

На правах рукописи

Кравченко Игорь Валерьевич

ПУЛЬМОНОПРОТЕКЦИЯ ПУТЕМ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ДОНАЦИИ
ОКСИДА АЗОТА ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ В
УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2025

Работа выполнена в лаборатории медицины критических состояний
научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального
государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научный руководитель канд. мед.наук Каменчиков Николай Олегович

Научный руководитель д-р мед.наук Козлов Борис Николаевич

Официальные оппоненты:

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед.наук, профессор (Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово), заместитель директора по научной и лечебной работе.

Сирота Дмитрий Андреевич, д-р мед.наук (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск) заведующий научно-исследовательским отделом хирургии аорты, коронарных и периферических артерий института патологии кровообращения.

Ведущая организация:

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

Защита состоится **09.07.2025** года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.027.01 (Д 208.063.01) при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

e-mail: dissovet@meshalkin.ru

http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке

ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

и на сайте http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года

Ученый секретарь совета
21.1.027.01 (Д 208.063.01)

д-р мед.наук



Афанасьев Александр Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Острая дыхательная недостаточность (ОДН) после кардиохирургических операций является одним из серьезных осложнений, которое ассоциировано с увеличением стоимости медицинского обслуживания, продолжительности госпитализации и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), заболеваемости и смертности (Badenes R., et al., 2015). Частота возникновения ОДН после кардиохирургических вмешательств варьирует от 3,5 до 69% в зависимости от наличия факторов риска, типа кардиохирургического вмешательства и используемых для нее определений (Zainab A. et al., 2022; Mohamed M.A. et al, 2021).

К настоящему моменту накоплен большой опыт применения оксида азота (NO) для терапии легочной гипертензии у кардиохирургических пациентов (Matsugi E. et al., 2024; Muenster S. et al., 2024), кроме того, многократно продемонстрировано его органопротективное действие в отношении почек и сердца у данной группы больных (Yan Y. et al., 2024). При этом, несмотря на патогенетическую обоснованность, знания о его способности профилактировать респираторные осложнения крайне ограничены. NO может влиять на субстрат периоперационного легочного повреждения за счет своего вазодилатирующего эффекта в отношении легочных капилляров, способности ингибировать активацию, агрегацию и адгезию тромбоцитов и лейкоцитов на сосудистой стенке, снижать секвестрацию нейтрофилов, синтез провоспалительных цитокинов и моноцитарных хемотаксических факторов (Chello M. et al., 1998; Andrabi S.M. et al., 2023). Также NO сам является эндогенной противовоспалительной молекулой (Hataishi R. et al., 2006). Было показано, что доставка NO в периоперационном периоде кардиохирургических вмешательств приводит к уменьшению продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (Yan Y. et al., 2024). Представленные данные указывают на высокий

потенциал NO в защите легких в период кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения (ИК).

На данный момент опубликованы единичные результаты клинических исследований, рассматривающих NO в качестве средства пульмонопротекции при кардиохирургических вмешательствах (Пичугин В.В. и др., 2017; Azem K. et al., 2024), что послужило причиной проведения данного исследования.

Цель исследования

Изучить влияние периоперационной доставки оксида азота на частоту послеоперационных легочных осложнений и результаты кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

Задачи исследования

1. На практике одного кардиохирургического центра изучить частоту и выявить факторы риска острой дыхательной недостаточности через 24 ч после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

2. Изучить влияние доставки оксида азота в концентрации 80 ppm на морфофункциональное состояние легочной ткани и показатели ее энергообеспечения при экспериментальном моделировании кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения.

3. Оценить влияние доставки оксида азота в концентрации 80 ppm на функциональное состояние легких и частоту послеоперационных легочных осложнений при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

4. Оценить периоперационный профиль безопасности периоперационной доставки оксида азота в концентрации 80 ppm у пациентов с

повышенным риском неблагоприятных респираторных событий при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения.

Научная новизна исследования

Впервые:

- 1) выявлены факторы риска легочных осложнений при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий;
- 2) выполнена оценка влияния доставки оксида азота в концентрации 80 ppm на морфофункциональное состояние легких и показатели ее энергообеспечения при экспериментальном моделировании кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения;
- 3) оценено влияние периоперационной доставки оксида азота в концентрации 80 ppm на дыхательную функцию легких и частоту послеоперационных легочных осложнений при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий;
- 4) оценен периоперационный профиль безопасности периоперационной доставки оксида азота в концентрации 80 ppm у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения.

Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами

К настоящему времени опубликованы результаты 2 клинических исследований, изучавших применение NO для защиты легких при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК.

Пичугин В.В. и др., 2017 продемонстрировали благоприятное влияние NO на легкие, которое проявлялось улучшением оксигенации, снижением фракции легочного шунта (Q_s/Q_t) и частоты послеоперационной ОДН. Однако в ходе этого

исследования NO доставлялся только в интраоперационном периоде, через контур аппарата ИК доставка не производилась, целевая концентрация NO составляла 20 ppm, методика была дополнена проведением перфузии легочной артерии. Azem K. et al., 2024 также продемонстрировали способность NO улучшать оксигенацию и снижать частоту послеоперационной ОДН, однако данная группа исследователей осуществляла доставку исследуемого газа только в контур аппарата ИК и в концентрации 40 ppm.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе работы было обосновано периоперационное применение оксида в качестве пульмоноротектора при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

Были изучены частота послеоперационных легочных осложнений, выявлены факторы риска острой дыхательной недостаточности через 24 ч после операции при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий в практике одного центра.

Оптимизированы результаты лечения кардиохирургических пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий за счет улучшения оксигенирующей функции легких и снижения частоты послеоперационных легочных осложнений.

Продемонстрировано, что доставка оксида азота в концентрации 80 ppm в контур аппарата искусственной вентиляции легких и в контур экстракорпоральной циркуляции во время кардиохирургических операций является безопасной методикой у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

Разработана и внедрена в клиническую практику пульмонопротективная технология периоперационной доставки оксида азота при кардиохирургических

операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

Методология и методы исследования

На основе анализа результатов отечественных и зарубежных исследований, актуальной нормативно-правовой базы сформулированы цели и задачи диссертационного исследования. В ходе исследования была проведена оценка широкого спектра клинических, лабораторных и инструментальных показателей.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.27 (разработчик - IBM Corporation).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка или критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), или медиан (Me) и нижнего и верхнего квартилей [25; 75]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных использовали t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался относительный риск (OR). С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитывались границы 95% доверительного интервала (ДИ). При сравнении связанных выборок использовался парный t-критерий Стьюдента или W-критерий Уилкоксона. С

целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод — расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Расчет размера выборки был выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics v.27 (разработчик - IBM Corporation) на основании данных, полученных в проведенном ранее пилотном исследовании.

Положения, выносимые на защиту

1. Практика одного центра показала, что острая дыхательная недостаточность через 24 ч после кардиохирургических операций является частым осложнением у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий. Периоперационное проведение гемотрансфузий, увеличение продолжительности искусственного кровообращения и искусственной вентиляции легких приводят к повышению риска острой дыхательной недостаточности через 24 ч после операции у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

2. Доставка оксида азота в концентрации 80 ppm при экспериментальном моделировании кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения ассоциирована с улучшением морфофункционального состояния легких и показателей их энергообеспечения.

3. Периоперационная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm улучшает функциональное состояние легких, ассоциирована со снижением частоты послеоперационных легочных осложнений и улучшением результатов лечения кардиохирургических пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

4. Доставка оксида азота в концентрации 80 ppm при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения безопасна у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

Достоверность выводов и рекомендаций

Результаты исследования, проведённого в рамках диссертационной работы, обладают высоким уровнем достоверности, что подтверждается их соответствием строгим стандартам доказательной медицины. В ходе исследования был проведён всесторонний анализ данных, полученных от пациентов, а также осуществлено достаточное количество наблюдений с применением современных методов исследования. Статистические методы, использованные в исследовании, полностью соответствуют поставленным задачам. Положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, основаны на глубоком анализе полученных данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки) в соответствии с наличием в паспорте специальности требований о исследовании: анестезиологического обеспечения и периоперационного ведения пациентов в специализированных разделах медицины (пункт 2); разработке и совершенствовании шкал, алгоритмов и программ для прогнозирования течения и исходов критических состояний (пункт 5); методов и средств мониторинга, поддержания и протезирования жизнеобеспечивающих функций организма (пункт 13).

Диссертация соответствует специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки) в соответствии с наличием в паспорте специальности требований о исследовании методов профилактики, диагностики и лечения осложнений хирургических методов лечения заболеваний сердца, артериальной, венозной и лимфатической систем (пункт 8).

Апробация результатов работы

Основные положения диссертации были представлены на следующих российских конференциях:

1. Четвертый Всероссийский научно-образовательный Форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск – 2023).
2. XXI съезд федерации анестезиологов и реаниматологов. Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР – 2023).
3. Пятый Всероссийский научно-образовательный Форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск – 2024).
4. Межрегиональная конференция «Полиорганная недостаточность: теория и практика» (Кемерово – 2024).
5. Прогнозирование и профилактика осложнений в кардиохирургии (Нижний Новгород – 2024).

Личный вклад автора в выполнение исследования

На всех стадиях проекта, от изучения литературы до включения пациентов, автор принимал непосредственное участие (проведение эксперимента на лабораторных животных, отбор субъектов исследования, рандомизация, анестезиологическое пособие, обеспечение доставки оксида азота). Он самостоятельно осуществил сбор и анализ данных из медицинской документации, после чего провёл статистическую обработку и анализ полученных результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, в которых представлены обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования и

обсуждение результатов исследования, а также выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Диссертация написана на русском языке в объеме 130 страниц, включает 12 таблиц и 17 рисунков. Список литературы содержит 242 источника (23 отечественных и 219 зарубежных).

Реализация и внедрение результатов исследований

Методика периоперационной пульмонопротекции оксидом азота при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий внедрена в практику работы отделения анестезиологии-реанимации научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Работа выполнена на базе лаборатории медицины критических состояний научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ) и состоит из 2 частей: экспериментальной и клинической.

Экспериментальная часть исследования

Экспериментальная часть исследования выполнена на баранах алтайской породы, которым моделировалась кардиохирургическая операция в условиях ИК. Животные были разделены на 2 равные группы: группа NO и контрольная группа (n=6 в каждой группе). При эксперименте животным проводилась общая анестезия в условиях ИВЛ, торакотомия, канюляция магистральных сосудов,

после чего инициировалось параллельное ИК и продолжалось в течение 60 мин, после этого бараны отлучались от ИК и через 60 мин выводились из эксперимента. Баранам группы NO производилась доставка NO 80 ppm (через аппараты ИВЛ и ИК) в ходе всего эксперимента.

Конечными точками экспериментальной части исследования являлись: отношение парциального давления кислорода в артериальной крови к вдыхаемой фракции кислорода (p_aO_2/FiO_2) перед окончанием эксперимента и его динамика, легочный комплаенс (Cst) перед окончанием эксперимента и его динамика, показатели энергетического обмена легочной ткани (уровень тканевого аденозинтрифосфата (АТФ) и лактата), морфологические признаки острого легочного повреждения: плотность инфильтрата в паренхиме легких, диаметр сосудов микроциркуляторного русла легких, диаметр мелких бронхов, терминальных и респираторных бронхиол, площадь альвеол.

Клиническая часть исследования

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

Критериями включения являлись возраст более 18 лет, подписанное информированное согласие, повышенный риск неблагоприятных респираторных событий по предоперационным данным. Риск неблагоприятных респираторных событий оценивали на основании прогностической шкалы риска ДН после кардиохирургических операций (Zainab A. et al, 2022).

Критериями невключения больных в исследование являлись: острая легочная патология, экстренная операция, критический дооперационный статус (дооперационная потребность в ИВЛ, введении симпатомиметиков, вспомогательном кровообращении), беременность, текущая регистрация в другом исследовании, антибактериальная терапия за 14 дней до оперативного вмешательства, активная фаза эндокардита и/или сепсис, легочная гипертензия более II ст. (систолическое давление в легочной артерии более 65 мм рт. ст. по

данным предоперационной трансторакальной эхокардиографии), острый коронарный синдром, фракция выброса левого желудочка <30%.

Больные случайным образом были разделены на 2 равные группы (n=66 в каждой группе). Пациентам группы NO проводилась доставка NO в концентрации 80 ppm (через аппарат ИВЛ и аппарат ИК) в течение всего интраоперационного периода и 6 ч послеоперационного периода (или до экстубации трахеи, если она происходила раньше). Пациентам контрольной группы проводилось стандартное периоперационное обеспечение.

Первичной конечной точкой являлось p_aO_2/FiO_2 через 24 ч после оперативного вмешательства. Вторичными конечными точками были частота ОДН через 24 ч после оперативного вмешательства, Q_s/Q_t через 24 ч после оперативного вмешательства, Cst после интубации трахеи и после окончания оперативного вмешательства, сывороточный уровень сурфактантного белка D (SP-D) после интубации трахеи и после окончания операции, частота послеоперационных легочных осложнений (пневмония, острый респираторный дистресс синдром, ателектаз, ИВЛ более 48 ч, реинтубация трахеи), продолжительность ИВЛ, потребность в проведении торакоцентеза по поводу гидроторакса во время госпитализации, продолжительность пребывания в ОРИТ, частота повторной госпитализации в ОРИТ, продолжительность госпитализации, частота достижения концентрации метгемоглобина (MetHb) $\geq 5\%$ от общего гемоглобина крови, частота превышения концентрации диоксида азота (NO_2) >3 ppm в доставляемой газовой смеси, факторы риска ОДН через 24 ч после операции. Также регистрировали особенности течения послеоперационного периода и послеоперационные осложнения.

Периоперационное обеспечение было унифицировано для пациентов обеих исследуемых групп, ИВЛ проводилась в соответствии с актуальными протективными концепциями, проводились все необходимые профилактические мероприятия для предупреждения респираторных осложнений.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по клинико-демографическим показателям, исходной тяжести состояния, дооперационной медикаментозной

терапии в стационаре, характеристикам интраоперационного периода и риску неблагоприятных респираторных событий.

Результаты

Частота и факторы риска острой дыхательной недостаточности через 24 ч поле операции

Частота ОДН через 24 ч после операции была подсчитана при анализе раннего послеоперационного периода пациентов контрольной группы и составила 31,8%.

Были выявлены факторы риска ОДН через 24 ч после операции.

Проведение периоперационных гемотрансфузий оказалось фактором риска ОДН через 24 ч после операции, они проводились 18 (56,3%) пациентам с ОДН через 24 ч после операции против 35 (35%) пациентов без нее ($p=0,033$; ОШ = 2,39, 95% ДИ: 1,06–5,37).

При оценке зависимости вероятности ОДН через 24 ч после операции от продолжительности ИК и продолжительности ИВЛ были получены следующие ROC-кривые (рисунок 1).

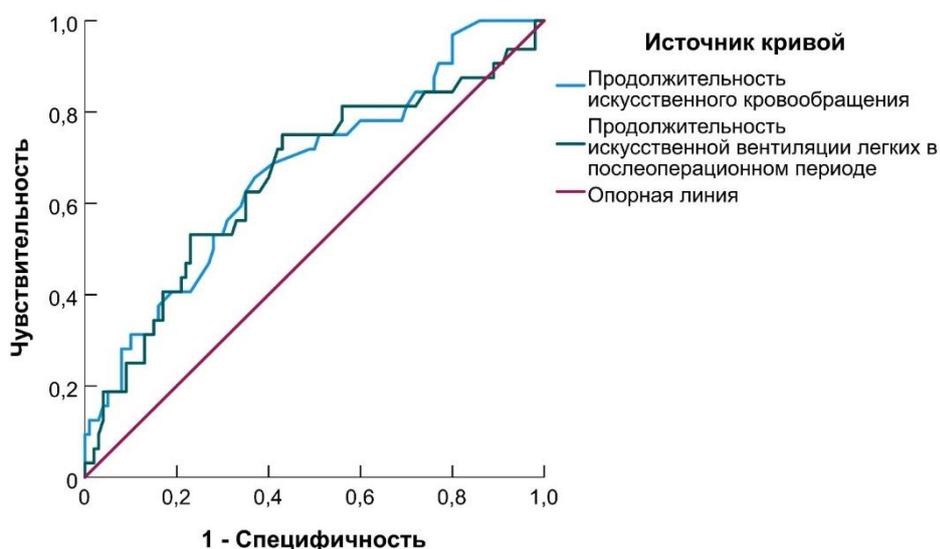


Рисунок 1 – ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития острой дыхательной недостаточности через 24 ч после операции от продолжительности искусственного кровообращения и продолжительности искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде

Полученные ROC-кривые характеризовались значениями AUC, равными $0,669 \pm 0,055$ (95% ДИ: 0,561–0,777) и $0,654 \pm 0,059$ (95% ДИ: 0,539–0,77) для продолжительности ИК и продолжительности ИВЛ соответственно. Модели были статистически значимы ($p=0,004$ и $p=0,009$ для продолжительности ИК и продолжительности ИВЛ соответственно).

Продолжительность ИК в точке cut-off составила 97 мин: при продолжительности ИК 97 мин и более отмечался высокий риск развития ОДН через 24 ч после операции. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении продолжительности ИК составляла 65,6% и 63%, соответственно.

Продолжительность ИВЛ в точке cut-off составила 628 мин: при продолжительности ИВЛ 628 мин и более отмечался высокий риск развития ОДН через 24 ч после операции. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении продолжительности ИК составляла 62,5% и 65%, соответственно.

Полученные результаты согласуются с работой J. Thanavaro et al. (2022), где была продемонстрирована связь интраоперационного проведения гемотрансфузий с ОДН после кардиохирургических вмешательств. Факт применения ИК также является общепризнанным фактором риска развития ОДН (Zainab A. et al., 2022). ИВЛ обладает значительным количеством неблагоприятных эффектов, оказываемых на дыхательную систему, которые реализуются через волюмотравму, баротравму, ателектотравму, биотравму и атрофию диафрагмы. При этом, с одной стороны, продолжительная ИВЛ может быть причиной повреждения легких, клинически реализующегося в виде ОДН, с другой стороны, повреждение легких может обуславливать увеличение продолжительности ИВЛ.

Экспериментальное исследование

Эксперимент показал, что доставка NO положительно влияет на морфофункциональное состояние легочной ткани.

Доставка NO была связана с лучшей оксигенирующей функцией легких к окончанию эксперимента. Перед окончанием эксперимента величина p_aO_2/FiO_2 была статистически значимо выше в группе NO (331 [316; 340]) в сравнении с контрольной группой (302 [294; 318], $p=0,041$, рисунок 2).

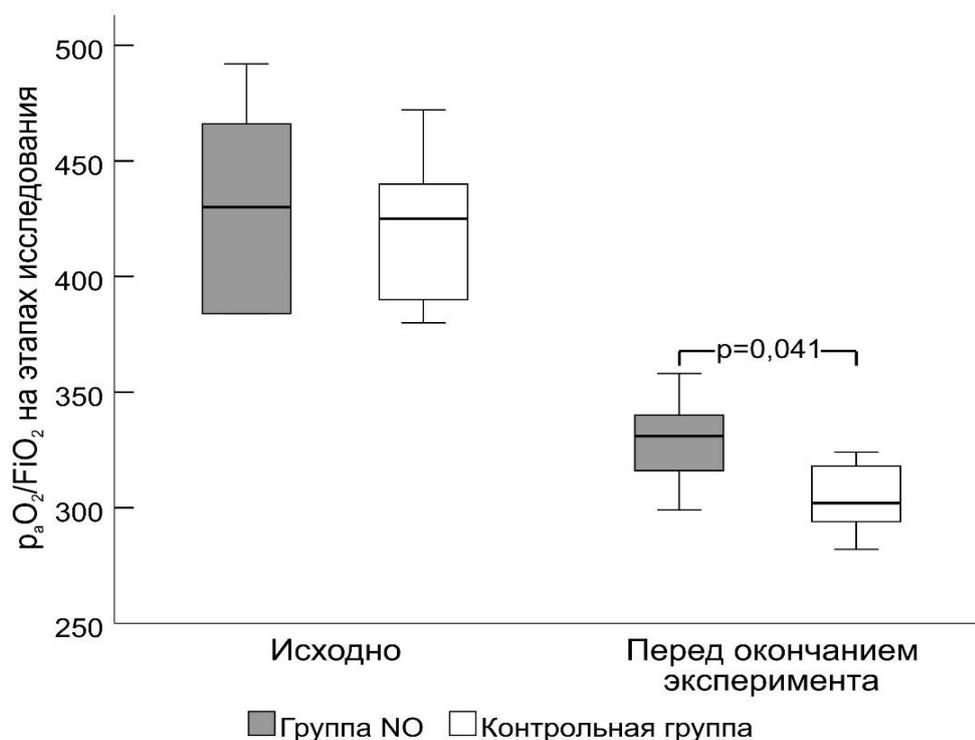


Рисунок 2 – p_aO_2/FiO_2 на этапах исследования (данные представлены в виде медиан, 25 и 75 квартилей)

Описательная часть морфологического исследования гистологического материала легких экспериментальных животных продемонстрировала способность NO предотвращать развитие патоморфологических изменений в легочной ткани (отек и инфильтрация стенки воздухоносных путей, изменение диаметра мелких бронхов, нарушение целостности эпителия и гиперсекреция бокаловидных экзокриноцитов), что было подтверждено морфометрическим исследованием микропрепаратов: плотность инфильтрата в препаратах легких экспериментальных животных группы NO была статистически значимо ниже (2,5 [2; 3,51] кл/мм²), чем у животных контрольной группы (3,23 [2,54; 4,38] кл/мм², $p=0,006$, рисунок 3); площадь альвеол в препаратах легких экспериментальных животных группы NO

была статистически значимо выше (67,7 [55,4; 73,3] %), чем у животных контрольной группы (51,4 [34,1; 64] %, $p < 0,001$, рисунок 4).

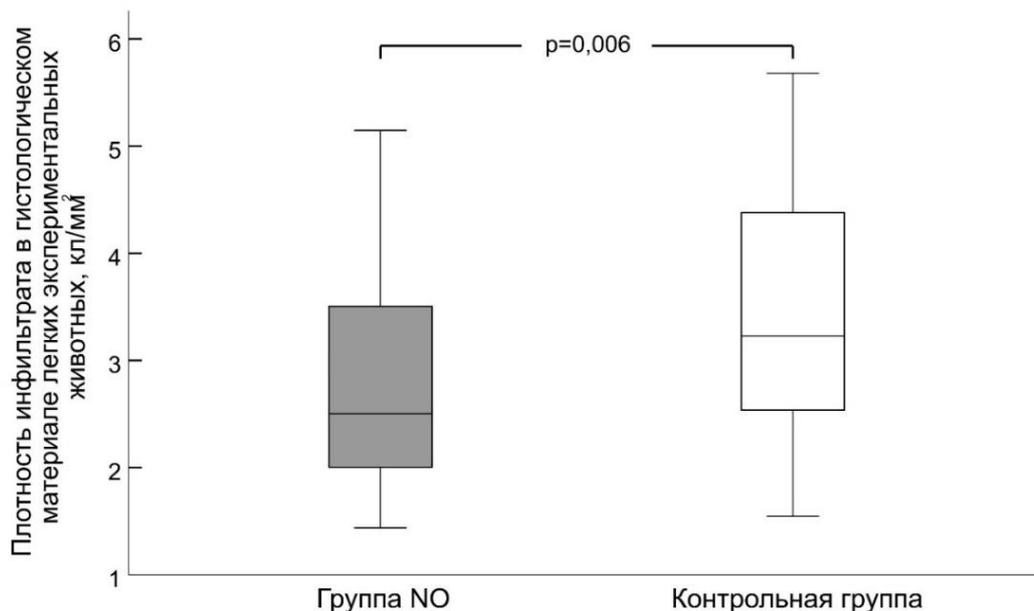


Рисунок 3 – Плотность клеточного инфильтрата в гистологическом материале легких экспериментальных животных (данные представлены в виде медиан, 25 и 75 квартилей)

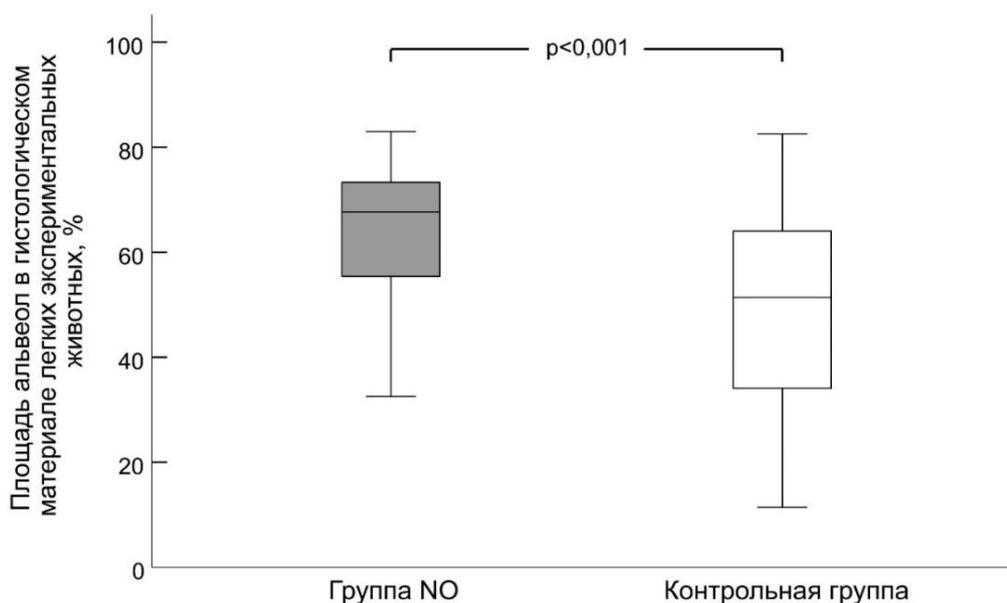


Рисунок 4 – Площадь альвеол в гистологическом материале легких экспериментальных животных (данные представлены в виде медиан, 25 и 75 квартилей)

Кроме того, концентрация АТФ в гистологическом материале легких животных группы NO была статистически значимо выше, чем в материале животных контрольной группы ($5,4 \pm 0,52$ нМоль/г против $3,7 \pm 0,73$ нМоль/г в группе NO и контрольной группе, соответственно, $p=0,001$, рисунок 5).

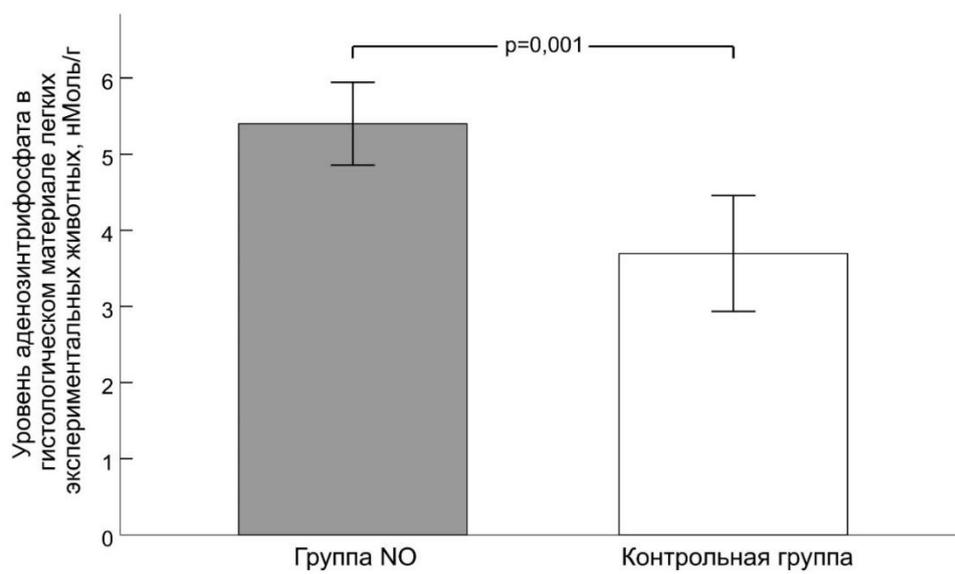


Рисунок 5 – Уровень аденозинтрифосфата в гистологическом материале легких экспериментальных животных (данные представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений)

Различия в уровне тканевого лактата были близки к статистически значимым ($11,6 \pm 2,1$ мМоль/г против $13,9 \pm 1,63$ мМоль/г в группе NO и контрольной группе, соответственно, $p=0,06$, рисунок 6).

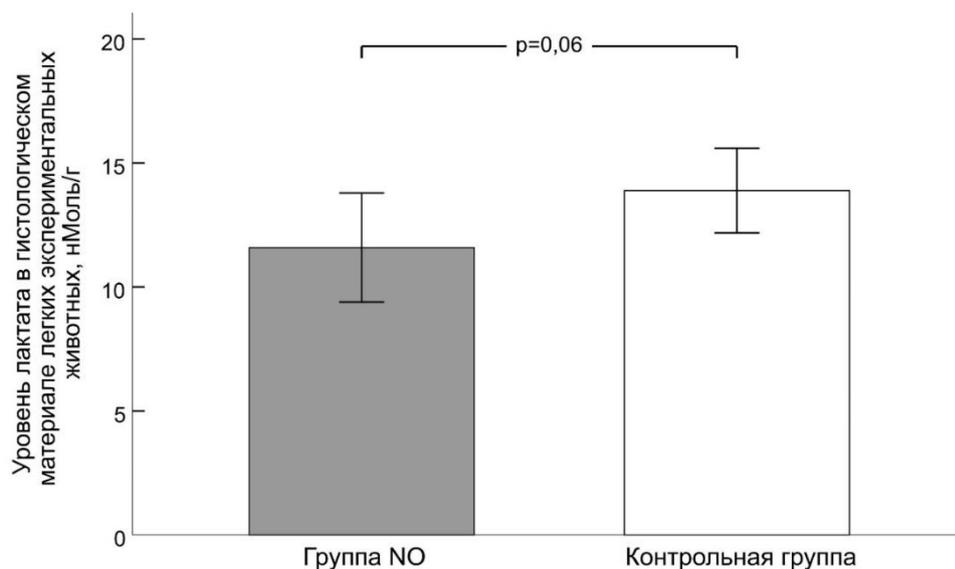


Рисунок 6 – Уровень лактата в гистологическом материале легких экспериментальных животных (данные представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений)

Таким образом, доставка NO ограничила повреждающее действие ИК, что подтверждается лучшим морфофункциональным состоянием легких и показателями энергетического обмена легких баранов группы NO в сравнении с баранами контрольной группы. Органопротективный эффект был реализован на всех уровнях: воздухоносные пути, респираторный отдел легких, интерстиций, сосуды микроциркуляторного русла.

Результаты морфометрии гистологического материала легких экспериментальных животных показали, что доставка NO значительно снижала инфильтрацию паренхимы легких клетками крови. Воздухоносные пути экспериментальных животных контрольной группы были изменены в большей степени, что выражалось в инфильтрации и отеке их стенки, изменении диаметра мелких бронхов, нарушении целостности эпителия и гиперсекреции бокаловидных экзокриноцитов. Данные морфологические изменения клинически могут проявляться повышением сопротивления дыхательных путей. При морфометрическом исследовании была обнаружена тенденция к увеличению диаметра мелких бронхов баранов группы NO, что подтверждается

данными литературы, свидетельствующими о бронходилатирующем эффекте NO.

Легочная вазодилатация — самое известное и наиболее изученное свойство NO, однако морфометрическое исследование легких не продемонстрировало значимых различий в величине диаметра микрососудов легких. Вазодилатирующий эффект NO в первую очередь связан с его влиянием на тонус артериол. В данном исследовании анализировался суммарный диаметр всех сосудов микроциркуляторного русла, но не было получено значимых различий в величине данного показателя.

Были получены важные знания о влиянии NO на показатели энергетического обмена ткани легких. Более высокий уровень АТФ и более низкий уровень лактата в гистологическом материале баранов группы NO могут говорить об NO-опосредованной оптимизации доставки кислорода к клеткам легочной ткани, ограничении ишемически-реперфузионного повреждения и окислительного стресса. Результатом этого является продемонстрированное улучшение морфологического состояния ткани органа.

NO применяется для синдромальной терапии критической гипоксемии при различных заболеваниях легких, поэтому межгрупповые различия в уровне p_aO_2/FiO_2 перед окончанием эксперимента весьма закономерны, так как забор проб артериальной крови выполнялся на фоне продолжающейся ингаляции NO.

У каждого из животных обеих исследуемых групп отмечалось ухудшение Cst в ходе эксперимента. В исследовании не было выявлено значимой разницы в величине данного показателя перед окончанием эксперимента, вероятно, в связи с малым размером выборки, в контрольной группе он снизился на 12,1 % против снижения на 7,4 % в группе NO. Значимость различий в величине Cst стала более выраженной к концу эксперимента, что подтверждается полученными данными о благоприятном влиянии NO на факторы, от которых он зависит, а именно: поверхностное натяжение альвеол, количество внесосудистой воды легких, инфильтрация паренхимы легких и проходимость воздухоносных путей.

Клиническое исследование

В ходе клинической части исследования удалось продемонстрировать пульмопротективный эффект NO 80 ppm и безопасность его применения.

p_aO_2/FiO_2 через 24 ч после оперативного вмешательства был статистически значимо выше в группе NO в сравнении с контрольной группой и составлял 342 [311; 358] и 315 [284; 327] соответственно ($p < 0,001$, рисунок 7).

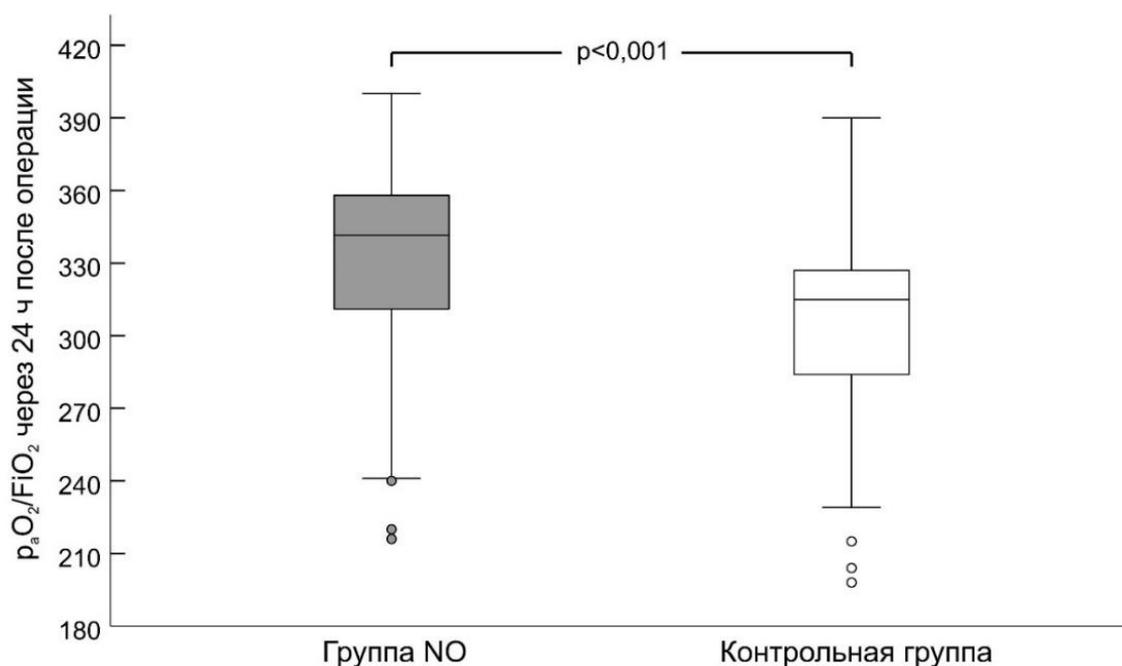


Рисунок 7 – p_aO_2/FiO_2 через 24 ч после операции (данные представлены в виде медиан, 25 и 75 квартилей)

Частота ОДН через 24 ч после операции была статистически значимо ниже в группе NO (16,7%) в сравнении с контрольной (31,8%, $p = 0,042$).

Q_s/Q_t через 24 ч после операции была статистически значимо ниже в группе NO (9,6 [7,9; 11,6] %) в сравнении с контрольной группой (12,7 [10,7; 14,8] %, $p < 0,001$, рисунок 8).

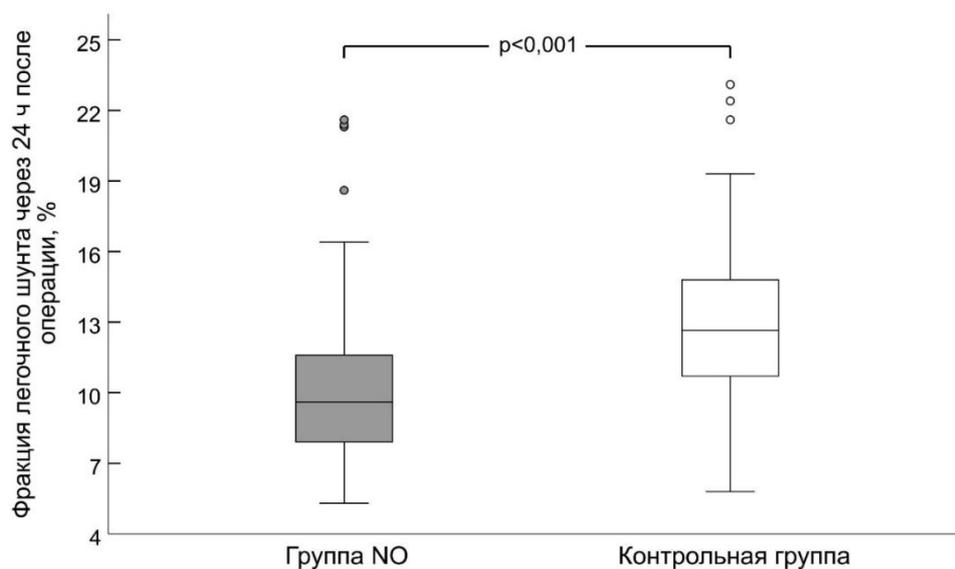


Рисунок 8 – Фракция легочного шунта через 24 ч после операции (данные представлены в виде медиан, 25 и 75 кватилей)

Были установлены статистически значимые обратные корреляционные связи фракции легочного шунта с p_aO_2/FiO_2 в группе NO ($\rho = -0,427$, $p < 0,001$) и контрольной группе ($\rho = -0,757$, $p < 0,001$, рисунок 9).

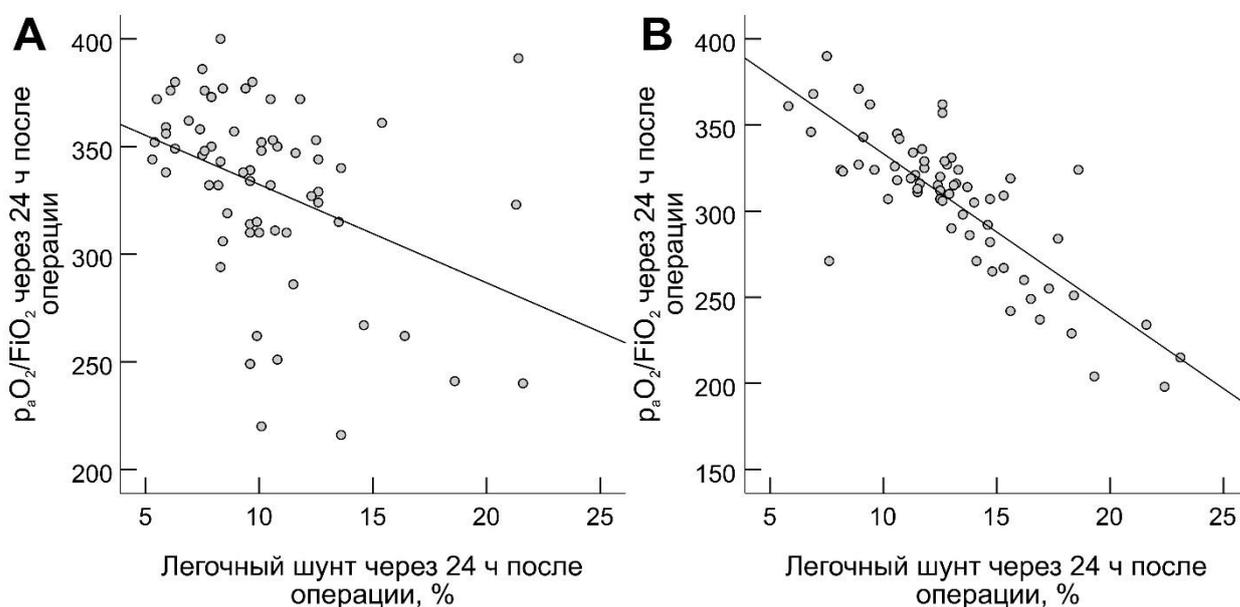


Рисунок 9 – График регрессионной функции, характеризующей зависимость p_aO_2/FiO_2 от легочного шунта через 24 ч после операции в основной (А) и контрольной (В) группах

Было выявлено статистически значимое снижение Cst от этапа «после интубации» к этапу «после операции» в обеих группах ($p < 0,001$), при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

У пациентов контрольной группы было выявлено статистически значимое повышение SP-D в сыворотке крови ($p = 0,046$) в отличие от пациентов группы NO ($p = 0,149$, рисунок 10).

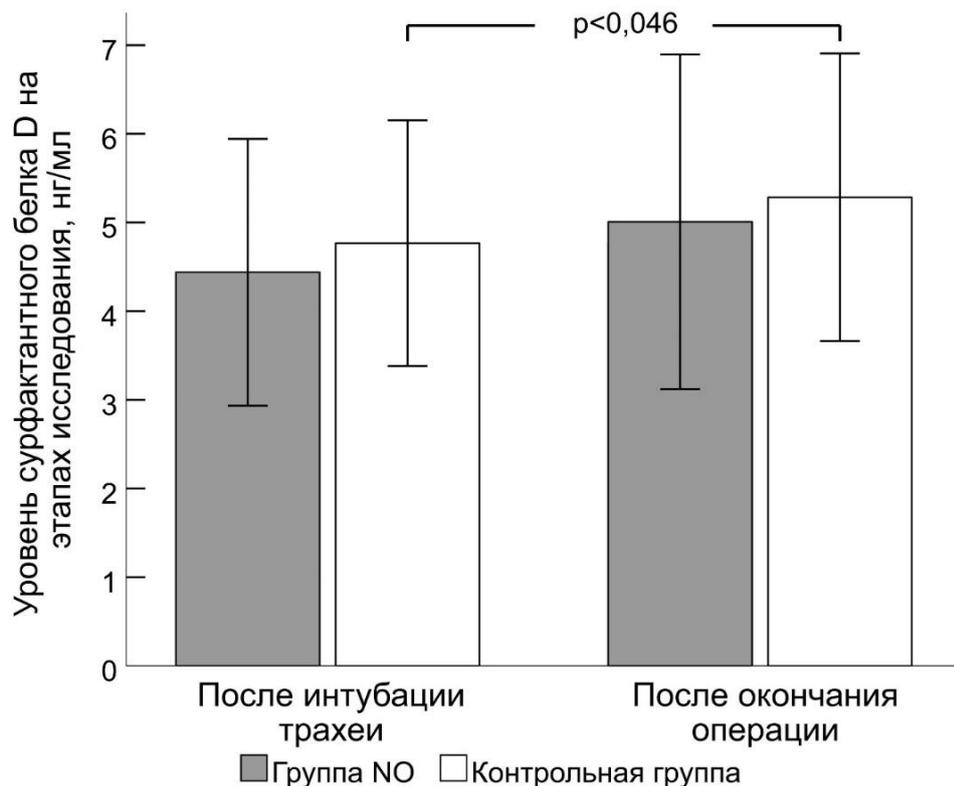


Рисунок 10 – Среднее значения уровней сурфактантного белка D на этапах исследования и 95% доверительные интервалы

Частота послеоперационной пневмонии была статистически значимо ниже в группе NO (13,6%) в сравнении с контрольной группой (31,8%, $p = 0,013$).

Информация о других вторичных точках исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Информация о вторичных точках исследования

Характеристики	NO группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	P	ОШ; 95% ДИ
1	2	3	4	5
ОРДС, n (%)	0 (0)	0 (0)	1	-
Ателектаз, n (%)	23 (34,8)	27 (40,9)	0,473	1,29; 0,639-2,62
ИВЛ >48ч, n (%)	1 (1,5)	1 (1,5)	1	1; 0,06-16,3
Реинтубация трахеи, n (%)	1 (1,5)	4 (6,1)	0,365	4,19; 0,456-38,6
Продолжительность ИВЛ, мин, Me [25; 75]	590 [460; 750]	560 [440; 955]	0,956	-
Потребность в проведении торакоцентеза из-за гидроторакса, n (%)	22 (33,3)	29 (43,9)	0,211	1,57; 0,774-3,18
Количество торакоцентезов по причине гидроторакса, Me [25; 75]	1,5 [1; 2]	1,5 [1; 2]	0,957	-
Продолжительность пребывания в ОРИТ, дней, Me [25; 75]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,834	-
Повторное поступление в ОРИТ, n (%)	4 (6,1)	6 (9,1)	0,744	0,645; 0,173-2,4
Продолжительность госпитализации, дней, Me [25; 75]	16 [14; 20]	17 [14; 22]	0,481	-

ОРДС – острый респираторный дистресс синдром, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Данное исследование продемонстрировало эффективность NO-терапии, заключающуюся в повышении p_aO_2/FiO_2 и снижении частоты ОДН через 24 ч после оперативного вмешательства в основной группе. Вероятно, это обусловлено NO-опосредованным снижением Q_s/Q_t , что подтверждает проведенный корреляционный анализ.

На данный момент нет общепризнанных маркеров, способных объективно оценить степень повреждения легочной ткани. В этом исследовании для данной цели использовался SP-D сыворотки крови. SP-D — это белок, входящий в

состав сурфактанта, в значительном количестве депонирующийся в альвеолоцитах 2 типа [Engels G.E.]. Несмотря на то, что не удалось показать значимых межгрупповых различий в уровне показателя после окончания операции, его повышение было статистически значимым только в контрольной группе, что может говорить об ограничении повышения проницаемости альвеолокапиллярной мембраны и снижении степени деструкции альвеолоцитов 2 типа под действием NO.

В основной группе наблюдалась статистически значимое снижение частоты послеоперационной пневмонии. Условия периоперационного периода и сопровождающие его манипуляции предрасполагают к контаминации нижних дыхательных путей инфекантами. Продемонстрированное снижение частоты развития послеоперационной пневмонии может быть связано с многократно описанным противoinфекционным эффектом NO. Считается, что NO проявляет эти свойства при более высоких концентрациях (от 160 ppm), однако противoinфекционный эффект NO ранее не оценивался в более низких концентрациях при столь продолжительной экспозиции газа, которые были реализованы в исследовании. С этой точки зрения можно предположить, что противомикробная активность NO может зависеть не только от его концентрации, а от кумулятивной дозы, которая прямо пропорциональна объему газо-воздушной смеси, ее концентрации и времени экспозиции.

Безопасность доставки NO 80 ppm пациентам с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий

Также были получены важные данные о безопасности предложенной методики. Контроль безопасности основывался на мониторинге уровня MetHb и NO₂ во время проведения доставки NO. Кроме того, была произведена оценка частоты экстрапульмональных осложнений и клинических исходов. Пиковый уровень MetHb у пациентов группы NO составлял 3,8 [3,2; 4,3]% и ни у кого не превышал 5% (min–max: 2,9–4,7). Пиковый уровень NO₂ в доставляемой газо-

воздушной смеси у пациентов группы NO составлял 1,6 [1,1; 1,8] ppm и ни у кого не превышал 3 ppm (min–max: 0,7–2,0). Частота экстрапульмональных осложнений в группе NO не превышала их частоту в контрольной группе (таблица 2).

Таблица 2 – Данные о течении послеоперационного периода

Характеристики	NO группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	P	ОШ; 95% ДИ
1	2	3	4	5
ОПП, n (%)	14 (21,2)	25 (37,9)	0,036	2,27; 1,05-4,9
ЗПТ, n (%)	2 (3)	1 (1,5)	1	0,492; 0,044-5,57
ОИМ, n (%)	1 (1,5)	2 (3)	1	2,03; 0,18-23
Временная ЭКС более 48 ч, n (%)	1 (1,5)	3 (4,5)	0,619	3,1; 0,314-30,6
Неврологические осложнения 1 типа, n (%)	1 (1,5)	3 (4,5)	0,619	3,1; 0,314-30,6
Неврологические осложнения 2 типа, n (%)	6 (9,1)	7 (10,6)	1	1,19; 0,376-3,74
Кровопотеря по дренажам в послеоперационном периоде, мл, Me [25; 75]	310 [250; 400]	300 [200; 400]	0,552	-
Переливание ЭВ, n (%)	19 (28,8)	25 (37,9)	0,268	1,51; 0,728-3,13
Переливание СЗП, n (%)	9 (13,6)	6 (9,1)	0,585	0,633; 0,212-1,89
Переливание КТ, n (%)	5 (7,6)	2 (3)	0,44	0,381; 0,071-2,04
Раневая инфекция, n (%)	3 (4,5)	5 (7,6)	0,718	1,72; 0,384-7,52
Сепсис, n (%)	2 (3)	2 (3)	1	1; 0,137-7,32
Смерть, n (%)	2 (3)	3 (4,5)	1	1,52; 0,246-9,43

ОПП – острое почечное повреждение; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ЭКС – электрокардиостимуляция; ЭВ – эритроцитарная взвесь; СЗП – свежезамороженная плазма; КТ – концентрат тромбоцитов.

Были получены важные данные о безопасности предложенной методики NO терапии. NO подвергается химической реакции с образованием NO₂, который является чрезвычайно токсичным и может вызывать повреждение дыхательных путей и тканей легких. Также NO окисляет гемоглобин с образованием MetHb, который не способен переносить кислород, что может вызывать тканевую гипоксию. В ходе исследования показатели не превышали клинически допустимых значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы были выявлены факторы риска ОДН через 24 ч после кардиохирургических операций в условиях ИК у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий. В ходе серии экспериментов на животных продемонстрировано благоприятное влияние периоперационной доставки NO в концентрации 80 ppm на морфофункциональное состояние легочной ткани и показатели ее энергообеспечения при моделировании кардиохирургических операций в условиях ИК. Клиническое исследование периоперационной доставки NO в концентрации 80 ppm продемонстрировало улучшение функционального состояния легочной ткани и снижение частоты легочных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий, а также безопасность ее применения.

Требуется проведение более масштабных клинических исследований, спроектированных для доказательства влияния предложенной схемы доставки NO на частоту респираторных осложнений при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК.

ВЫВОДЫ

1. Частота острой дыхательной недостаточности через 24 ч после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий составляет 31,8%. Периоперационное проведение гемотрансфузий, продолжительность искусственного кровообращения более 97 мин и продолжительность искусственной вентиляции легких более 628 мин являются факторами риска острой дыхательной недостаточности через 24 ч после операции у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

2. Доставка оксида азота в концентрации 80 ppm при экспериментальном моделировании кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения ассоциирована с улучшением оксигенирующей функции легких ($p=0,041$), уменьшением плотности клеточного инфильтрата ($p=0,006$), увеличением площади альвеол ($p<0,001$), увеличением содержания аденозинтрифосфата ($p=0,001$) и уменьшением содержания лактата в ткани легких.

3. Периоперационная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm улучшает оксигенирующую функцию легких через 24 ч после операции ($p<0,001$) у кардиохирургических пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий. Также она ассоциирована со снижением фракции легочного шунта ($p<0,001$), снижением риска развития острой дыхательной недостаточности через 24 ч после операции в 1,91 раза ($p=0,042$), снижением риска развития послеоперационной пневмонии в 2,34 раза ($p=0,013$) и улучшением результатов лечения.

4. Доставка оксида азота в концентрации 80 ppm при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий не сопровождается увеличением концентрации метгемоглобина крови и диоксида азота доставляемой газо-воздушной смеси выше допустимых значений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проведение периперационной доставки оксида азота в концентрации 80 ppm в контур аппарата искусственной вентиляции легких и контур экстракорпоральной циркуляции у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий при операциях в условиях искусственного кровообращения для защиты легких и снижения частоты послеоперационных легочных осложнений.

2. Рекомендуется минимизировать количество гемотрансфузий, продолжительность искусственного кровообращения и продолжительность искусственной вентиляции легких при операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

1. Калашникова Т. П., Арсеньева Ю. А., Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Кравченко И. В., Чубик М. В., Карпова М. Р., Мышова А. Е., Быконя С. А., Ракитин С. С., Козулин М. С., Козлов Б. Н., Бощенко А. А. Антибактериальное действие оксида азота на возбудители госпитальной пневмонии (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. – 2024. – Т. 20, № 3. – С. 32–41. – DOI 10.15360/1813-9779-2024-3-2424.

2. Кравченко И. В., Подоксенов Ю. К., Тё М. А., Калашникова Т. П., Чурилина Е. А., Козулин М. С., Гусакова А. М., Козлов Б. Н., Каменщиков Н. О. Профилактика дыхательных осложнений у пациентов с риском неблагоприятных респираторных событий путем периперационной доставки оксида азота при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения: одноцентровое проспективное рандомизированное исследование // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2024. – Т. 28, №

3. – С. 78-93. – DOI 10.21688/1681-3472-2024-3-78-93.

3. Kamenshchikov N. O., Diakova M. L., Podoksenov Y. K., Churilina E. A., Rebrova T. Y., Akhmedov S. D., Maslov L. N., Mukhomedzyanov A. V., Kim E. B., Tokareva E. S., Kravchenko I. V., Boiko A. M., Kozulin M. S., Kozlov B. N. Potential Mechanisms for Organoprotective Effects of Exogenous Nitric Oxide in an Experimental Study // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12, No. 4. – P. 719. – DOI 10.3390/biomedicines12040719.

Прочие публикации

1. Бойко А. М., Каменщиков Н. О., Мирошниченко А. Г., Подоксенов Ю. К., Свирко Ю. С., Луговский В. А., Дьякова М. Л., Кравченко И. В., Мухомедзянов А. В., Маслов Л. Н., Базарбекова Б. А., Петлин К. А., Панфилов Д. С., Козлов Б. Н. Оксид азота и митохондриальное повреждение при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста: экспериментальное исследование // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2024. – Т. 28, № 1. – С. 41-49.

2. Калашникова Т. П., Арсеньева Ю. А., Горчакова М. Б., Кравченко И. В., Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Панфилов Д. С., Бощенко А. А., Козлов Б. Н. Периоперационные факторы риска нозокомиальной пневмонии при различных видах хирургической реконструкции дуги аорты // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. – 2024. – Т. 17, № 4. – С. 364-369. – DOI 10.17116/kardio202417041364.

3. Калашникова Т. П., Арсеньева Ю. А., Горчакова М. Б., Кравченко И. В., Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Панфилов Д. С., Козлов Б. Н., Бощенко А. А. Факторы риска развития нозокомиальной пневмонии при хирургической реконструкции дуги аорты // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 62-70. – DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4-62-70.

4. Кравченко И. В., Геренг Е. А., Подоксенов Ю. К., Тё М. А., Серебрякова О. Н., Бянкина М. А., Горохова А. В., Козлов Б. Н., Мильто И. В., Каменщиков

Н. О. Влияние доставки оксида азота на морфофункциональное состояние легких при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 3. – С. 385-394. – DOI 10.18093/0869-0189-2024-34-3-385-394.

5. Тё М. А., Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Мухомедзянов А. В., Маслов Л. Н., Кравченко И. В., Чурилина Е. А., Козлов Б. Н. Влияние доставки оксида азота на процессы апоптоза, некроптоза и пироптоза в почечной паренхиме при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 26-33. – DOI 10.24884/2078-5658-2024-21-3-26-33.

6. Kamenshchikov N. O., Safaee Fakhr B., Kravchenko I. V., Dish A. Y., Podoksenov Y. K., Kozlov B. N., Kalashnikova T. P., Tyo M. A., Anfinogenova N. D., Boshchenko A. A., Berra L. Assessment of continuous low-dose and high-dose burst of inhaled nitric oxide in spontaneously breathing COVID-19 patients: A randomized controlled trial // Nitric Oxide. – 2024. – No. 149. – P. 41-48. – DOI 10.1016/j.niox.2024.06.003.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИК – искусственное кровообращение

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Cst – легочный комплаенс

FiO₂ – концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси

MetHb – метгемоглобин

NO – оксид азота

NO₂ – диоксид азота

p_aO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови

Q_s/Q_t – фракция легочного шунта