://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.03> (№544 перечня журналов Scopus от 15.02.2021)**

4. Сейфетдинов, И.Р. Влияние ингаляционной терапии оксидом азота на эффективность защиты миокарда при операциях с искусственным кровообращением/ И.Р. Сейфетдинов, С.Е. Домнин, Ю.Д. Бричкин, В.В. Пичугин// Материалы научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии», Санкт Петербург, 30-31 марта, 2018.- С.98-99.
5. Pichugin, V. Clinical investigation of efficacy nitric oxide preconditioning on myocardial protection during cardiac valves operations with cardiopulmonary bypass/ V. Pichugin, I. Seyfetdinov, S. Domnin E., Sandalkin// Revista Espanola de Ozonoterapia.- 2018.- Vol.8 (No.2)., Suppl.1.- P.69-70.
6. Сейфетдинов, И.Р. Клиническая оценка фармакологического preconditionирования оксидом азота у кардиохирургических пациентов/ И.Р.Сейфетдинов, В.В.Пичугин, С.Е.Домнин, Е.В.Сандалкин// XVII Съезд общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». Сборник тезисов -электронное издание. Спб.: Издательство «Человек и его здоровье», 2018.- С.209-210.
7. Сейфетдинов, И.Р. Клинико-биохимическая оценка влияния ингаляционного оксида азота на повышение эффективности защиты миокарда при операциях на клапанах сердца/ И.Р.Сейфетдинов, В.В.Пичугин, С.Е.Домнин, Ю.Д.Бричкин// Материалы XX Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» 17-18 октября 2018. Москва, С.99-100.
8. Пичугин, В.В. Фармакологическое preconditionирование оксидом азота при операциях на клапанах сердца: первые клинические результаты/ В.В.Пичугин, С.Е.Домнин, И.Р.Сейфетдинов, Е.В.Сандалкин// Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». – 2018.-Т.19.-№6.- С.184.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АД ср	– среднее артериальное давление
АД диаст	– диастолическое артериальное давление
АД сист	– систолическое артериальное давление
АИК	– аппарат искусственного кровообращения
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИК	– искусственное кровообращение
КДО	- конечно-диастолический объем
КСО	- конечно-систолический объем
ЛА	– легочная артерия
ЛЖ	– левый желудочек
ОДН	- острая дыхательная недостаточность
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии

ОССН	– острая сердечно-сосудистая недостаточность
СПОН	- синдром полиорганной недостаточности
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс
ФХКП	- фармакохолодовая кардиоплегия
ЦВД	– центральное венозное давление
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиография
ЭКМО	- экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭхоКГ	– эхокардиография
NO	- оксид азота
NO ₂	- диоксид азота
O ₂	– кислород
cTn I	- тропонин I