

КОМБИНИРОВАННОЕ ВВЕДЕНИЕ ОКСИДА АЗОТА И ВОДОРОДА В ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЙ КОНТУР ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ КАК МЕТОД ОРГАНОПРОТЕКЦИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ

DOI: 10.17691/stm2023.15.5.02

УДК 616.12–089–005

Поступила 14.03.2023 г.



В.В. Пичугин, д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог¹;
профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии²;
А.В. Дерюгина, д.б.н., доцент, зав. кафедрой физиологии и анатомии³;
С.Е. Домнин, к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог¹;
А.С. Ширшин, к.т.н., ведущий научный сотрудник⁴;
С.А. Федоров, к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург¹;
С.Н. Буранов, к.т.н., ведущий научный сотрудник⁴;
С.А. Журко, к.м.н., зав. отделением, врач сердечно-сосудистый хирург¹;
М.В. Рязанов, к.м.н., зав. отделением, врач сердечно-сосудистый хирург¹;
доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева²;
Д.А. Данилова, старший преподаватель кафедры физиологии и анатомии³;
Ю.Д. Бричкин, д.м.н., профессор-консультант¹

¹НИИ Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева,
ул. Ванеева, 209, Н. Новгород, 603950;

²Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1,
Н. Новгород, 603005;

³Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
проспект Гагарина, 23, Н. Новгород, 603022;

⁴Российский федеральный ядерный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт
экспериментальной физики (РФЯЦ-ВНИИЭФ), проспект Мира, 37, Саров, Нижегородская область, 607188

Цель исследования — изучить влияние комбинированного введения оксида азота и водорода в экстракорпоральный контур при искусственном кровообращении (ИК) на антиоксидантную активность и органические повреждения при кардиохирургических вмешательствах.

Материалы и методы. 91 пациенту были выполнены операции на сердце в условиях ИК. Больные рандомизированы на 3 группы: 1-я (контрольная) — 30 больных; 2-я группа — 33 пациента, которым проводили изолированную подачу оксида азота (40 ppm) в экстракорпоральный контур ИК; 3-я группа — 28 больных, которым выполняли комбинированную подачу оксида азота (40 ppm) и водорода (1,2 ppm) в экстракорпоральный контур ИК. Исследовали интенсивность процессов перекисного окисления липидов по содержанию диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК) и оснований Шиффа (ОШ) в плазме крови; а также агрегацию эритроцитов. Исследования включали несколько этапов: 1 — исходный, после индукции в наркоз; 2 — перед ИК; 3 — через 5 мин после начала ИК; 4 — на 30-й минуте ИК; 5 — на 60-й минуте ИК; 6 — на 90-й минуте ИК; 7 — по окончании ИК; 8 — по окончании операции.

Результаты. Статистически значимое возрастание уровня ДК происходило на 90-й минуте ИК и составило у пациентов 1-й группы $1,093 \pm 0,573$ отн. ед. (среднее арифметическое значение \pm стандартное отклонение); 2-й группы — до $0,322 \pm 0,047$ отн. ед.; 3-й группы — до $0,287 \pm 0,003$ отн. ед., при этом содержание ДК у пациентов 2-й и 3-й групп было статистически значимо ниже

Для контактов: Пичугин Владимир Викторович, e-mail: pichugin.vldmr@mail.ru

по сравнению с контролем. Статистически значимое увеличение уровня ТК по сравнению с исходным показателем наблюдалось на 90-й минуте ИК в 1-й группе (до $0,334 \pm 0,114$ отн. ед.), при этом уровень ТК у пациентов 2-й и 3-й групп был статистически значимо ниже. Статистически значимое возрастание уровня ОШ у пациентов 1-й группы отмечалось на 90-й минуте ИК (до $33,324 \pm 15,640$ отн. ед.). У пациентов 2-й и 3-й групп этот показатель был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами 1-й группы. Динамика агрегации эритроцитов следующая: у пациентов 1-й группы наблюдалось возрастание показателя с момента начала ИК до окончания операции (с $44,8 \pm 1,4$ до $73,1 \pm 2,2$), при этом статистически значимое отличие от показателя в момент начала операции наблюдалось начиная с 30-й минуты ИК и до конца операции; у пациентов 2-й группы динамика агрегации эритроцитов снижалась в ходе ИК (с $56,5 \pm 2,3\%$ перед началом ИК до $47,4 \pm 1,2\%$ — по его окончании); у больных 3-й группы динамика агрегации статистически значимо снижалась и была ниже, чем у больных как 1-й, так и 2-й группы, начиная с 30-й минуты ИК и до момента окончания операции. Отмечено отсутствие развития осложнений после операции (острой сердечной недостаточности, острой дыхательной недостаточности и полиорганной недостаточности) у пациентов 2-й и 3-й групп. У пациентов 3-й группы установлено статистически значимое снижение как продолжительности искусственной вентиляции легких, так и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии по сравнению со 2-й группой.

Заключение. Комбинированное применение газообразного оксида азота и водорода во время ИК позволило статистически значимо снизить уровень активации перекисного окисления липидов и агрегации эритроцитов, что обеспечивало более высокий уровень органопroteкции при кардиохирургическом вмешательстве, более быструю активизацию пациентов и снижение продолжительности их пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Ключевые слова: оксид азота; водород; искусственное кровообращение; операции на сердце.

Как цитировать: Pichugin V.V., Derugina A.V., Domnin S.E., Shirshin A.S., Fedorov S.A., Buranov S.N., Jourko S.A., Ryazanov M.V., Danilova D.A., Brichkin Yu.D. Combined administration of nitric oxide and hydrogen into extracorporeal circuit of cardiopulmonary bypass as a method of organ protection during cardiac surgery. *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2023; 15(5): 15, <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.5.02>

English

Combined Administration of Nitric Oxide and Hydrogen into Extracorporeal Circuit of Cardiopulmonary Bypass as a Method of Organ Protection during Cardiac Surgery

V.V. Pichugin, MD, DSc, Professor, Anesthesiologist-Resuscitator¹; Professor, Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine, and Transfusiology²;
A.V. Derugina, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Physiology and Anatomy³;
S.E. Domnin, MD, PhD, Anesthesiologist-Resuscitator¹;
A.S. Shirshin, PhD, Leading Researcher⁴;
S.A. Fedorov, MD, PhD, Cardiovascular Surgeon¹;
S.N. Buranov, PhD, Leading Researcher⁴;
S.A. Jourko, MD, PhD, Head of the Unit, Cardiovascular Surgeon¹;
M.V. Ryazanov, MD, PhD, Head of the Unit, Cardiovascular Surgeon¹; Associate Professor, Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolev²;
D.A. Danilova, Senior Tutor, Department of Physiology and Anatomy³;
Yu.D. Brichkin, MD, DSc, Consulting Professor¹

¹Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev, 209 Vaneeva St., Nizhny Novgorod, 603136, Russia;

²Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

³National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 23 Prospect Gagarina, Nizhny Novgorod, 603022, Russia;

⁴Russian Federal Nuclear Center — All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Physics (RFNC-VNIIEF), 37 Prospect Mira, Sarov, 607188, Russia

The aim is to study the effect of combined introduction of nitric oxide and hydrogen into the extracorporeal circuit of cardiopulmonary bypass (CPB) for antioxidant activity and organ damage during cardiac surgery.

Materials and Methods. The study included 91 patients who underwent heart surgery under CPB. The patients were randomized into 3 groups: group 1 comprised 30 patients (control); group 2 consisted of 33 patients with an isolated supply of nitric oxide (40 ppm) to the extracorporeal circuit; group 3 included 28 patients with a combined supply of nitric oxide (40 ppm) and hydrogen (1.2 ppm) into the extracorporeal circuit. The intensity of lipid peroxidation processes was studied by the content of diene conjugates (DC), triene conjugates (TC), Schiff bases (SB) in blood plasma; erythrocyte aggregation was also examined. The studies were carried out at the following stages:

stage 1 (initial) — after induction of anesthesia; stage 2 — before CPB; stage 3 — 5 min after CPB initiation; stage 4 — at the 30th minute of CPB; stage 5 — at the 60th minute of CPB; stage 6 — at the 90th minute of CPB; stage 7 — at CPB termination; stage 8 — at the end of the operation.

Results. The content of DC increased statistically significantly at the 90th minute of CPB to 1.093 ± 0.573 rel. units ($M \pm SD$) in patients of group 1; to 0.322 ± 0.047 rel. units in group 2; to 0.287 ± 0.003 rel. units in group 3, while the DC content was statistically significantly lower in patients of groups 2 and 3 compared to group 1. A statistically significant increase in the content of TC compared to the initial value was observed at the 90th minute of CPB in group 1 (up to 0.334 ± 0.114 rel. units), while the content of TC was statistically significantly lower in patients of groups 2 and 3. A statistically significant growth in the content of SB occurred at the 90th minute of CPB in patients of group 1. The dynamics of erythrocyte aggregation in patients of group 1 showed statistically significant growth of this indicator from the start of CPB to the end of the operation (from 44.8 ± 1.4 to $73.1 \pm 2.2\%$). The statistically significant difference from the indicator at the beginning of the operation started at the 30th minute of CPB and lasted until the end of the operation. In patients of group 2, it decreased statistically significantly during CPB (from $56.5 \pm 2.3\%$ before the CPB initiation to $47.4 \pm 1.2\%$ at the CPB termination); in patients of group 3, it was decreasing from the 60th minute of CPB to the end of the operation and was statistically significantly lower than in patients of both groups 1 and 2. No postoperative complications were noted (acute heart failure, acute respiratory failure, multiple organ failure) in patients of groups 2 and 3. A statistically significant decrease in both the duration of mechanical ventilation and stay in the intensive care unit was registered in group 3 compared to group 2.

Conclusion. The combined use of gaseous nitric oxide and hydrogen during CPB allowed a statistically significant decrease in the level of activation of lipid peroxidation and erythrocyte aggregation, which ensured a higher level of organ protection during cardiac surgery, faster activation of patients, and a shorter stay in the intensive care unit.

Key words: nitric oxide; hydrogen; cardiopulmonary bypass; heart surgery.

Введение

При искусственном кровообращении (ИК) происходит активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) биомембран, где индуцирующую роль играют свободные радикалы кислорода. Продукты ПОЛ способны повреждать энергетический аппарат клетки, разобщать сопряженное с дыханием окислительное фосфорилирование, изменять активность мембраносвязанных ферментов, увеличивать проницаемость клеточных мембран, нарушать системы клеточной регуляции и клеточного деления, т.е. могут оказывать системное повреждающее воздействие на клетку [1–3].

Известно, что кислород в клетке утилизируется двумя путями — оксидазным и оксигеназным. В первом случае кислород восстанавливается до молекулы воды на дыхательных цепях митохондрий, во втором — образует свободные радикалы кислорода (СРК), которые чрезвычайно активны, способны повреждать клеточные структуры как непосредственно, так и опосредованно через активацию процессов ПОЛ. В ответ на любое экстремальное воздействие (например, хирургическое вмешательство) организм сначала реагирует увеличением интенсивности обмена веществ, способствующим адаптации к новым условиям. Если нагрузка превышает возможности защиты, то происходит срыв с развитием так называемого окислительного стресса. При невозможности организма нивелировать образовавшиеся СРК происходит окислительное повреждение органов и тканей [4, 5].

Обширное хирургическое вмешательство, при котором нарушаются нормальное потребление кислорода и образование энергии, обуславливает возникновение и развитие каскада патофизиологических реакций,

основой которого является изменение процессов свободнорадикального окисления, т.е. происходит сдвиг динамического равновесия в сторону стимуляции образования СРК и накопления недоокисленных токсичных продуктов, способствующих усилению повреждающего действия [6].

Интенсификация свободнорадикальных процессов играет важную роль в патогенезе внутриорганных повреждений при операциях в условиях ИК. В ходе хирургического вмешательства ткани подвергаются гипоксии и реоксигенации, что вызывает активацию процессов ПОЛ и изменение антиоксидантных свойств крови [7]. Вызываемые усиленной генерацией СРК окислительные повреждения мембран занимают важное место среди ишемических и реперфузионных осложнений, оказывают существенное влияние на исход операции и могут возникать как сразу после ИК, так и в раннем послеоперационном периоде [8].

Оксид азота обладает антиоксидантным действием, проявляющимся в ингибировании окислительных реакций, увеличении активности антиоксидантных ферментов и экспрессии кодирующих их генов. Оксид азота может замедлять перекисное окисление липидов, действуя как сквенджер кислородных радикалов. Поэтому взаимодействие между супероксид-анионом и оксидом азота может быть биологически важным путем детоксикации потенциально опасных активных форм кислорода [9]. Кроме того, известно, что молекулярный водород связывает свободные радикалы гидроксила и пероксинитрита. Воздействие этих радикалов на критически важные биомолекулы нуклеиновых кислот, липопротеинов мембран клеток и клеточных органелл приводит к повреждению миокарда при операциях с ИК [10]. В настоящее время в литературе

отсутствуют клинические исследования, посвященные комбинированному применению оксида азота и водорода при операциях с ИК, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования — изучить влияние комбинированного введения оксида азота и водорода в экстракорпоральный контур при искусственном кровообращении на антиоксидантную активность и органические повреждения при кардиохирургических вмешательствах.

Материалы и методы

Проведен анализ течения интра- и послеоперационного периодов у 91 пациента, которым были выполнены операции на сердце в условиях ИК (операции на клапанах сердца, аортокоронарное шунтирование + коррекция клапанной патологии). Исследование одобрено Этическим комитетом НИИ Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (2013). От каждого пациента получено информированное согласие.

Больные рандомизированы по случайному принципу на 3 группы: 1-я группа (контрольная) — 30 пациентов; 2-я группа — 33 пациента, которым проводили изолированную подачу оксида азота (40 ppm) в экстракорпоральный контур в ходе ИК; 3-я группа — 28 больных, которым выполняли комбинированную подачу оксида азота (40 ppm) и водорода (1,2 ppm) в экстракорпоральный контур в ходе ИК. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Статистически значимых различий между группами по полу, возрасту и тяжести состояния не выявлено ($p > 0,05$).

Всем пациентам выполнены оперативные вмешательства на клапанах сердца или сочетанные операции на клапанах и коронарных артериях сердца. Все операции проводили в условиях нормотермического ИК, а с целью защиты миокарда использовали комбинированную кристаллоидную фармакохолодовую кардиоплегию раствором Custadiol (Германия). Длительность ИК (среднее значение \pm стандарт-

ное отклонение, $M \pm SD$) составила в 1-й группе $100,30 \pm 30,25$ мин; во 2-й группе — $124,60 \pm 39,90$ мин; в 3-й группе — $117,40 \pm 45,05$ мин; время пережатия аорты составило $75,6 \pm 23,1$; $93,1 \pm 31,9$ и $89,3 \pm 31,8$ мин соответственно. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

У пациентов 1-й группы (контроль) ИК проводили по протоколу, принятому в НИИ Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева. У пациентов 2-й группы осуществляли подачу газообразного оксида азота (40 ppm) в линию доставки газов в оксигенатор аппарата искусственного кровообращения (АИК). В качестве генератора газообразного оксида азота использовали аппарат «Тианокс» (НПЦФ РФЯЦ-ВНИИЭФ, Россия); дозирование оксида азота осуществляли с помощью встроенного монитора генерирующего устройства. Подачу оксида азота в контур ИК начинали с момента выхода на расчетную производительность перфузии и продолжали до момента окончания ИК. Пациентам 3-й группы осуществляли комбинированную подачу газообразного оксида азота (40 ppm) и молекулярного водорода (1,2 ppm) в линию доставки газов в оксигенатор АИК. В качестве генератора газообразного оксида азота использовали аппарат «Тианокс», а в качестве генератора водорода — аппарат BозонH2/O3 UV control (Econica Medical Engineering, Украина). Дозирование газов осуществляли с помощью встроенных мониторов генерирующих их устройств. Схема подключения подачи газов в экстракорпоральный контур представлена на рисунке.

После достижения расчетной объемной скорости перфузии осуществляли подачу оксида азота в дозе 40 ppm и водорода в дозе 1,2 ppm в контур экстракорпоральной циркуляции. Данный протокол подачи оксида азота и водорода сохраняли на протяжении всего периода проведения ИК. Подачу газов в контур экстракорпоральной циркуляции прекращали после восстановления эффективной сердечной деятельности за 5 мин до окончания ИК.

Исследовали интенсивность процессов ПОЛ по содержанию диеновых конъюгатов (ДК), триеновых

Т а б л и ц а 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=33)	3-я группа (n=28)
Пол (n/%):			
мужской	12/40,0	16/48,5	17/60,7
женский	18/60,0	17/51,5	11/39,3
Возраст, лет ($M \pm SD$)	54,1 \pm 1,4	59,5 \pm 1,4	58,5 \pm 1,1
Функциональный класс (NYHA) (n/%):			
III	28/93,3	26/78,8	21/75,0
IV	2/6,6	7/21,1	7/25,0
Фракция выброса левого желудочка, % ($M \pm SD$)	56,0 \pm 1,5	54,4 \pm 1,4	50,4 \pm 1,6

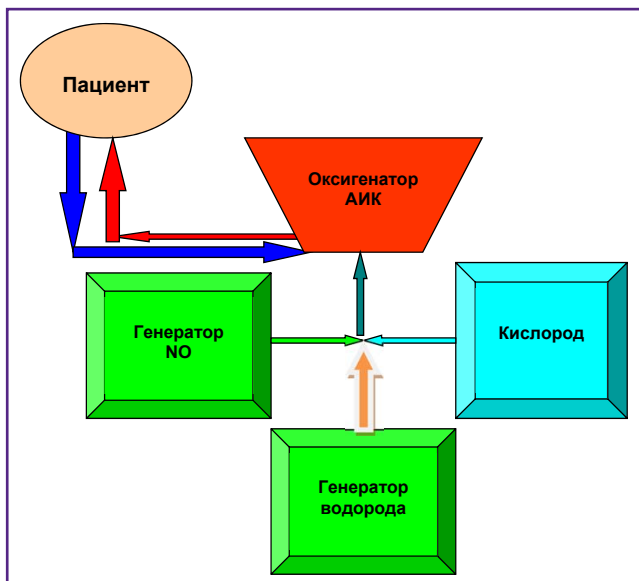


Схема комбинированного подключения генератора оксида азота и генератора молекулярного водорода АИК — аппарат искусственного кровообращения

конъюгатов (ТК), оснований Шиффа (ОШ) в плазме крови; также определяли агрегацию эритроцитов. Исследования включали несколько этапов: 1 — исходный, после индукции в наркоз; 2 — перед ИК; 3 — через 5 мин после начала ИК; 4 — на 30-й минуте ИК; 5 — на 60-й минуте ИК; 6 — на 90-й минуте ИК; 7 — по окончании ИК; 8 — по окончании операции. Содержание ДК и ТК, ОШ в плазме крови определяли методом И.А. Волчегорского (1989). К плазме добавляли гептан-изопропанольную смесь (1:1), встряхивали, затем вносили 1 мл водного раствора соляной кислоты (рН₂) и 2 мл гептана. После отстаивания и расслоения полученной смеси на фазы производили замер оптических плотностей (Е) на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия), оценивая каждую фазу при длинах волн 220 нм (поглощение изолированных двойных связей), 232 нм (поглощение ДК), 278 нм (поглощение ТК), 400 нм (поглощение ОШ). В процессе исследования сохранность эритроцитов у больных 2-й и 3-й групп оценивали по агрегационным свойствам эритроцитов. Агрегацию эритроцитов изучали методом оптической микроскопии путем подсчета одиночных эритроцитов и их агрегатов [11]. В качестве стимулятора агрегации использовали раствор голубого декстрана Т-2000 в дозе 20 мг/мл (GE HealthCare, США) в Трис-НСI-буфере (рН=7,4). Отмытые эритроциты разводили раствором декстрана (в соотношении 1:10 по объему) и в камере Горяева подсчитывали число неагрегированных эритроцитов. Общее число эритроцитов в пробе считали в изотоническом растворе

NaCl. Уровень агрегации (А) рассчитывали по формуле: $A=100\% - (\text{число свободных (неагрегированных) эритроцитов} \times \text{общее число эритроцитов}^{-1} \times 100\%)$.

Кроме этого в качестве клинического показателя исследовали течение послеоперационного периода.

Статистический анализ проводили при помощи программ Microsoft Excel 2003, Statistica 6.0. Расчет точного критерия Фишера для анализа четырехпольных таблиц выполняли онлайн на сайте <https://medstatistic.ru/>. Характер распределения данных оценивали с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, так как данные тесты дают в основном сходные, но нередко различающиеся статистики. Для статистического анализа данных, соответствующих закону о нормальном распределении, использовали дисперсионный анализ (ANOVA) и критерий Даннета, учитывающий эффект множественных сравнений с контрольной группой [12]. Результаты всех тестов считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Динамика уровня ДК во время операции представлена в табл. 2. У пациентов 1-й группы отсутствовали статистически значимые изменения данного показателя на доперфузионном этапе операции и наблюдалось статистически значимое его возрастание на 90-й минуте ИК ($1,093 \pm 0,573$ отн. ед.) с дальнейшим снижением к концу операции ($0,336 \pm 0,041$ отн. ед.). Динамика уровня ДК во 2-й группе также отражала отсутствие статистически значимых изменений на всех этапах операции по сравнению с исходным показателем. Необходимо отметить, что уровень ДК у пациентов 2-й группы на 90-й минуте ИК был в три раза ниже по сравнению с пациентами 1-й группы. Динамика уровня ДК у пациентов 3-й группы отражала отсутст-

Таблица 2

Динамика содержания диеновых конъюгатов у больных, отн. ед. (M±SD)

Этап операции	1-я группа (контроль)	2-я группа (подача NO)	3-я группа (подача NO + H ₂)
Начало операции	0,299±0,059	0,289±0,015	0,278±0,033
Перед началом ИК	0,336±0,050	0,221±0,039	0,257±0,043
5 мин ИК	0,291±0,025	0,268±0,017	0,233±0,036
30 мин ИК	0,523±0,189	0,270±0,022	0,601±0,436
60 мин ИК	0,370±0,073	0,284±0,017	0,340±0,025
90 мин ИК	1,093±0,573**	0,322±0,047*	0,287±0,003*
Конец ИК	0,379±0,054	0,308±0,025	0,268±0,046
Конец операции	0,336±0,041	0,304±0,035	0,208±0,050

* статистически значимое отличие от контрольной группы; ** статистически значимое отличие от показателя в начале операции.

вие статистически значимых изменений на доперфузионном этапе операции, а также плавное снижение этого показателя перед ИК (0,257±0,043 отн. ед.) и в конце операции (0,208±0,050 отн. ед.). Содержание ДК на 90-й минуте ИК было статистически значимо ниже у больных 3-й группы по сравнению с 1-й группой.

Динамика уровня ТК во время операции представлена в табл. 3. У пациентов 1-й группы отсутствовали статистически значимые изменения данного показателя на доперфузионном этапе операции и наблюдалось статистически значимое его возрастание (с 0,091±0,013 до 0,334±0,114 отн. ед.) на 90-й минуте ИК с дальнейшим снижением к концу операции (до 0,143±0,092 отн. ед.). Динамика уров-

ня ТК у пациентов 2-й группы отражала отсутствие статистически значимых изменений параметра в ходе операции: так, его концентрация перед ИК составляла 0,128±0,056 отн. ед., к 90-й минуте ИК наблюдалось возрастание до 0,131±0,044 отн. ед. и возвращение к исходным значениям в конце операции — 0,080±0,015 отн. ед. Необходимо отметить, что уровень ТК на 90-й минуте ИК у пациентов 2-й группы был статистически значимо ниже по сравнению с 1-й группой. Уровень ТК на 30-й минуте у пациентов 3-й группы был статистически значимо выше, чем в 1-й группе, однако к 90-й минуте ИК отмечалось статистически значимое снижение этого показателя (0,110±0,020 отн. ед.) по сравнению с 1-й группой.

Динамика уровня ОШ во время операции представлена в табл. 4. У пациентов 1-й группы отсутствовали статистически значимые изменения данного показателя на доперфузионном этапе операции и отмечалось статистически значимое его возрастание (с 15,190±4,715 отн. ед. до 33,324±15,640 отн. ед.) на 90-й минуте ИК с дальнейшим снижением к концу операции (до 8,204±1,948 отн. ед.). Динамика уровня ОШ у пациентов 2-й группы характеризовалась отсутствием статистически значимых изменений данного показателя на протяжении всей операции. При этом на 90-й минуте ИК уровень ОШ был статистически значимо ниже (11,483±4,688 отн. ед.) по сравнению с пациентами 1-й группы. У пациентов 3-й группы уровень ОШ был статистически значимо ниже, чем у пациентов 1-й группы, на 60-, 90-й минутах и далее до конца операции.

Изменения агрегации эритроцитов во время операции представлены в табл. 5. У пациентов 1-й группы отсутствовали статистически значимые изменения параметра на этапах доперфузионного периода, а затем наблюдалось статистически значимое возрастание показателя с 30-й минуты ИК до окончания операции (с 44,8±1,4 до 73,1±2,2%). Агрегация эритроцитов у пациентов 2-й группы снижалась в ходе ИК: с 56,5±2,3% перед началом до 47,4±1,2% — по его окончании. Агрегация эритроцитов у больных 3-й группы снижалась в ходе всей операции и была статистически значимо ниже, чем у больных 1-й и 2-й групп начиная с 30-й минуты ИК и до момента окончания операции. При этом надо заметить, что в начале операции в 3-й группе агрегация эритроцитов была статистически значимо выше, чем в 1-й группе. Статистически значимое снижение агрегации эритроцитов у больных 3-й группы обеспечивало лучшее состояние микроциркуляции и доставку кислорода органам и тканям в ходе и по окончании ИК.

Клинические исходы представлены в табл. 6. Частота развития острой сердечной недостаточ-

Т а б л и ц а 3

Динамика содержания триеновых конъюгатов у больных, отн. ед. (M±SD)

Этап операции	1-я группа (контроль)	2-я группа (подача NO)	3-я группа (подача NO + H ₂)
Начало операции	0,106±0,018	0,082±0,012	0,132±0,023
Перед началом ИК	0,091±0,013	0,128±0,056	0,102±0,007
5 мин ИК	0,087±0,019	0,087±0,017	0,083±0,018
30 мин ИК	0,126±0,065	0,098±0,021	0,294±0,204*
60 мин ИК	0,148±0,049	0,083±0,016	0,134±0,050
90 мин ИК	0,334±0,114**	0,131±0,044*	0,110±0,020*
Конец ИК	0,082±0,017	0,088±0,018	0,112±0,006
Конец операции	0,143±0,092	0,080±0,015	0,131±0,015

* статистически значимое отличие от контрольной группы;

** статистически значимое отличие от показателя в начале операции.

Т а б л и ц а 4

Динамика содержания оснований Шиффа у больных, отн. ед. (M±SD)

Этап операции	1-я группа (контроль)	2-я группа (подача NO)	3-я группа (подача NO + H ₂)
Начало операции	11,997±3,858	14,872±3,841	4,893±0,921
Перед началом ИК	15,190±4,715	15,385±3,495	31,900±30,232
5 мин ИК	10,601±1,449	15,072±4,451	8,512±1,613
30 мин ИК	12,518±3,407	18,309±5,205	19,768±13,567
60 мин ИК	20,319±6,703	10,803±2,367	6,296±0,022*
90 мин ИК	33,324±15,640**	11,483±4,688*	4,331±1,235*
Конец ИК	12,698±2,468	14,423±2,305	4,135±0,230*
Конец операции	8,204±1,948	10,561±2,579	3,348±1,627*

* статистически значимое отличие от контрольной группы;

** статистически значимое отличие от показателя в начале операции.

ности у пациентов 2-й и 3-й групп была статистически значимо (точный критерий Фишера) ниже ($p=0,046$) по сравнению с 1-й группой. Статистически значимых различий по частоте острой дыхательной недостаточности и полиорганной недостаточности у пациентов 2-й и 3-й групп по сравнению с 1-й группой не выявлено. При этом у пациентов 2-й и 3-й групп каких-либо осложнений в раннем послеоперационном периоде не наблюдалось.

Как следует из представленных в табл. 6 данных, у пациентов 3-й группы отмечено статистически значимое снижение продолжительности искусственной вентиляции лёгких после операции, а соответственно, и продолжительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по сравнению со 2-й группой.

Таким образом, комбинированное применение газообразного оксида азота и водорода в ходе ИК позволило статистически значимо снизить уровень активации ПОЛ и агрегации эритроцитов в ходе операции и ИК, что обеспечивало более высокий уровень органопroteкции при кардиохирургическом вмешательстве, более быструю активизацию пациентов и снижение продолжительности их пребывания в ОРИТ.

Обсуждение

Была проведена оценка влияния на процессы ПОЛ и агрегацию эритроцитов как изолированного применения оксида азота, так и его комбинации с водородом по сравнению с группой контроля, обеспечение которой выполнялось по стандартным протоколам, не включавшим применение данных препаратов.

Эффективность изолированного введения газообразного оксида азота в контур аппарата ИК отмечена в ряде работ последних лет [13–15]. Однако в них сделан акцент на кардиопротективное воздействие препарата в ходе кардиохирургического вмешательства и не изучено влияние оксида азота на процессы ПОЛ и состояние эритроцитов, хотя системное повреждающее воздействие на клетку продуктов ПОЛ общеизвестно. Полученные нами в ходе исследования данные свидетельствуют о снижении показателей ПОЛ при ИК, вызванном изолированным применением газообразного оксида азота. Оксид азота также значимо влиял и на состояние эритроцитов, снижая их агрегацию в ходе операции с ИК.

Ранее проведенные клинические исследования, посвященные изолированному применению молекулярного водорода в кардиохирургии, ограничиваются его ингаляционным применением на этапах до- или после ИК. Анализ результатов исследования венозной

Т а б л и ц а 5

Динамика агрегации эритроцитов в ходе операции, % (M±SD)

Этап операции	1-я группа (контроль)	2-я группа (подача NO)	3-я группа (подача NO + H ₂)
Начало операции	37,3±2,5	62,7±2,9	73,1±2,6*
Перед началом ИК	44,8±1,4	56,5±2,3	70,7±2,9*
5 мин ИК	51,0±1,2	55,4±3,0	43,4±1,3
30 мин ИК	61,7±1,5**	49,9±2,2	40,8±2,7*
60 мин ИК	63,9±1,3**	50,7±1,3	30,7±2,7*
90 мин ИК	65,1±2,8**	49,5±1,4	24,7±3,0*
Конец ИК	70,0±1,6**	47,4±1,2	20,4±1,2*
Конец операции	73,1±2,2**	42,8±3,1	18,7±1,5*

* статистически значимое отличие от контрольной группы; ** статистически значимое отличие от показателя в начале операции.

Т а б л и ц а 6

Клинические исходы у больных

Характеристики	1-я группа (контроль)	2-я группа (подача NO)	3-я группа (подача NO + H ₂)
Продолжительность ИВЛ после операции, ч (M±SD)	8,0±0,5	6,9±0,7	4,7±0,5**
Острая сердечная недостаточность (n/%)	4/13,3	0/0*	0/0*
Острая дыхательная недостаточность (n/%)	3/10,0	0/0	0/0
Полиорганная недостаточность (n/%)	2/6,7	0/0	0/0
Продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, ч (M±SD)	40,0±2,3	33,2±1,1	27,1±1,5**
Летальность, %	0/0	0/0	0/0
Сроки пребывания в стационаре, дни (M±SD)	11,0±2,7	10,1±2,1	9,5±2,0

* статистически значимое различие по сравнению с 1-й группой;

** статистически значимое различие между 2-й и 3-й группами.

и артериальной крови свидетельствует, что снижение концентрации продуктов ПОЛ в послеоперационном периоде в группе пациентов, получавших ингаляции водорода, было связано с проявлением прямого антиоксидантного действия молекулярного водорода и возможным опосредованным влиянием его через модуляцию концентрации активных форм кислорода, являющихся естественными сигнальными мессенджерами и имеющих важное значение для регуляции деятельности клеток [10]. Кроме того, показано, что использование молекулярного водорода способствует поддержанию концентрации АТФ и статистически значимому увеличению содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах артериальной крови по сравнению с группой

контроля [16]. Исследований, касающихся подачи молекулярного водорода в контур аппарата ИК, оценки его влияния на процессы ПОЛ и состояние эритроцитов, до настоящего времени не проводилось.

Публикуемые нами данные являются пилотным исследованием, посвященным комбинированному применению двух газов — оксида азота и молекулярного водорода, одновременно подаваемых в контур аппарата ИК в ходе выполнения кардиохирургических вмешательств. Показано эффективное влияние комбинированного применения данных препаратов не только на снижение процессов ПОЛ и состояние эритроцитов, но и на клинические исходы операции. По результатам проведенного исследования подана заявка на изобретение №2022130057 «Способ предупреждения органного повреждения при проведении искусственного кровообращения во время кардиохирургических вмешательств» от 18.11.2022.

Заключение

Проведенное нами исследование показало, что комбинированное применение газообразного оксида азота и молекулярного водорода в ходе искусственного кровообращения позволило статистически значимо снизить уровень активации перекисного окисления липидов и агрегации эритроцитов во время операции, что обеспечивало более высокий уровень органопротекции при кардиохирургическом вмешательстве, более быструю активизацию пациентов и снижение продолжительности их пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось никакими источниками, и конфликты интересов, связанные с данной работой, отсутствуют.

Литература/References

1. Чарная М.А., Морозов Ю.А., Урюжников В.В., Гончарова А.В., Палулина М.В. Метаболизм миокарда при операциях в условиях параллельного искусственного кровообращения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2012; 5(3): 68–70.
Charnaia M.A., Morozov Yu.A., Uriuzhnikov V.V., Goncharova A.V., Paliulina M.V. Myocardial metabolism in operations under parallel artificial circulation. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 2012; 5(3): 68–70.
2. Андрианова М.Ю., Палулина М.В., Морозов Ю.А., Мильчаков В.И., Чарная М.А., Гладышева В.Г. Перекисное окисление липидов в раннем послеоперационном периоде при реконструктивных операциях на аорте. *Вестник интенсивной терапии* 2007; 1: 76–77.
Andrianova M.Yu., Palyulina M.V., Morozov Yu.A., Mil'chakov V.I., Charnaya M.A., Gladysheva V.G. Lipid peroxidation in the early postoperative period during reconstructive operations on the aorta. *Vestnik intensivnoj terapii* 2007; 1: 76–77.
3. Зацепина Н.Е. Влияние искусственного кровообращения на перекисное окисление липидов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2001.
Zatsepina N.E. Vliyaniye iskusstvennogo krovoobrashcheniya na perekisnoye okisleniye lipidov. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Influence of cardiopulmonary bypass on lipid peroxidation. PhD Thesis]. Moscow; 2001.
4. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). М: Медицина; 1989; с. 368.
Bilenko M.V. Ishemicheskie i reperfuzionnye povrezhdeniya organov (molekulyarnye mekhanizmy, puti preduprezhdeniya i lecheniya) [Ischemic and reperfusion injuries of organs (molecular mechanisms, ways of prevention and treatment)]. Moscow: Meditsina; 1989; p. 368.
5. Garden D.L., Granger D.N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathology* 2000; 190(3): 255–266, [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9896\(200002\)190:3<255::aid-path526>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9896(200002)190:3<255::aid-path526>3.0.co;2-6).
6. Manso C.F. Ischemia, reperfusion and oxygen free radicals. *Rev Port Cardiol* 1992; 11(11): 997–998.
7. Prasad K., Kalra J., Bharadwaj B., Chaudhary A.K. Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery. *Am Heart J* 1992; 123(1): 37–45, [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(92\)90744-g](https://doi.org/10.1016/0002-8703(92)90744-g).
8. Asimakopoulos G., Smith P.L., Ratnatunga C.P., Taylor K.M. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(3): 1107–1115, [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(99\)00781-x](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(99)00781-x).
9. Соловьева А.Г., Кузнецова В.Л., Перетягин С.П., Диденко Н.В., Дударь А.И. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления. *Вестник Российской Военно-медицинской академии* 2016; 1: 228–233.
Solovieva A.G., Kuznetsova V.L., Peretyagin S.P., Didenko N.V., Dudar A.I. Role of nitric oxide in processes of free radical oxidation. *Vestnik Rossijskoj Voенno-medicinskoj akademii* 2016; 1: 228–233.
10. Danilova D.A., Brichkin Yu.D., Medvedev A.P., Pichugin V.V., Fedorov S.A., Taranov E.V., Nazarov E.I., Ryazanov M.V., Bolshukhin G.V., Deryugina A.V. Application of molecular hydrogen in heart surgery under cardiopulmonary bypass. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(1): 71, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.1.09>.
11. Deryugina A.V., Krylova E.V., Luk'yanova L.D. Effect of ubiquinone-10 and succinic acid on functional characteristics of erythrocytes in rats with epinephrine toxemia. *Bull Exp Biol Med* 2006; 141: 414–415, <https://doi.org/10.1007/s10517-006-0186-0>.
12. Olejnik S., Algina J. Generalized eta and omega squared statistics: measures of effect size for some common research designs. *Psychological Methods* 2003; 8(4): 434–447, <https://doi.org/10.1037/1082-989X.8.4.434>.
13. Checchia P.A., Bronicki R.A., Muenzer J.T., Dixon D., Raithel S., Gandhi S.K., Huddleston C.B. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children — a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146(3): 530–536, <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.09.100>.
14. James C., Millar J., Horton S., Brizard C., Molesworth C., Butt W. Nitric oxide administration during paediatric cardiopulmonary bypass: a randomised controlled

trial. *Intensive Care Med* 2016; 42(11): 1744–1752, <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4420-6>.

15. 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. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 157(6): 2328–2336.e1, <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.117>.

16. Дерюгина А.В., Данилова Д.А., Бричкин Ю.Д., Назаров Е.И., Медведев А.П., Пичугин В.В., Макаров Е.В.,

Таранов Е.В., Федоров С.А., Иващенко М.Н. Возможности коррекции кислородтранспортной функции эритроцитов у кардиохирургических больных при операциях с искусственным кровообращением. *Биорадикалы и антиоксиданты* 2020; 7(3): 155–162.

Deryugina A.V., Danilova D.A., Brichkin Yu.D., Nazarov E.I., Medvedev A.P., Pichugin V.V., Makarov E.V., Taranov E.V., Fedorov S.A., Ivashchenko M.N. Possibilities of correcting the oxygen transport function of erythrocytes in cardiac surgery patients during operations with cardiopulmonary bypass. *Bioradikaly i antioksidanty* 2020; 7(3): 155–162.