

На правах рукописи

КАМЕНЩИКОВ Николай Олегович

ЗАЩИТА МИОКАРДА
ОТ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ
ПУТЕМ ДОСТАВКИ ОКСИДА АЗОТА
В КОНТУР ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ЦИРКУЛЯЦИИ
ПРИ ОПЕРАЦИЯХ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2019

Работа выполнена в отделении сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Подоксёнов Юрий Кириллович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор РАН,
заместитель директора по научной и лечебной работе
ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-
сосудистых заболеваний

Григорьев Евгений Валерьевич

доктор медицинских наук, доцент, заведующий НИЛ
анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им.
В. А. Алмазова»

Баутин Андрей Евгеньевич

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г.Нижний Новгород) (603950, г.Нижний Новгород, пл.Минина и Пожарского, д.10/1)

Защита состоится 29 января 2019 года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 208.063.01 при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.
Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;
e-mail: v_usoltseva@meshalkin.ru <http://meshalkin.ru>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России и на сайте <http://meshalkin.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 20__ года¹

Ученый секретарь диссертационного
Совета Д 208.063.01
доктор мед.наук

Альсов Сергей Анатольевич

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АКШ – аортокоронарное шунтирование
АФК – активные формы кислорода
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИК – искусственное кровообращение
ИМ – инфаркт миокарда
ЛЖ – левый желудочек
ПК – прекондиционирование
РКС^ε – протеинкиназа С^ε
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат
FiO₂ – инспираторная фракция кислорода
NOS – синтазы оксида азота
i NOS – индуцибельная синтаза оксида азота
m РТР – митохондриальная неспецифическая пора
NO – оксид азота
NF-κB – транскрипционный фактор (ядерный фактор «каппа-би»)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) по-прежнему остается методом выбора лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом коронарных артерий и осложнёнными формами ишемической болезни сердца (ИБС) (Samady H. et al., 1999; Benedetto U. et al., 2009). Несмотря на значительные успехи в области анестезиологического обеспечения вмешательств на открытом сердце и технологическом прогрессе методики ИК остается актуальной проблема интраоперационной защиты миокарда.

На протяжении последних лет наблюдается активный интерес исследователей к проблеме опосредованной оксидом азота (NO) кардиопротекции. R. Bolli сформулировал «NO-гипотезу» ишемической адаптации сердца (Bolli R. et al., 1998), согласно которой NO выступает триггером и медиатором в механизмах реализации феномена прекондиционирования (ПК). К настоящему времени накоплен обширный экспериментальный материал, подтверждающий кардиопротективные эффекты NO при ишемически-реперфузионном повреждении в эксперименте. Данные работы, однако, касались реализации поздней фазы прекондиционирования посредством активации синтеза эндогенного NO. Существующие на настоящий момент экспериментальные данные о применении экзогенного NO для модуляции ишемически-реперфузионного повреждения единичны, а экспериментальных исследований о роли доставки NO при моделировании ИМ на фоне проведения ИК в доступной литературе обнаружить не удалось.

Несмотря на обширные экспериментальные подтверждения кардиопротективных эффектов NO, клинических исследований, проведенных в кардиохирургии, крайне мало, при этом большая часть выполнена на педиатрической когорте пациентов. Трансляция фундаментальных исследований в этой области в клиническую практику началась лишь в последнее время.

Таким образом, существующие на настоящий момент литературные данные о возможностях применения NO для защиты миокарда в кардиохирургии крайне немногочисленны, а применительно к пациентам после АКШ отсутствуют вовсе. Наличие данных о кардиопротективных свойствах NO для реализации поздней фазы ишемической адаптации сердца, полученных в экспериментальных условиях, послужило основанием для выполнения данной работы.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность доставки оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при моделировании острого ишемически-реперфузионного повреждения миокарда в эксперименте, а также для защиты миокарда у больных ИБС при операциях аортокоронарного шунтирования в условиях ИК.

Задачи исследования

1. Изучить инфарктлимитирующий и антиаритмический эффекты, а также безопасность доставки оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции в эксперименте.
2. Изучить динамику маркеров повреждения миокарда (тропонин I, МВ-фракция креатинфосфокиназы) в послеоперационном периоде у больных ИБС в основной (NO-группе) и контрольной группах.
3. Оценить с использованием клинических критериев степень тяжести контрактильной дисфункции миокарда в послеоперационном периоде у больных ишемической болезнью сердца в основной (NO-группе) и контрольной группах.
4. Изучить безопасность метода доставки оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции у больных ИБС.
5. Дать сравнительную оценку особенностей клинического течения периоперационного периода у больных ИБС в основной (NO-группе) и контрольной группах и оценить кардиопротективные свойства экзогенного оксида азота.

Научная новизна

Впервые:

- выполнена оценка влияния доставки оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции на объем миокардиального повреждения и частоту развития нарушений ритма сердца при моделировании экспериментального инфаркта на фоне искусственного кровообращения и установлено выраженное инфарктлимитирующее и антиаритмическое действие оксида азота на модели экспериментальной ишемии-реперфузии;
- показано улучшение тканевой перфузии и отсутствие негативных эффектов оксида азота на модели экспериментальной ишемии-реперфузии;
- установлен кардиопротективный эффект доставки оксида азота, заключающийся в снижении маркеров повреждения и улучшении сократительной функции миокарда в периоперационном периоде у больных ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях ИК;
- дана оценка безопасности доставки оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции у пациентов при операциях аорто-коронарного шунтирования.

Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами

К настоящему времени проведено 2 рандомизированных клинических исследования, изучавших применение NO для защиты миокарда при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК. Получены доказательства кардиопротективного действия NO при его доставке в контур экстракорпоральной циркуляции, однако, данные исследования проведены на педиатрической когорте пациентов (Cecchia P. A. et al., 2013; James C. et al., 2016).

Практическая значимость работы и внедрение результатов в практику

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании применения экзогенного оксида азота для нивелирования ишемически-реперфузионного повреждения миокарда.

Доставка NO обладает практической значимостью для защиты миокарда у пациентов при операции аортокоронарного шунтирования в условиях ИК. Доставка оксида азота является эффективным методом кардиопротекции и позволяет снизить выраженность контрактильной дисфункции левого желудочка в послеоперационном периоде.

Доставка NO в контур экстракорпоральной циркуляции не сопровождается гемодинамическими нарушениями, является контролируемой и безопасной методикой.

С помощью доставки NO в контур экстракорпоральной циркуляции могут быть улучшены результаты хирургического лечения больных ИБС.

Достоверность выводов и рекомендаций

Достаточная статистическая мощность исследования (90% для первичной конечной точки) и высокий методологический уровень выполненной работы свидетельствуют о достоверности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

Краткая характеристика клинического материала (объекта исследования) и научных методов исследования

Работа выполнена на базе отделения сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии (НИИ кардиологии) и состоит из 2 частей: экспериментальной и клинической.

Перспективное экспериментальное исследование проводили на 20 кроликах-самцах породы «Советская шиншилла» массой 3 – 3,5 кг. Животных содержали в условиях конвенционального вивария. Все животные были разделены на 2 равные группы: 10 кроликам проводилась подача NO в контур экстракорпоральной циркуляции в дозе 40 ppm на протяжении всего периода ИК (основная группа); 10 кроликов составили контрольную группу. Основная фаза эксперимента включала окклюзию левой коронарной артерии в течение 45 мин с последующей реперфузией в течение 120 мин в условиях ИК.

Первичной конечной точкой данного исследования явился объем миокардиального повреждения, который оценивался по отношению зоны инфаркта (ЗИ) к области риска (ОР).

Вторичными конечными точками являлись: частота развития и вид нарушений ритма сердца за период коронарной окклюзии, а также клинические и биохимические показатели, характеризующие адекватность проведения ИК.

Методология клинического исследования была разработана в соответствии с международными рекомендациями для рандомизированных контролируемых исследований.

Критерием включения было плановое первичное изолированное коронарное шунтирование в условиях ИК. Критериями исключения больных из исследования являлись: возраст старше 70 лет, проведение сочетанных с шунтированием коронарных сосудов вмешательств на клапанном аппарате, реконструктивных операций на левом желудочке сердца или аорте и магистральных сосудах, фракция выброса левого желудочка менее 35%, давность инфаркта миокарда менее 3 месяцев, постоянная форма фибрилляции предсердий, сахарный диабет, экстренность проводимой операции, подъем кардиоспецифических ферментов выше нормальных значений в течение 12 часов перед вмешательством.

Мы использовали сгенерированный компьютером перестановочный блок (распределением 1:1) рандомизационной последовательности (<http://sealedenvelope.com>). Распределение обработки было подготовлено независимым оператором (научным сотрудником), не участвовавшим в исследовании, и скрыто непрозрачными запечатанными конвертами, которые были последовательно пронумерованы. Конверты были подготовлены до начала набора пациентов в исследование, их количество соответствовало расчетному размеру выборки. Каждый конверт содержал одно кодовое слово, «NO» либо «контроль». Утром в день операции один слепо выбранный конверт вскрывался анестезиологом, содержимое конверта не разглашалось. Таким образом пациенты слепо включались в группу с доставкой оксида азота либо в контрольную группу в соотношении 1:1.

Первичной точкой исследования являлись периоперационные изменения плазменной концентрации кардиоспецифического фермента тропонина I.

Вторичными точками являлись: периоперационные изменения плазменной концентрации МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК), степень тяжести дисфункции левого желудочка, требующей инотропной и вазопрессорной поддержки, частота периоперационных осложнений, характеристики послеоперационного периода.

Для решения задач настоящего исследования применялись морфологические, клинические и биохимические методы исследования.

Для статистической обработки данных были использованы методы описательной статистики, параметрических и непараметрических статистических методов. Статистический анализ данных проводили с помощью программного обеспечения STATISTICA 10 StatSoft. Инк. 1984 – 2011 (США). Для проверки нормальности распределения переменных использовался тест Колмогорова-Смирнова. Количественные значения выражались в виде среднего \pm стандартное отклонение в случае нормального распределения ($M \pm SD$) или медианы и 25-го и 75-го квартилей, если распределение не было нормальным ($Me [25; 75]$). Количественные характеристики сравнивали с помощью t-критерия для двух независимых выборок (для нормального распределения) и U-критерия Манна-Уитни для двух независимых выборок (если распределение не было нормальным). Статистически значимыми считали значения при $P < 0,05$.

Расчет размера выборки для клинического исследования выполнен и скорректирован на ненормальность с использованием STATISTICA 10 StatSoft. Анализ мощности был основан на первичной конечной точке и выполнялся до проведения исследования.

Использованное оснащение, оборудование и аппаратура

При подготовке диссертационной работы использовалось стандартное оборудование операционного блока и послеоперационных палат. Аппараты искусственной вентиляции легких Puritan Bennett 760 (США) и Drager Primus (Германия); испаритель Vapor 2000 (Drager, Германия); мониторинговые системы Siemens 7000 (Германия) и Infinity Delta XL (Drager, Германия);

прибор для определения газового состава крови Stat Profile Critical Care Xpress (Nova Biomedical, США); неонатальный оксигенатор Kids D100 (Dideco, Италия); анализатор для дозирования NO PrinterNOX (CareFusion, США); слайсер HSRABBIT002-1 (Zivic Instruments, Pittsburgh, США); аппарат ИК Stockert (Stockert Ins., Германия); прибор для сканирования срезов HP Scanjet G4050 (Hewlett-Packard, Palo Alto, США); тест-система PATHFAST сTnI, предназначенная для диагностики на анализаторе PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corp., Japan); биохимический анализатор ABX Pentra C200 (Horiba, Ltd.)

Личный вклад автора в получении новых научных результатов данного исследования

При выполнении данной работы автор участвовал в разработке концепции и дизайна исследования, лично принимал участие в эксперименте на лабораторных животных; в отборе, обследовании и проведении анестезиологического обеспечения у 60 пациентов при выполнении операций коронарного шунтирования. Проводил наблюдение и обследование пациентов в раннем послеоперационном периоде, вел необходимую электронную документацию, провел анализ и интерпретацию полученных результатов, опубликовал основные положения, выводы диссертации и практические рекомендации.

Реализация и внедрение результатов исследований

Методика доставки оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при операциях АКШ внедрена в клиническую практику отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Апробация работы

Основные положения диссертации были представлены на следующих российских и зарубежных конференциях:

- Межрегиональная конференция «Полиорганная недостаточность: теория и практика» (Кемерово – 2017)
- Четвертая научно-практическая конференция «Современные стандарты в кардиоанестезиологии. От науки к практике» (Новосибирск – 2017)
- Euroanaesthesia – The European Anaesthesiology Congress, (Копенгаген, Дания – 2018)
- 10th International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (Оксфорд, Великобритания – 2018)
- XVII съезд Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (Санкт-Петербург – 2018)
- АНА 2018, Scientific Sessions of the American Heart Association (Чикаго, США – 2018)
- XXIV Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов (Москва – 2018)

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них научных статей в журналах, рекомендованных ВАК – 3, тезисов – 5.

При выполнении данной работы автором получено 2 патента на изобретения:

- Патент RU 2611955 «Способ ретроградной интубации трахеи у кролика для проведения искусственной вентиляции легких в эксперименте»
- Патент RU RU 2611938 «Способ проведения искусственного кровообращения при обеспечении кардиохирургических вмешательств»

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа оформлена в виде специально подготовленной рукописи, изложена на 147 страницах машинописного текста. Текст оформлен в соответствии с требованиями к работам, направляемым в печать. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов экспериментальной и клинической части исследования, 2-х глав собственного материала и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержит 6 таблиц и 13 рисунков. Список литературы насчитывает 283 источник (из них 3 отечественных).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Доставка оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции безопасна и обладает инфарктлимитирующим и антиаритмическим эффектами в эксперименте.
2. Доставка оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции оказывает кардиопротективный эффект при операциях АКШ в условиях искусственного кровообращения у больных ишемической болезнью сердца.
3. Доставка оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции снижает клинические проявления послеоперационной контрактильной дисфункции миокарда при операциях АКШ у больных ишемической болезнью сердца.
4. Доставка оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции является безопасной при операциях АКШ в условиях ИК у больных ИБС.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работа представляет результаты одноцентрового, проспективного, рандомизированного, контролируемого исследования применения оксида азота для защиты миокарда в кардиохирургии и состоит из 2 частей: экспериментальной и клинической.

Эксперимент проводили на фоне ИВЛ и ИК. Для обеспечения доставки NO в исследуемой группе применялся модифицированный контур доставки газо-воздушной смеси аппарата ИК. После достижения расчетной объемной скорости перфузии осуществляли подачу NO в контур экстракорпоральной циркуляции в дозе 40 ppm.

Затем проводили окклюзию левой коронарной артерии путем пережатия лигатурой на 45 мин с последующей реперфузией в течение 120 мин на фоне ИК. При этом протокол инсуффляции NO сохраняли без изменений на протяжении всего периода ИК. В группе контроля подачу NO в контур аппарата ИК не проводили.

Нарушения ритма сердца на протяжении эксперимента регистрировали непрерывно, используя данные прикроватного ЭКГ-мониторинга.

Частота встречаемости и характеристика аритмий представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Влияние доставки NO в контур искусственного кровообращения на частоту возникновения аритмий на этапах ишемии и реперфузии, n(%)

Фаза	Вид нарушения сердечного ритма	NO-группа	Контрольная группа	p
10 мин ишемии	Нет аритмий либо редкие монотопные ЖЭС	5 (50)	6 (60)	0.5
10 мин ишемии	Политопные и полиморфные ЖЭС	2 (20)	9 (90)	0.003
10 мин ишемии	фибрилляция желудочков	0	1 (10)	0.5
35 мин ишемии	Нет аритмий либо редкие монотопные ЖЭС	5 (50)	6 (60)	0.5
35 мин ишемии	Политопные и полиморфные ЖЭС	1 (10)	7 (70)	0.001
35 мин ишемии	Фибрилляция желудочков	1 (10)	1 (10)	1
45 мин реперфузии	Нет аритмий либо редкие монотопные ЖЭС	5 (50)	4 (40)	0.5
45 мин реперфузии	Политопные и полиморфные ЖЭС	2 (20)	8 (80)	0.012
45 мин реперфузии	Фибрилляция желудочков	0	4 (40)	0.04

Примечание: ЖЭС – желудочковые экстрасистолы, применен точный критерий Фишера.

Согласно полученным нами данным, частота возникновения аритмий на этапах ишемии и реперфузии в группе доставки оксида азота статистически значимо отличалась от таковой в контрольной группе. Зарегистрировано достоверное снижение частоты нарушений ритма сердца на этапах 10 мин ишемии, 35 мин ишемии и 45 мин реперфузии в группе доставки оксида азота.

Величину очага инфаркта выражали в виде процентного соотношения зоны инфаркта к размеру области риска (ЗИ/ОР).

Соотношение ЗИ/ОР в основной группе составило 55,6 [50; 61] %, что меньше на 15%, чем у животных контрольной группы – 69,9 [68; 73] % ($p = 0,0002$). Данные результаты представлены на Рисунке 1.

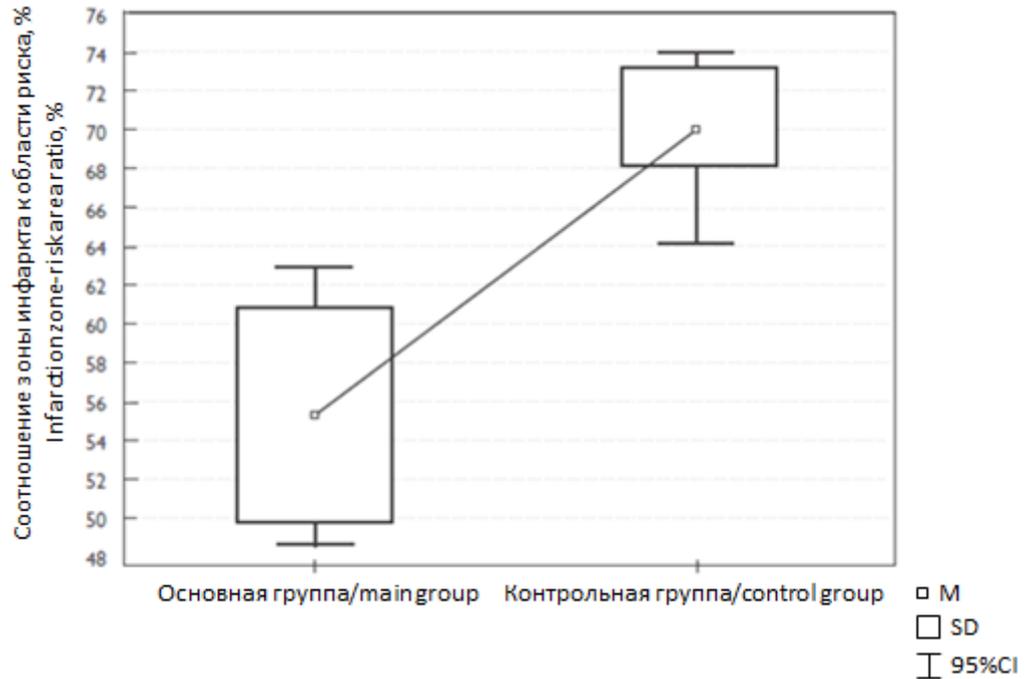


Рисунок 1 – Соотношение зоны инфаркта к области риска, $p = 0,0002$

Полученные в ходе экспериментальной части работы данные свидетельствуют о кардиопротективных свойствах NO при его подаче в контур экстракорпоральной циркуляции при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения миокарда в виде снижения ЗИ/ОР на 15% и меньшего количества аритмий. Принимая во внимание вышеизложенное, интраоперационная органопroteкция миокарда оксидом азота у больных, оперированных в условиях ИК, стала объектом дальнейшего клинического исследования.

В клиническом исследовании представлены и проанализированы данные 60 пациентов, разделенных на равные группы по 30 человек: в группу доставки NO и контрольную (Рисунок 2).

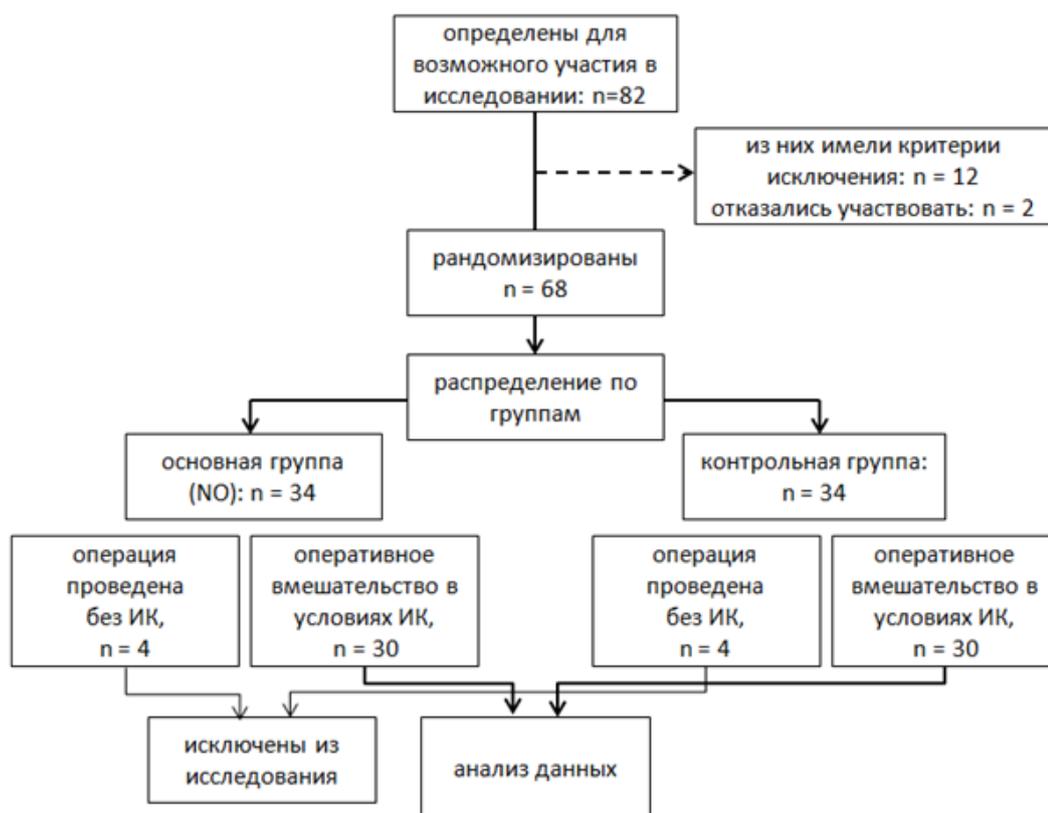


Рисунок 2 – Блок-схема процесса исследования

Подготовка пациентов к операции осуществлялась согласно принятым в клинике общим принципам предоперационной подготовки.

Методика проведения общей анестезии была унифицирована для пациентов обеих групп. Использовали стандартный мониторинг при проведении анестезии.

Для защиты миокарда применялось дробное введение кристаллоидной фармакохолодовой (хранящейся при температуре 4°C) кардиopleгии (Custodiol НТК-Bretschneider; Dr Franz Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Германия) через катетер, установленный в корне аорты. Охлажденный кардиopleгический раствор применялся в дозе 30 мл/кг, для адекватной консервации миокарда время экспозиции составляло 6 – 8 мин согласно рекомендациям производителя в инструкции по применению препарата. Кардиopleгическая защита миокарда дополнялась локальной гипотермией, для чего применяли ледяную крошку.

Для обеспечения доставки NO в исследуемой группе применялся модифицированный контур доставки газо-воздушной смеси аппарата ИК. Дозирование NO осуществляли с помощью анализатора PrinterNOX

(CareFusion, USA) до целевой концентрации 40 ppm. Уровень метгемоглобина в периферической крови контролировали методом отражающей фотометрии. Данный протокол подачи NO сохраняли на протяжении всего периода проведения ИК. У пациентов в контрольной группе использовалась стандартная методика проведения ИК, доставка оксида азота в контур ИК не проводилась.

Пациенты в двух группах были сопоставимы по демографическим показателям и исходной тяжести состояния. Предоперационные характеристики пациентов по группам представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Демографические и клинические характеристики пациентов по группам

Характеристики	НО-группа, n=30	Контрольная группа, n=30	p	
Возраст, лет, Me[25; 75]	61.5 [56.8; 65]	58 [55; 63]	0.061	
Мужчины, n (%)	25 (83.3 %)	21 (70%)	0.226	
ИМТ, kg/m ² , Me[25; 75]	27.7 [25.2; 32.2]	28.0 [24.4; 31.0]	0.848	
ФВ ЛЖ, %, Me[25; 75]	57.5 [50; 63.3]	57 [51.8; 62]	0.988	
Стенокардия, n (%):				
I	0	1 (3.3%)	0.174	
II	4 (13.3%)	8 (26.7%)		
III	26 (86.7 %)	21 (70%)		
ХСН NYHA I, n (%)				
	4 (13.3%)	2 (6.7%)	0.923	
ХСН NYHA II, n (%)				
	23 (76.7%)	25 (83.3%)		
ХСН NYHA III, n (%)				
	3 (10%)	3 (10%)		
ПИКС, n (%)	25 (83.3 %)	22 (72.3%)	0.347	
АГ, n (%)	11 (36.7%)	9 (30%)	0.329	
Курение, n (%)	13 (43.3%)	14 (46.7%)	0.795	
EuroSCORE, балл	4 [2; 4]	3 [2; 4]	0.347	

Примечание: Количественные признаки представлены в виде медианы [25; 75-й процентиль]. Качественные признаки представлены как число (%). ИМТ – индекс массы тела, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, АГ – артериальная гипертензия, ХСН – хронической сердечной недостаточности (функциональный класс по классификации New-York Heart Association), EuroSCORE: европейская система оценки риска неблагоприятного исхода при кардиохирургических вмешательствах.

Для демонстрации сопоставимости групп, оценки и стратификации степени хирургического риска, связанного с коронарным шунтированием, использовался калькулятор прогнозируемой частоты неблагоприятных клинических событий общества торакальных хирургов STS Score (The Society of Thoracic Surgeons). Данные представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Степень хирургического риска и прогнозируемая частота неблагоприятных клинических событий у пациентов по группам (STS Score)

Вероятность события	NO group, n=30	Control group, n=30	p
Летальный исход, %, M±SD	0.3±0.052	0.29±0.49	0.62
Осложнения и летальный исход, %, M±SD	5.1±0.14	5.3±0.15	0.58
Длительная госпитализация, %, M±SD	1.4±0.033	1.4±0.32	0.71
Короткий период госпитализации, %, M±SD	75.6±0.43	77±0.53	0.69
Персистирующий неврологический дефицит, %, M±SD	0.4±0.061	0.42±0.06	0.72
Продленная ИВЛ, %, M±SD	3.35±0.11	3.28±0.098	0.68
Инфекционные осложнения, %, M±SD	0.2±0.031	1.9±0.04	0.67
Острое почечное повреждение, %, M±SD	0.3±0.042	0.32±0.044	0.75
Реоперация, %, M±SD	2.6±0.038	2.5±0.036	0.68

Примечание: Качественные признаки представлены как число (%). ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Всем пациентам выполнялось шунтирование коронарных артерий в условиях ИК. Характеристики интраоперационного периода представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика интраоперационного периода

Характеристики	НО-группа n=30	Контрольная группа n=30	p
Длительность ИК, мин, Me [25; 75]	110 [85.8; 137]	116 [88.8;129.5]	0.717
Длительность окклюзии аорты, мин, Me [25; 75]	73.5 [56.3; 89]	80 [63.8; 96.5]	0.340
Количество шунтов , n (%)			
3	8 (26.7%)	6 (20%)	
4	15 (50%)	18 (60%)	0.728
5	7 (23.3%)	6 (20%)	

Для оценки степени интраоперационного повреждения миокарда в группах мы использовали периоперационную динамику плазменной концентрации тропонина I и активности МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ). Периоперационная динамика тропонина I в двух группах представлена на Рисунке 3.

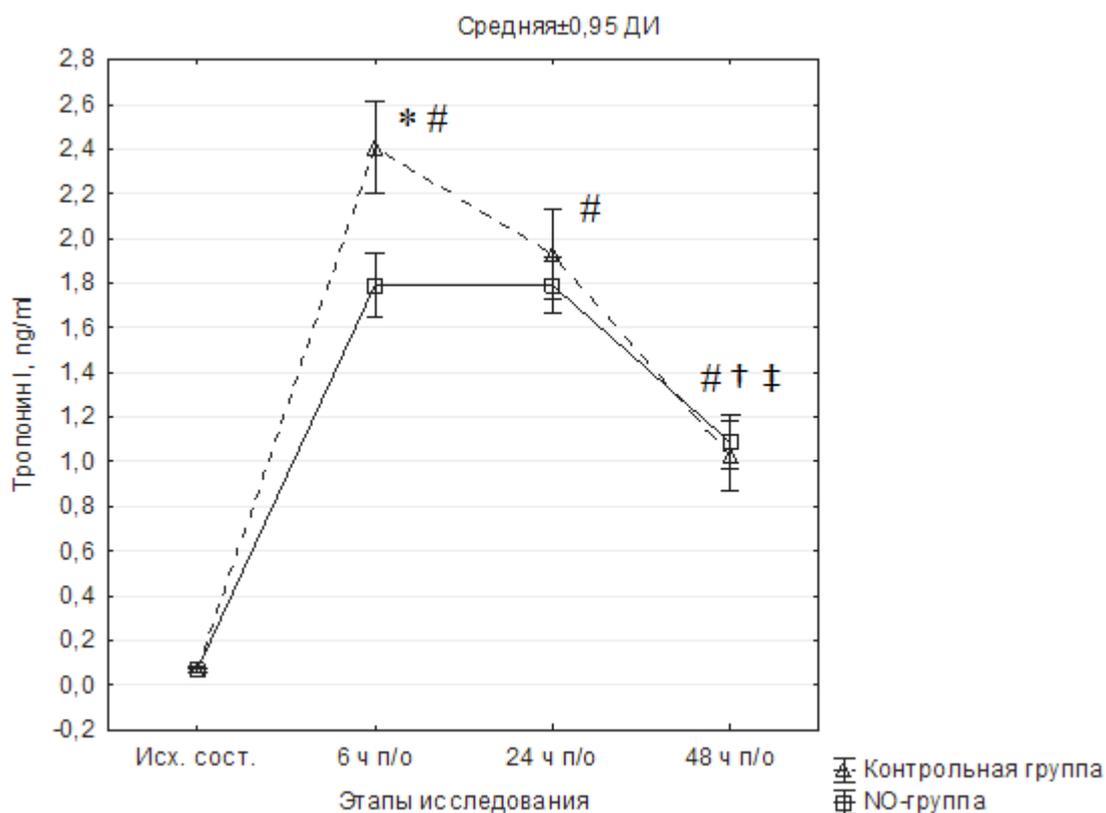


Рисунок 3 – Периоперационная динамика тропонина I в двух группах

*Примечание: Данные представлены как среднее \pm ДИ. * $p = 0,001$ при межгрупповом сравнении через 6 ч после вмешательства; # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; † $p < 0,05$ по сравнению со значениями 6 ч после вмешательства; ‡ $p < 0,05$ по сравнению со значениями в 1 сутки после вмешательства.*

Значения концентрации тропонина I исходно перед операцией были сопоставимы в обеих группах исследования и не превышали нормальных значений (0 – 0,1 нг/мл): NO-группа – $0,07 \pm 0,2$ нг/мл, контрольная группа – $0,07 \pm 0,2$ нг/мл ($p = 0,47$). Уровень фермента достигал максимальных значений через 6 ч после вмешательства в обеих группах. Отмечено статистически значимое межгрупповое отличие в концентрации тропонина I на этом этапе исследования, исследуемый параметр был статистически значимо ниже в NO-группе, составив $1,79 \pm 0,39$ нг/мл по сравнению с $2,41 \pm 0,55$ нг/мл в контрольной группе ($p = 0,001$; статистическая мощность $> 0,95$). Значения показателя остаются статистически значимо выше исходного уровня через 24 ч после вмешательства: в NO-группе уровень тропонина I составил $1,8 \pm 0,3$ нг/мл, в контрольной группе $1,9 \pm 0,5$ нг/мл ($p = 0,70$ при межгрупповом сравнении). Через 48 ч после операции отмечено статистически значимое снижение уровня тропонина I в обеих группах по

сравнению с показателями через 6 ч после ИК и через 24 ч после операции: в NO-группе $1,1 \pm 0,2$ нг/мл и группе контроля $1,06 \pm 0,35$ нг/мл ($p = 0,35$ при межгрупповом сравнении). Сниженные по сравнению с предыдущими значениями, уровни показателя через 48 ч оставались статистически значимо выше исходных значений в обеих группах.

Периоперационная динамика КФК-МВ в двух группах представлена на Рисунке 4.

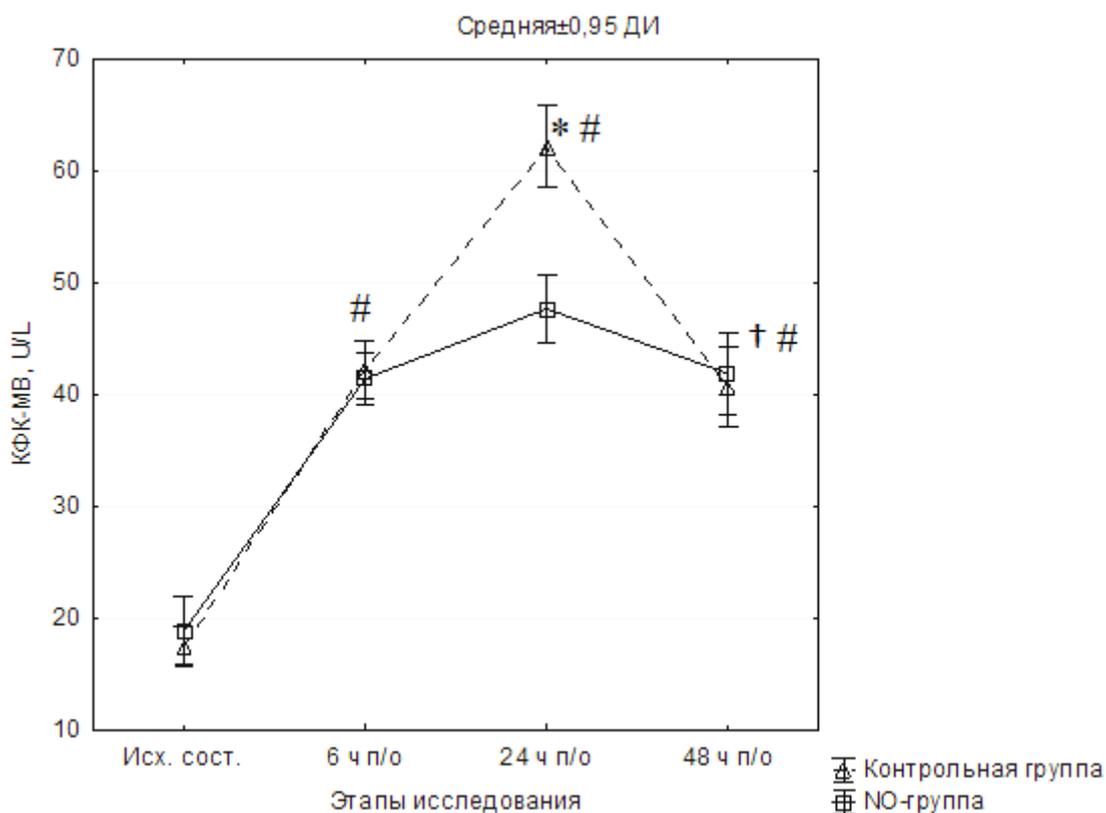


Рисунок 4 – Периоперационная динамика МВ-изоформы КФК в двух группах

*Примечание: Данные представлены как среднее ± ДИ. * $p = 0,001$ при межгрупповом сравнении через 24 ч после вмешательства; # $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; † $p < 0,05$ по сравнению со значениями в 1 сутки после вмешательства.*

Значения КФК-МВ исходно не превышали нормальные (< 25 Ед./л) и составили 17 ± 4 Ед./л и 16 ± 3 Ед./л в NO-группе и группе контроля соответственно ($p = 0,80$). Через 6 ч после прекращения ИК отмечался статистически значимый прирост концентрации КФК-МВ в обеих группах: $41 \pm 4,84$ Ед./л в исследуемой группе и $43 \pm 5,45$ Ед./л в группе контроля, статистически значимой разницы между группами выявлено не было ($p =$

0,93). Максимальные значения МВ-КФК зафиксированы в 1 сутки после операции в обеих группах. Через 24 ч после операции обнаружено статистически значимое снижение уровня КФК-МВ в NO-группе $47,69 \pm 8,08$ Ед./л по сравнению с $62,25 \pm 9,78$ Ед./л в контрольной ($p = 0,001$, статистическая мощность $> 0,9$). На вторые сутки после операции отмечается снижение КФК-МВ без статистически значимой разницы между группами, но с достоверным превышением исходных значений в обеих группах. Значения КФК-МВ составили $43 \pm 7,5$ Ед./л в NO группе и $42 \pm 4,85$ Ед./л в контрольной группе ($p = 0,46$).

С целью клинической оценки степени постишемической контрактильной дисфункции миокарда, определяли уровень инотропной и вазопрессорной поддержки, для чего подсчитывали вазоактивно-инотропный балл (vasoactive-inotropic score) – VIS: (добутамин $\mu\text{g/kg/min} \times 1 +$ допамин $\mu\text{g/kg/min} \times 1 +$ милринон $\times 10 \mu\text{g/kg/min}$) + $100 \times$ (адреналин $\mu\text{g/kg/min} +$ норадреналин $\mu\text{g/kg/min} +$ вазопрессин $\mu\text{g/kg/min}$). VIS подсчитывали сразу после отлучения от ИК, через 6 часов после прекращения ИК и через 24 часа после прекращения ИК.

Динамика зависимости пациентов от инотропной и вазопрессорной терапии и степени выраженности кардиотонической поддержки представлена на Рисунке 5.

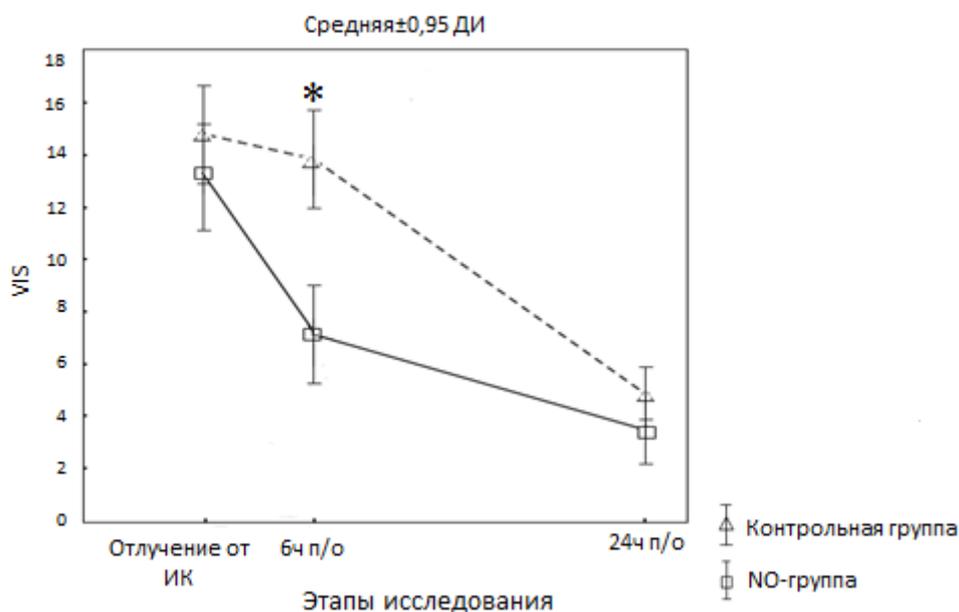


Рисунок 5 – Степень инотропной и вазопрессорной поддержки в послеоперационном периоде, * $p = 0,001$ при межгрупповом сравнении через 6 ч после прекращения ИК

Максимальные значения VIS регистрировались при отлучении пациентов от ИК и составили $13,2 \pm 5,08$ и $14,5 \pm 4,6$ в НО-группе и группе контроля соответственно ($p = 0,08$). Через 6 ч после прекращения ИК VIS в НО-группе составил $7,1 \pm 4,36$, что было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, где этот показатель составил $13,9 \pm 4,75$ ($p = 0,001$, статистическая мощность $> 0,77$). В первые сутки после операции VIS был также ниже в НО-группе и составил $3,8 \pm 2$ против $5,4 \pm 1,2$ в контрольной, однако статистически значимой разницы выявлено не было ($p = 0,095$).

С целью изучения влияния доставки оксида азота на показатели гемодинамики нами были изучены ЧСС, САД, ЦВД в периоперационном периоде (Таблица 5).

Таблица 5 – Периоперационные показатели гемодинамики

Показатель	НО- группа n=30	Контрольная группа n=30	p	
ЧСС(уд/мин), Me [25; 75]	Перед стернотомией	68 [64;73]	70 [65; 74]	0.90
	После стернотомии	82 [78;86]	80 [76; 84]	0.82
	Перед наложением зажима на аорту	70 [66;74]	72 [64; 73]	0.75
	После отлучения от ИК	80 [76;83]	78 [74; 80]	0.83
	При поступлении в ОАР	78 [75;82]	76 [74; 80]	0.61
САД(mmHg), Me [25; 75]	Перед стернотомией	66 [64;69]	64 [60; 65]	0.96
	После стернотомии	76 [70;80]	78 [72; 82]	0.88
	Перед наложением зажима на аорту	64 [60;70]	65 [62; 72]	0.74
	После отлучения от ИК	72 [68;76]	70 [66; 74]	0.79
	При поступлении в ОАР	67 [63;74]	68 [64; 73]	0.92
ЦВД(mmHg), Me [25; 75]	Перед стернотомией	6 [4; 7]	6 [3; 7]	0.58
	После стернотомии	4 [3; 5]	5[4; 6]	0.65
	Перед наложением зажима на аорту	3 [2; 5]	2 [2; 4]	0.89
	После отлучения от ИК	8 [6; 9]	7 [5; 9]	0.71
	При поступлении в ОАР	4 [3; 7]	5[4; 8]	0.64

Примечание: Данные представлены как медиана (25; 75 процентиль). ИК – искусственное кровообращение; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – среднее артериальное давление; ЦВД – центральное венозное давление.

В работе представлены данные пациентов группы доставки оксида азота и группы контроля по 30 пациентов в каждой группе. Все включенные и проанализированные в исследовании пациенты были выписаны из клинических отделений Института в удовлетворительном состоянии с клиническим улучшением по основной патологии. Характеристики послеоперационного периода представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Клинические характеристики пациентов

Характеристики	НО-группа n=30	Контрольная группа n=30	p
Продолжительность ИВЛ, ч, Me [25; 75]	8 [7; 20]	13 [7; 18,3]	0.297
Композитная конечная точка, n%	3 (10)	7 (23)	0.09
Периоперационный ИМ	-	-	-
ОНМК	-	-	-
Реторакотомия, n%	2(6.66)	1(3.33)	0.315
Фибрилляция предсердий, n%	3 (10)	7 (23)	0.09
ДН, реинтубация, n%	1 (3.33)	0	0.321
ДН, НИВ, пневмония, n%	0	1 (3.33)	0.321
ОПП, n%	1(3.33)	3 (3.33)	0.309
Пневмоторакс, n%	1 (3.33)	0	0.321
Продолжительность пребывания в реанимации, ч, Me [25; 75]	44 [42; 48]	46 [42; 51]	0.063
Смертность, n (%)	-	-	-
Длительность пребывания в стационаре, дней, Me [25; 75]	8 [5; 11]	9 [6; 12]	0.071

Примечание: Количественные признаки представлены как медиана (25; 75 процентиль). Качественные признаки представлены как число (%). ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ДН – дыхательная недостаточность, ОПП – острое почечное повреждение, ОАР – отделение анестезиологии и реанимации, НИВ – неинвазивная вентиляция легких, НО-группа – группа доставки оксида азота.

Длительность ИВЛ у пациентов, которым выполнялась доставка оксида азота, составила 8 ч, что было меньше продолжительности ИВЛ у пациентов

контрольной группы, однако без значимой статистической разницы. Также у пациентов NO-группы отмечена тенденция к снижению частоты пароксизмов фибрилляции предсердий, без статистически значимой разницы между группами. В исследуемых группах не было зарегистрировано крупных сосудистых катастроф, таких, как инфаркт миокарда или ОНМК. Также ни в одном случае на протяжении исследования не потребовалось проведения механической циркуляторной поддержки. Частота развития комбинированной конечной точки не различалась между группами. Послеоперационный период осложнился дыхательной недостаточностью, потребовавшей интубации, в 1 случае в NO-группе. В 1 случае в контрольной группе в послеоперационном периоде потребовалось проведение неинвазивной вентиляции легких по поводу пневмонии.

ВЫВОДЫ

1. Доставка оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции является безопасной и обладает инфарктлимитирующим и антиаритмическим эффектами при моделировании ишемически-реперфузионного повреждения миокарда в эксперименте. В группе доставки NO отмечалось уменьшение отношения зоны инфаркта к области риска на 15% по сравнению с контрольной группой. Выявлено снижение частоты возникновения аритмий на этапах ишемии и реперфузии: зарегистрировано статистически значимое снижение частоты нарушений ритма сердца на этапах 10 мин ишемии, 35 мин ишемии и 45 мин реперфузии в группе доставки оксида азота

2. Доставка оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при операциях коронарного шунтирования нивелирует ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, что проявляется в снижении маркеров повреждения миокарда в послеоперационном периоде. Концентрация тропонина I через 6 ч после операции была статистически значимо ниже в NO-группе, составив $1,79 \pm 0,39$ нг/мл по сравнению с $2,41 \pm 0,55$ нг/мл в контрольной группе; $p = 0,001$, статистическая мощность $> 0,95$. В 1 сутки после операции обнаружено статистически значимое снижение

уровня КФК-МВ в NO-группе $47,69 \pm 8,08$ Ед./л по сравнению с $62,25 \pm 9,78$ Ед./л в контрольной; $p = 0,001$, статистическая мощность $> 0,9$.

3. Доставка оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при операциях коронарного шунтирования способствует снижению тяжести контрактальной дисфункции левого желудочка, что проявляется меньшей потребностью в инотропной и вазопрессорной поддержке (оцениваемой в баллах VIS) в послеоперационном периоде. Через 6 ч после прекращения ИК VIS в NO-группе составил $7,1 \pm 4,36$, что было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, где этот показатель составил $13,9 \pm 4,75$; $p = 0,001$, статистическая мощность $> 0,77$.

4. Доставка оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции у больных ишемической болезнью сердца является безопасной методикой и не сопровождается значимым повышением NO_2 в газо-воздушной смеси, уровня метгемоглобина периферической крови или расстройствами гемодинамики, а также другими клинически значимыми побочными эффектами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется доставка NO в контур экстракорпоральной циркуляции у больных ИБС при операциях аортокоронарного шунтирования для защиты миокарда и снижения тяжести контрактальной дисфункции сердца.

2. Рекомендуется мониторинг NO_2 и метгемоглобина во время доставки оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при операциях аортокоронарного шунтирования.

**ПУБЛИКАЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ
РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ**

**Публикации в ведущих рецензируемых изданиях,
рекомендованных в действующем перечне ВАК**

1. Защита миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения посредством подачи оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при проведении искусственного кровообращения / Каменщиков Н.О., Мандель И.А., Подоксенов Ю.К., Михеев С.Л., Семенцов А.С., Маслов Л.Н., Козлов Б.Н., Шипулин В.М. // **Патология кровообращения и кардиохирургия**. Новосибирск, 2017. №4. С.79-86.

2. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: Randomized trial / Kamenshchikov N.O., Mandel I.A., Podoksenov Y.K., Svirko Y.S., Lomivorotov V.V., Mikheev S.L., Kozlov B.N., Shipulin V.M., Nenakhova A.A., Anfinogenova Y. J. // **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**. 2019. №6. P.2328 – 2336.e1.

3. Применение оксида азота для защиты миокарда при ишемической болезни сердца / Подоксенов Ю.К., Каменщиков Н.О., Мандель И.А. // **Анестезиология и реаниматология**. Москва, 2019. № 2. С.34 – 47.

Прочие публикации

1. A rational anaesthesia care program for endovascular renal denervation / Pekarskiy S., Kamenshchikov N., Baev A. //Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2016. – Т. 30. – С. S2-S3.

2. Hypoxic and hyperoxic preconditioning in myocardial protection against ischemia-reperfusion injury: experimental study / Mandel I., Podoxenov Y., Suhodolo I., Podoxenov A., Svirko Y., Kamenshchikov N., Maslov L. //Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2016. – Т. 30. – С. S6-S7.

3. Защита миокарда от ишемических и реперфузионных повреждений (экспериментальное исследование) / Мандель И.А., Подоксенов А.Ю., Суходоло И.В., Подоксенов Ю.К., Свирко Ю.С., Каменщиков Н.О., Шипулин В.М. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Москва, 2017. №7. С.29 – 33.

4. Синдром внутрибрюшной гипертензии у кардиохирургических больных / Канева У., Подоксенов Ю., Каменщиков Н., Дьякова М., Свирко Ю., Шипулин В., Трубачева О. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. Москва, 2018. №5. С.69-75.