

Сергеев Евгений Александрович

**МЕХАНИЗМЫ ОСТРЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЛЕГКИХ И ИХ
ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЗАЩИТА У БОЛЬНЫХ С КАРДИО-
РЕСПИРАТОРНОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ ПРИ КОРОНАРНОМ
ШУНТИРОВАНИИ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ**

3.3.3 – Патологическая физиология
(медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Владивосток, 2022 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»

Научный руководитель: Гельцер Борис Израйльевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН.

Официальные оппоненты:

Захарчук Наталья Владимировна доктор медицинских наук, профессор института терапии и инструментальной диагностики. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Гориков Игорь Николаевич кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких. Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Дальневосточный государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « 1 » марта 2023 года в 12 часов в на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.062.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, д.95.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», <https://cfpd.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Приходько Анна Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Коморбидность хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) относится к наиболее частым вариантам неслучайного сочетания болезней. Среди больных старших возрастных групп сочетание ХОБЛ и ИБС достигает 62 %, а уровень смертности в этой когорте превышает 50 % (Баздырев Е. Д. с соавт., 2018.; Авдеев С. Н. с соавт., 2019). Коронарное шунтирование относится к ведущим технологиям реваскуляризации миокарда, позволяющим увеличить продолжительность и качество жизни больных. В ряде работ показано, что коморбидность ХОБЛ и ИБС является прогностически неблагоприятным фактором, ограничивающим результативность коронарного шунтирования на различных горизонтах наблюдения (Зюзин С. О. с соавт., 2018; Драпкина О. М. с соавт., 2021). К одной из причин респираторных осложнений в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования относят острые повреждения лёгких, ассоциированные с искусственным кровообращением, вероятность развития которых у больных ХОБЛ существенно выше, чем среди лиц без лёгочной патологии (Баздырев Е. Д. с соавт., 2018). В настоящее время общепринятым подходом при коронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения является отключение искусственной вентиляции лёгких, поскольку их механическое движение затрудняет работу кардиохирургов. Отсутствие вентиляции лёгких относят к ключевым факторам их микроателектазирования и нарушения биомеханических свойств в послеоперационном периоде. Кроме того, ишемия лёгких после прекращения их кровоснабжения через лёгочную артерию в период искусственного кровообращения является дополнительным триггером респираторной дисфункции. Реперфузия ишемизированных лёгких запускает патофизиологические процессы, проявляющиеся избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, лейкоцитарной инфильтрацией паренхимы лёгких, микротромбообразованием, снижением функциональной активности сурфактанта (Кашерининов И. Ю. с соавт., 2017). Таким образом, патогенез остро повреждения лёгких при искусственном кровообращении обусловлен комбинацией воспалительных, ишемических и реперфузионных факторов, реализация которых при сочетании ИБС и ХОБЛ ассоциируется с более высоким риском респираторных осложнений и необходимостью совершенствования технологий их профилактики. Ранее было показано, что применение перед искусственным кровообращением метилпреднизолона ограничивало интенсивность системной воспалительной реакции, но не влияло на уровень лёгочного шунта и биомеханические параметры лёгких (Понасенко А. В. с соавт., 2017; Борисенко Д. В. с соавт., 2021). Использование искусственной вентиляции лёгких малыми дыхательными объёмами при проведении искусственного

кровообращения улучшало оксигенирующую функцию лёгких в раннем послеоперационном периоде (Пшеничный Т. А. с соавт., 2019).

Вместе с тем, в литературе отсутствуют данные о патофизиологических механизмах развития острого повреждения легких у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС в процессе выполнения коронарного шунтирования с искусственным кровообращением и оценке эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов в качестве средств их профилактики, что побудило авторов к более детальному исследованию этой проблемы.

Степень разработанности темы. В настоящее время изучение молекулярно-клеточных механизмов реперфузионного повреждения респираторной системы направлено на выяснение роли отдельных факторов и их комбинаций, приводящих к увеличению проницаемости легочных капилляров, нарушению биомеханики дыхания и оксигенирующих свойств лёгких. Это обусловлено тем, что до настоящего времени не существует эффективных методов защиты лёгких, увеличивающих резистентность респираторной системы к воздействию негативных факторов, индуцированных искусственным кровообращением.

Таким образом, актуальность изучения этой проблемы обусловлена необходимостью внедрения в клиническую практику протективных технологий защиты лёгких, что особенно важно для больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ. Ингаляционные глюкокортикостероиды обладают доказанным местным противовоспалительным действием за счёт угнетения синтеза медиаторов воспаления на различных «этажах» респираторной системы.

Показанием для их применения в качестве средств базисной терапии ХОБЛ являются частые обострения, эозинофилия, сочетание с бронхиальной астмой (Айсанов З. Р. с соавт., 2017; Белоцерковская Ю. Г., 2020). При этом в литературе отсутствуют данные о применении ингаляционных глюкокортикостероидов в качестве средств интраоперационной защиты легких при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением.

Цель исследования: на основе комплексных клиничко-лабораторных и функциональных исследований определить патофизиологические закономерности развития острого повреждения лёгких у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением и оценить протективный потенциал небулизированного будесонида для их профилактики.

Задачи исследования:

1. Оценить особенности кардиогемодинамики и волевического статуса лёгких у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ в сопоставлении с другими вариантами коморбидности ИБС до и после коронарного шунтирования.

2. Выяснить направленность изменений показателей системы транспорта кислорода и их взаимосвязь с индикаторами волемического статуса лёгких у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ до и после коронарного шунтирования.

3. Определить наноструктурные и микромеханические характеристики эритроцитов у больных ИБС до и после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

4. Установить характер взаимосвязей индикаторов системной воспалительной реакции и лёгочной волемии у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ до и после коронарного шунтирования.

5. Оценить эффективность интраоперационного введения небулизированного будесонида для коррекции показателей легочной волемии, оксигенирующей функции лёгких у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением.

Научная новизна. Получены новые данные о патофизиологических закономерностях развития реперфузионного повреждения лёгких после хирургической реваскуляризации миокарда у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ, выполненной в условиях искусственного кровообращения. Приоритетными являются данные о том, что у пациентов с сочетанием ИБС и ХОБЛ в интраоперационном и в раннем послеоперационном периодах имеет место характерная динамика изменений показателей кровообращения и лёгочной волемии, проявляющаяся систолодиастолической дисфункцией миокарда, увеличением периферического сосудистого сопротивления, легочного шунта, проницаемости легочных капилляров, более интенсивным накоплением внесосудистой воды легких по сравнению с больными ИБС без лёгочной патологии. В ходе исследования с использованием атомно-силовой микроскопии выявлены изменения наноструктурных показателей эритроцитов и микромеханических свойств и их мембран, что ассоциируется с воздействием неблагоприятных факторов искусственного кровообращения. Доказан протективный эффект интраоперационного введения небулизированного будесонида в сочетании с использованием искусственной вентиляции лёгких редуцированными дыхательными объёмами в процессе искусственного кровообращения, который проявлялся снижением объёма внесосудистой воды легких, улучшением их биомеханики и оксигенирующей функции в раннем послеоперационном периоде.

Практическая значимость работы. Практическая значимость работы состоит в разработке и внедрении протоколов защиты лёгких у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ в процессе коронарного шунтирования с искусственным кровообращением в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Медицинского центра ДВФУ. Материалы диссертации

используются в лекционном курсе и практических занятиях по программам специалитета в академических департаментах фундаментальной и клинической медицины, а также при подготовке специалистов в системе профессионального постдипломного образования Школы медицины ДВФУ (акт внедрения от 20.04.2022 г.).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ по сравнению с другими вариантами коморбидности в процессе коронарного шунтирования и в раннем послеоперационном периоде имеют место более выраженные нарушения кардиогемодинамики и волемического статуса легких, проявляющиеся систолодиастолической дисфункцией миокарда, увеличением проницаемости легочных сосудов, объёма внесосудистой воды легких, фракции лёгочного шунта и ухудшением транспорта кислорода.

2. У больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ интенсивность системного воспалительного ответа и степень нарушения микромеханических свойств мембран эритроцитов существенно выше, чем у больных ИБС без легочной патологии.

3. Комбинация малообъёмной искусственной вентиляции легких и ингаляции небулизированного будесонида в период искусственного кровообращения ограничивает проницаемость легочных капилляров, объём внесосудистой воды легких, фракцию легочного шунта. Применение данной технологии оказывает благоприятное влияние на биомеханику дыхания за счёт повышения комплайенса лёгких, что позволяет оптимизировать параметры искусственной вентиляции легких и снизить риск респираторных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Степень достоверности и апробация результатов исследования определяется соответствием дизайна работы критериям доказательной медицины, достаточным объемом наблюдений, использованием комплекса современных методов исследования и обработки полученных данных.

Основные результаты научно исследовательской работы представлены на XVII Тихоокеанском медицинском конгрессе (Владивосток, 2020 г.); X Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины» (Новосибирск, 2021 г.); Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 4-7 апреля 2022 г.); 62–ой сессии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (Москва, 7–9 июня 2022 г.); Международном конгрессе CHEST Congress 2022 (Италия, Болонья, 27-29 июня 2022 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работ, в то числе, 13 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов

диссертаций на соискание учёных степеней, из них 6 статей в журналах, индексируемых в базе данных Scopus и Web of Science.

Внедрение в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность отделений анестезиологии и реанимации Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии (ФЦССХ) (акт внедрения от 27.06.2022 г.), (г. Хабаровск); Медицинского центра ДВФУ (акт внедрения от 20.04.2022 г.) (г. Владивосток).

Личное участие автора. Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении клинико-инструментальных и лабораторных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций по выполненной работе, оформлении текста диссертации.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, аналитического обзора научной литературы, описания методов исследования, изложения собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических предложений и рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа содержит 14 таблиц и 20 рисунков. Список литературы включает 220 источников, из них – 110 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Настоящее исследование является самостоятельным фрагментом научно-исследовательской работы Школы медицины ДВФУ. Исследование проспективное, контролируемое, открытое, рандомизированное и соответствует основным принципам доказательной медицины. В нем участвовал 141 пациент с ИБС, поступивший в клинику для планового коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Предметом исследования явились показатели гемодинамики и легочной волемии, полученные методом транспульмональной термодилуции, а также индикаторы системной воспалительной реакции, транспорта кислорода, биомеханики дыхания в процессе выполнения искусственной вентиляции легких, микромеханические свойства мембран эритроцитов с использованием атомно-силовой микроскопии у больных ИБС до и после коронарного шунтирования.



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Регистрация показателей проводилась на 3-х этапах исследования: после начала искусственной вентиляции легких; завершения процедуры искусственного кровообращения; через 24 часа после коронарного шунтирования. В работе приведены результаты сравнительного анализа эффективности различных технологий защиты лёгких у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ. Работа основана на принципах доказательной медицины с применением комплекса клинических, лабораторных, инструментальных, статистических методов. Критерии включения в исследование: добровольное согласие пациентов с ИБС; показания для изолированного коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения; возраст больных от 50 до 80 лет; наличие у больных сопутствующего диагноза ХОБЛ вне обострения, а также других вариантов коморбидности (метаболического синдрома, поражения периферических артериальных бассейно). Критерии исключения: больные с осложнённым течением послеоперационного периода, не связанного с респираторной дисфункцией; пациенты, требующие длительной инотропной поддержки и

продленной искусственной вентиляции легких; длительность искусственного кровообращения более 120 минут; отказ пациента от участия в исследовании.

При проведении малообъемной искусственной вентиляции легких во время искусственного кровообращения устанавливался режим контролируемой вентиляции по давлению (PCV) с пиковым значением на вдохе не более 15 мбар, дыхательным объемом 3–4 мл/кг из расчёта на идеальную массу тела, положительное давление в конце выдоха не более 5 мбар, частота дыхания 5–6 в минуту, отношение вдоха к выдоху 1:1, фракция кислорода по вдыхаемой смеси (FiO₂) – 0,21. Больным основной группы проводили ингаляцию будесонида (Пульмикорт, AstraZeneca) в дозе 1000 мкг мембранным небулайзером («Aeroneb Pro», Aerogen, Ирландия), встроенным в дыхательный контур искусственной вентиляции легких через Y-образный переходник. Ингаляция начиналась за 5–7 минут до искусственного кровообращения и продолжалась до снятия зажима с аорты медиана продолжительности ингаляции составляла 65,8 минут.

Методы исследования. Методом транспульмональной термодилуции регистрировали следующие параметры гемодинамики и волемии: ударный индекс (УИ), сердечный индекс (СИ), вариабельность пульсового давления (ВПД), вариабельность ударного объема (ВУО), индекс системного сосудистого сопротивления (ИССС), индекс глобального конечного диастолического объема крови (ИГКДО), глобальную фракцию изгнания (ГФИ), индекс функции сердца (ИФС), внесосудистую воду легких (ВСВЛ) и индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ). Кроме того, рассчитывали показатели: легочный объем крови (ЛОК) = ГКДО – ВСВЛ, индекс проницаемости легочных сосудов (ИПЛС) = ВСВЛ / ЛОК, индекс динамической артериальной эластичности ($E_{a_{dyn}}$) = ВПД / ВУО. Для вычисления параметров транспорта кислорода определялся газовый состав артериальной и смешанной венозной крови на газоанализаторе «Radiometer ABL – 800» (Дания). Фиксировали следующие показатели: PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; SvO₂ – сатурацию смешанной венозной крови, взятой из правого предсердия; ctvO₂ – концентрацию кислорода в смешанной венозной крови, ctaO₂ – концентрацию кислорода в артериальной крови; DO₂I – индекс доставки кислорода = (СИ × ctaO₂); VO₂I – индекс потребления кислорода = СИ × (ctaO₂ – ctvO₂). Коэффициент утилизации кислорода (O₂ER) рассчитывали по соотношению (VO₂/DO₂) × 100 %, а легочный шунт крови (Qs / Qt) – по формуле: $Qs/Qt = (CcO_2 - ctaO_2) / (CcO_2 - ctvO_2)$, где CcO₂ – концентрация кислорода в альвеолокапиллярной крови.

Наноструктурные и микромеханические свойства эритроцитов исследовали на сканирующем атомно-силовом микроскопе Bioscope Catalyst («Bruker», США) в сочетании с инвертированным микроскопом Axiovert 200 («Zeiss», Германия). Регистрировали: модуль Юнга кПА; жесткость мембраны эритроцитов, Н/м; силу адгезии, нН; диаметр эритроцитов, нм; высоту бортика,

нм; площадь, $\mu\text{м}^2$; прогиб структуры дискоцита, нм; объём эритроцита, $\mu\text{м}^2$; упруго-эластическую деформацию, нм. Полученные данные анализировались в программах NanoScope Analysis (32 bit) (Bruker, США) и Gwyddion v2.58 (СМІ, Чехия).

Параметры биомеханики легких в процессе искусственной вентиляции легких регистрировали с помощью мониторов аппарата «EVITA XL» и наркозно-дыхательной станции «Primus» (Dräger, Германия). Регистрировали: Pвд – давление вдоха; Pплато – давление плато; Cpat – податливость (комплаинс) легочной ткани; Raw – сопротивление респираторной системы; E – упругость легочной ткани. Рассчитывали также постоянную времени $Tau (5\tau) = (Cpat (\text{л/мбар}) \times Raw (\text{мбар/л/сек})) \times 5$. Методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов R&D Systems (США) определяли: интерлейкин-6 (IL-6); интерлейкин-10 (IL-10); фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α); трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β_1). Клинический анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе MEK 6510 k (Япония). Анализировали: WBC – общее количество лейкоцитов; NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам; PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам.

Методы статистической обработки данных. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного обеспечения STATISTICA 10 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office, 2018) в среде операционной системы Windows 10. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных и категориальных признаков в анализируемых группах осуществляли с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и Пирсона. Анализ полученных данных выполнялся с использованием описательных статистик: медиан (Me) и их 95 % доверительных интервалов (ДИ). Межгрупповой сравнительный анализ проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, а корреляции признаков по методу Спирмена. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Показатели гемодинамики, легочной волемии и транспорта кислорода у больных ИБС с различными вариантами коморбидности до и после коронарного шунтирования

Согласно результатам гемодинамического мониторинга, представленного в таблице 1, наличие исходно сниженных показателей глобальной фракции изгнания и индекса функции сердца у больных с кардиоваскулярной и метаболической коморбидностью и их последующий рост до референсного уровня демонстрирует улучшение функционального статуса миокарда уже через

сутки после его хирургической реваскуляризации. У пациентов с кардио-респираторной коморбидностью отсутствие положительной динамики этих показателей на этапах наблюдения может быть обусловлено системными эффектами персистирующего воспаления и хронической артериальной гипоксемии, ассоциированными с ХОБЛ и препятствующими восстановлению сократительной функции миокарда даже при возобновлении коронарного кровотока. После отхода от искусственного кровообращения у лиц с кардиоваскулярной и метаболической коморбидностью отмечалось снижение индекса системного сосудистого сопротивления, что указывает на сокращение постнагрузки на левый желудочек и улучшение его насосной функции. При респираторной коморбидности показатель индекса системного сосудистого сопротивления в раннем послеоперационном периоде превышал верхнюю границу нормативных значений, что может быть обусловлено более заметным ограничением дилатационного потенциала периферического артериального русла у данной категории больных. В нашем исследовании до начала искусственного кровообращения показатель индекса глобального конечного диастолического объёма у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ был достоверно ниже, чем у пациентов с другими вариантами коморбидности.

Анализ индикаторов легочной волемии (рисунки 2-3) демонстрировал наибольшие значения индексов внесосудистой воды лёгких и проницаемости легочной сосудов при респираторной и метаболической коморбидности на всех этапах исследования. У больных ХОБЛ данные изменения могут быть обусловлены процессами ремоделирования легочной ткани, а у больных ИБС с метаболическим синдромом – избыточным интраабдоминальным давлением.

Как показано в таблице 2, в нашем исследовании увеличение уровня легочного шунтирования крови у больных ХОБЛ после отхода от искусственного кровообращения может быть связан с резко выраженной эндотелиальной дисфункцией легочных сосудов, приводящей к нарушению регуляции их тонуса и препятствующей эффективной реализации рефлекса Эйлера-Лильестранда, следствием чего является сохранение кровотока в невентилируемых альвеолах. Через 24 часа после оперативного лечения фракция шунта у больных всех групп существенно сокращалась за счет вовлечения в процесс дыхания невентилируемых альвеол и ограничения объема внесосудистой жидкости в легких, что иллюстрировалось динамикой индекса внесосудистой воды легких. Несмотря на наличие у всех больных хронической сердечной недостаточности показатель доставки кислорода до начала коронарного шунтирования не выходил за рамки референсных значений, а уровень потребления O_2 был умеренно снижен. На втором этапе исследования в группе больных с респираторной коморбидностью отмечалось наиболее заметное снижение потребления кислорода через сутки после коронарного шунтирования. Эти данные указывают

на более высокий риск гипоксического повреждения тканей и полиорганной недостаточности у данной категории больных.

Таблица 1 – Показатели системной и легочной гемодинамики у больных ИБС с различными вариантами коморбидности (Me, 95% ДИ)

Показатели	ИБС+ПАБ (n=24)	ИБС+ХОБЛ (n=20)	ИБС+МС (n=22)	P
I этап				
ИГКДО, мл (680–800)	989,35 ¹ [911,1;1067,5]	948,5 ² [786,2;1110,8]	1193,56 ³ [993,4; 1393,7]	P ₁₋₄ =0,01; P ₁₋₇ =0,02
ГФИ,% (25–35)	22 ¹ [20;25]	19 ² [18;22]	22 ³ [20;24]	P ₁₋₄ =0,06; P ₁₋₇ =0,04; P ₃₋₉ =0,01
ИФС, л/мин (4,5–6,5)	3,9 ¹ [3,2;4,6]	3,98 ² [3,4;4,6]	3,25 ³ [3,1;3,42]	P ₁₋₄ =0,05; P ₁₋₇ =0,001 P ₃₋₉ =0,0006
ИССС, дин/сек/см–5/м2 (1200–2000)	2345,6 ¹ [1942,76;2748,4]	2320,8 ² [1910,3;2731,36]	2355,89 ³ [1973,08;739,4]	P ₁₋₄ =0,041;P ₁₋₇ =0,002 ; P ₃₋₉ =0,015
ВУО,% (<10)	7,71 ¹ [4,63;10,8]	9,5 ² [7,93;1,11]	7,22 ³ [4,13;10,3]	P ₁₋₄ =0,07; P ₁₋₇ =0,04 P ₃₋₉ =0,03
ВПД,% (<10)	7,76 ¹ [4,8;10,8]	7,67 ² [6,36;8,98]	6,33 ³ [4,34;8,33]	P ₁₋₇ =0,03; P ₃₋₉ =0,02 P ₃₋₆ =0,06
II этап				
ИГКДО, мл (680–800)	902,82 ⁴ [824,6; 981,1]	895,2 ⁵ [810,7; 979,7]	917,89 ⁶ [759,2;1076,5]	P ₂₋₅ =0,06; P ₃₋₆ =0,02
ГФИ,% (25–35)	21 ⁴ [19;24]	18 ⁵ [15;22]	21 ⁶ [18;25]	P ₂₋₅ =0,012; P ₃₋₆ =0,05
ИФС, л/мин (4,5–6,5)	4,32 ⁴ [3,9;4,7]	3,94 ⁵ [3,66;4,23]	4,44 ⁶ [3,62;5,25]	P ₂₋₅ =0,08; P ₃₋₆ =0,007
ИССС, дин/сек/см–5/м2 (1200–2000)	1791,5 ⁴ [1499,1;2084,2]	2359,67 ⁵ [2125,91;2593,4]	1788,4 ⁶ [1600,3;1976,8]	P ₁₋₄ =0,041; P ₂₋₅ =0,05; P ₃₋₆ =0,005
ВУО,% (<10)	8,75 ⁴ [5,23;12,3]	11,5 ⁵ [6,57;16,4]	6,33 ⁶ [3,38; 9,39]	P ₂₋₅ =0,04; P ₃₋₆ =0,06
ВПД,% (<10)	7,94 ⁴ [4,44;11,4]	10 ⁵ [6,35;13,7]	6,33 ⁶ [2,83;9,8]	P ₂₋₅ =0,032; P ₃₋₆ =0,06
III этап				
ИГКДО, мл (680–800)	899,06 ⁷ [806,94; 991,17]	847,33 ⁸ [745,8; 948,8]	897,56 ⁹ [707,01; 1088,11]	P ₄₋₇ =0,05; P ₅₋₈ =0,06; P ₂₋₈ =0,05; P ₆₋₉ =0,07; P ₃₋₉ =0,04;
ГФИ,% (25–35)	26 ⁷ [23;30]	19 ⁸ [16;21]	25 ⁹ [22;28]	P ₄₋₇ =0,003; P ₅₋₈ =0,07; P ₂₋₈ =0,03;P ₆₋₉ =0,06
ИФС, л/мин (4,5–6,5)	4,75 ⁷ [4,4;5,1]	3,83 ⁸ [3,6;4,09]	5 ⁹ [4,2;5,8]	P ₄₋₇ =0,03; P ₅₋₈ >0,05; P ₆₋₉ =0,05;
ИССС, дин/ сек/см–5/м2 (1200–2000)	1646,4 ⁷ [1466,4;1826,3]	2294 ⁸ [2070,7;1517,3]	1589,33 ⁹ [1383,2;1795,5]	P ₄₋₇ =0,002; P ₅₋₈ =0,08; P ₆₋₉ =0,015
ВУО, % (<10)	12,13 ⁷ [9,4;14,9]	16,8 ⁸ [12,2; 21,5]	14,22 ⁹ [9,8;8,6]	P ₄₋₇ =0,07; P ₅₋₈ =0,02; P ₂₋₈ =0,04; P ₆₋₉ =0,026
ВПД,% (<10)	9,94 ⁷ [7,9;12,3]	16,17 ⁸ [12,9;19,5]	12,229 [7,9;16,5]	P ₄₋₇ =0,05; P ₅₋₈ =0,03; P ₆₋₉ =0,02

Примечание: P₁₋₉ – достоверность различий показателей между этапами исследования.

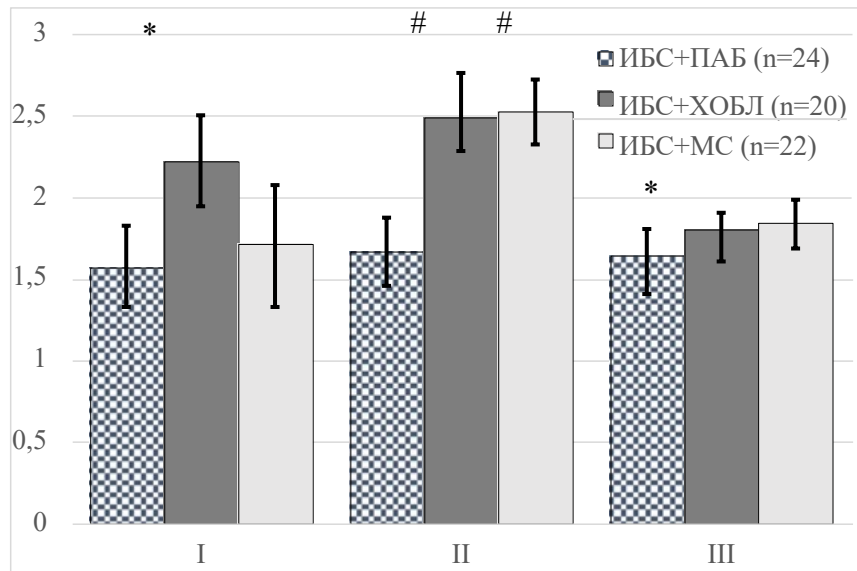


Рисунок 2. Динамика индекса проницаемости легочных сосудов у больных ИБС с различными вариантами коморбидности в процессе коронарного шунтирования с искусственным кровообращением. * – достоверность различий между группами на этапах исследования при $p < 0,05$. I, II, III – этапы исследования.

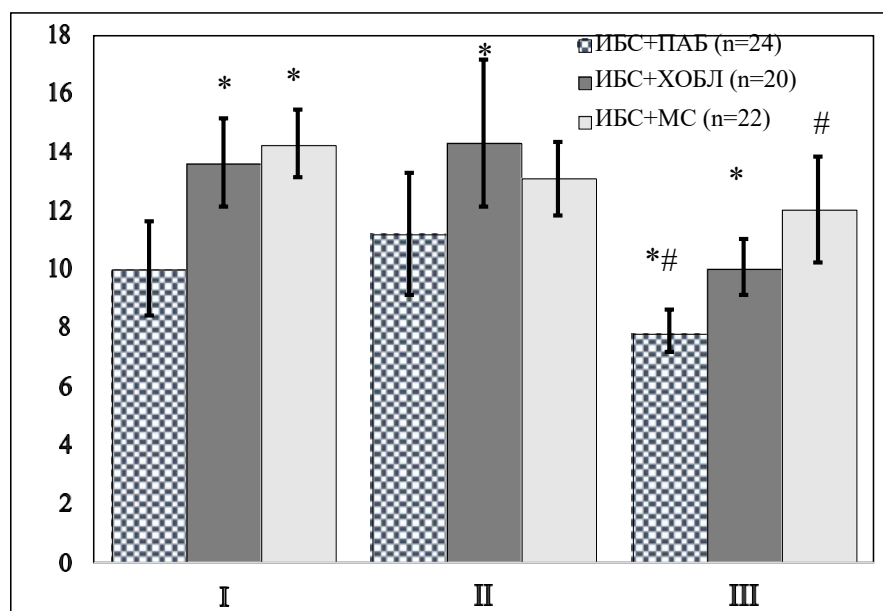


Рисунок 3. Динамика индекса внесосудистой воды легких у больных ИБС с различными вариантами коморбидности в процессе коронарного шунтирования с искусственным кровообращением. * – достоверность различий между группами на этапах исследования при $p < 0,05$. # – достоверность различий между этапами в группах сравнения при $p < 0,05$. I, II, III – этапы исследования.

Таблица 2 – Показатели легочной волемии и транспорта кислорода у больных ИБС с различными вариантами коморбидности (Me, 95% ДИ)

Показатели	I этап			P
	ИБС+ПАБ (n=24)	ИБС+ХОБЛ (n=20)	ИБС+МС (n=22)	
Qs/Qt (4-10%)	14 ¹ [10;18]	16 ² [9;25]	13 ³ [8;18]	P ₁₋₄ =0,08; P ₂₋₅ =0,02; P ₃₋₆ =0,02
DO ₂ I (420-720 мл/м ² мин)	551,3 ¹ [480,68;622,08]	511,47 ² [463,46;558,23]	629,21 ³ [508,15;750,27]	P ₁₋₄ =0,004; P ₂₋₅ =0,015; P ₃₋₆ =0,02
VO ₂ I (200-250 мл/м ² мин)	177,37 ¹ [135,3;219,4]	149,12 ² [38,1;260,13]	192,45 ³ [118,1;266,8]	P ₁₋₄ =0,01; P ₂₋₅ =0,04; P ₃₋₆ =0,1
O ₂ ER, (20-30%)	32 ¹ [26; 38]	31 ² [19;43]	30 ³ [23;37]	P ₁₋₄ =0,05; P ₂₋₅ =0,001; P ₃₋₆ =0,3
II этап				
Qs/Qt (4-10%)	15 ⁴ [19;22]	26 ⁵ [15;37]	16 ⁶ [10;23]	P ₄₋₇ =0,04; P ₅₋₈ =0,02; P ₆₋₉ =0,03
DO ₂ I (420-720 мл/м ² мин)	450,1 ⁴ [408,4;490,1]	416,2 ⁵ [381,12; 450,21]	456,62 ⁶ [380,4; 532,82]	P ₄₋₇ =0,003; P ₅₋₈ =0,77; P ₆₋₉ =0,05
VO ₂ I (200-250 мл/м ² мин)	107,07 ⁴ [86,5;127,6]	92,37 ⁵ [19,56;65,19]	141,45 ⁶ [117,2;165,7]	P ₄₋₇ =0,113; P ₅₋₈ =0,02; P ₆₋₉ =0,25
O ₂ ER, (20-30%)	24 ⁴ [20;28]	22 ⁵ [19;23]	32 ⁶ [26;38]	P ₄₋₇ =0,5; P ₅₋₈ =0,07; P ₆₋₉ =0,5
III этап				
Qs/Qt (4-10%)	7 ⁷ [3;10]	8 ⁸ [5;12]	6 ⁹ [3;9]	P ₁₋₇ =0,027; P ₂₋₈ =0,04; P ₃₋₉ =0,047
DO ₂ I, (420-720 мл/м ² мин)	519,22 [471,9;566,5]	449,58 [329,93;569,24]	548,29 [451,11;638,37]	P ₁₋₇ =0,051; P ₂₋₈ =0,08; P ₃₋₉ =0,1
VO ₂ I (200-250 мл/м ² мин)	131,8 ⁷ [103,85;159,83]	120,33 ⁸ [66,25;174,4]	171,52 ⁹ [107,28;235,76]	P ₁₋₇ =0,1; P ₂₋₈ =0,04; P ₃₋₉ =0,43
O ₂ ER, (20-30%)	25 ⁷ [21;29]	22 ⁸ [19;25]	31 ⁹ [22;39]	P ₁₋₇ =0,06; P ₂₋₈ =0,03; P ₃₋₉ =0,47

Примечание: P₁₋₉ – достоверность различий показателей в группах между этапами исследования.

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о неоднородности изменений циркуляторно-волемического статуса и транспорта кислорода у больных ИБС с различными вариантами коморбидности. Комплексный анализ системообразующих факторов транспорта кислорода в сопоставлении с «нозологическим» портретом коморбидной патологии больных

ИБС позволяет детализировать их функциональный статус, повысить эффективность риск-стратификации и профилактики возможных осложнений в процессе выполнения коронарного шунтирования и в раннем послеоперационном периоде.

Микромеханические свойства эритроцитов у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ до и после коронарного шунтирования

Анализ наноструктурных и микромеханических свойств эритроцитов представленных в таблице 3, показывает, что через 24 часа после искусственного кровообращения у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС происходило увеличение их площади, диаметра, объема и высоты бортика. При этом отмечены разнонаправленные изменения микромеханических свойств мембран эритроцитов: модуль Юнга и жесткость снижались на более чем 50%; сила адгезии и упруго-эластическая деформация увеличивались более чем на 100%.

Оценка рельефа эритроцитов демонстрировала, что изменяется не только форма клеток, но и прогиб их мембраны. В момент силового контакта клетки с кончиком кантилевера пропадал линейный участок между центром эритроцита и его краем, а координаты максимума на срезе мембраны становились размытыми.

Указанные изменения иллюстрировались расчётным показателем прогиба структуры дискоцита, который по сравнению с исходным уровнем увеличился, что косвенно свидетельствовало о резко возросшей податливости мембраны эритроцитов (рисунок 3). У больных ИБС без лёгочной патологии изменения цитоскелета эритроцитов и их биомеханических свойств были менее заметными.

Результаты корреляционного анализа демонстрировали наличие статистически значимых взаимосвязей между некоторыми индикаторами системы транспорта кислорода и биомеханическими параметрами мембран эритроцитов.

Были установлены достоверные положительные корреляции средней интенсивности между показателем доставки кислорода и модулем Юнга ($r=0,73$; $p=0,024$); коэффициент экстракции O_2 и индекс доставки кислорода – с параметром жесткости ($r=0,63$; $p=0,017$ и $r=0,53$; $p=0,042$).

Отрицательные корреляции средней силы фиксировались между силой адгезии, индекса доставки O_2 и коэффициентом экстракции кислорода ($r=-0,6$; $p=0,035$, $r=-0,67$; $p=0,021$), а также показателем упруго-эластичной деформации, показателем доставки кислорода и коэффициентом экстракции ($r=0,61$; $p=0,011$, $r=0,51$; $p=0,024$).

Таблица 3 – Ультраструктурные характеристики эритроцитов у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (МЕ, 95% ДИ)

Показатели	Этапы исследования		P
	до коронарного шунтирования	через 24 часа после коронарного шунтирования	
Средний объём эритроцита, фл	85,4 [82,28; 88,43] ¹	97,3 [91,31; 101,25] ²	P ₁₋₂ =0,0018
	80,0 [76,8; 83,03] ³	91,2 [85,21; 95,55] ⁴	P ₃₋₄ =0,0016
Диаметр эритроцита, нм	7087,6[6805,7;7369,5] ¹	7527,8[5889,6;9166,4] ²	P ₁₋₂ = 0,0015
	6500,7[6220,7;6840,4] ³	6950,6[5900,4;8245,3] ⁴	P ₃₋₄ =0,0013
Высота бортика, нм	340[248,5;431,3] ¹	1717,7[1422,2;2013,2] ²	P ₁₋₂ =0,0001
	320[230,6;411,3] ³	1650[1300,4;1945,7] ⁴	P ₃₋₄ =0,0001
Площадь, мкм ²	55,4[46,25;64,6] ¹	74,6[58,6;90,5] ²	P ₁₋₂ =0,026
	53,2[43,2;61,5] ³	73,2[55,1;83,6] ⁴	P ₃₋₄ =0,021
Прогиб структуры дискоцита, нм	128[108,4;149,3] ¹	2409,7[1305,5;3513,9] ²	P ₁₋₂ =0,0001
	110[92,2;137,1] ³	2221,5[1005,5;2702,1] ⁴	P ₃₋₄ =0,0001
Объём эритроцита, мкм ³	136[63,4;208,6] ¹	161,4[136,2;186,7] ²	P ₁₋₂ =0,043
	116[43,4;180,3] ³	123,4[106,2;146,7] ⁴	P ₃₋₄ =0,043
Модуль Юнга, кПа	33[11,3;55,1] ¹	11,4[11,6; 32,4] ²	P ₁₋₂ =0,0001
	29[10,3;45,1] ³	10,4[9,6; 29,2] ⁴	P ₃₋₄ =0,0001
Жесткость, Н/м	0,02[0,001;0,04] ¹	0,01[0,01;0,03] ²	P ₁₋₂ =0,048
	0,019[0,001;0,035] ³	0,01[0,01;0,03] ⁴	P ₃₋₄ =0,041
Сила адгезии, нН	0,09 [0,02; 0,15] ¹	0,24[0,02;0,49] ²	P ₁₋₂ =0,022
	0,08 [0,03; 0,16] ³	0,2[0,02;0,35] ⁴	P ₃₋₄ =0,022
Упруго эластическая деформация, нм	74,5[36,8;112,2] ¹	165,2[99,02;231,3] ²	P ₁₋₂ =0,012
	73,1[38,1;115,2] ³	155,1[100,2;211,3] ⁴	P ₃₋₄ =0,011
Примечание: в числителе – пациенты с сочетанием ХОБЛ и ИБС, в знаменателе – больные без легочной патологии. P ₁₋₄ – достоверность различий показателей между этапами исследования.			

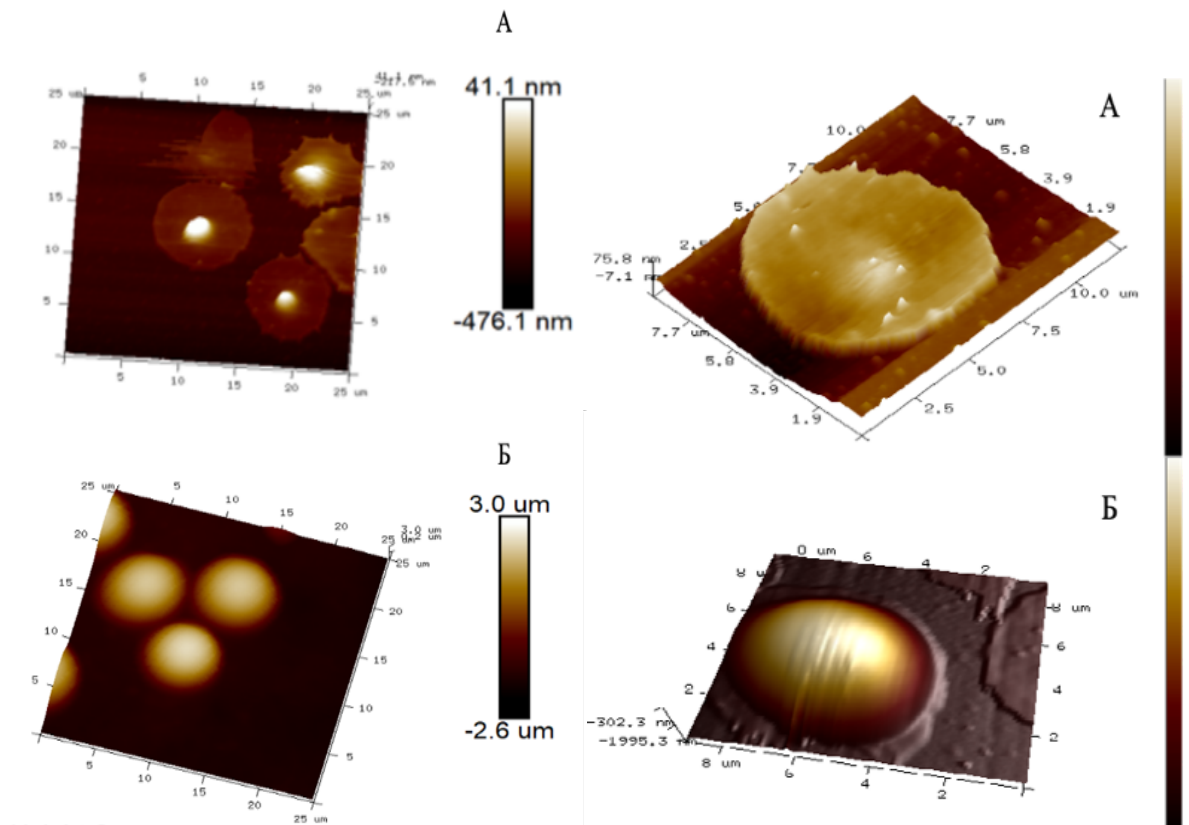


Рисунок 3. 3D-изображение эритроцита у больных ИБС до искусственного кровообращения (А) и через 24 часа после него (Б)

Таким образом, результаты исследования показали, что травматизация эритроцитов в процессе искусственного кровообращения нарушает их структуру и газотранспортную функцию. Деформация мембран эритроцитов активизирует процессы сладжирования, микротромбообразования и способствует развитию послеоперационных осложнений, что особенно важно учитывать у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ.

Оценка индикаторов системной воспалительной реакции у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ до и после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением

Анализ показателей, характеризующих интенсивность воспалительного ответа на факторы кардиохирургического стресса и искусственного кровообращения показал (таблица 4), что у пациентов с респираторной коморбидностью после отхода от искусственного кровообращения и в раннем послеоперационном периоде имеет место более существенный рост маркеров системного воспаления, чем у больных без легочной патологии (таблица 1). В этой когорте больных установлен максимальный рост концентрации IL-6 (100,7 пг/мл) и IL-10 (до 397,1 пг/мл), а также снижение уровня TGF- β_1 (до 19,48 пг/мл).

Таблица 4 – Индикаторы системно воспалительной реакции у больных ИБС до и после коронарного шунтирования (Me, 95% ДИ)

Показатели	Этапы исследования			P
	I	II	III	
IL-6, пг/мл	0,78 [0,48;1,07] ¹ 0,24 [0,03;0,46] ²	43,6 [30,1;57,1] ³ 100,7 [39,3;161,2] ⁴	9,24 [6,76;11,72] ⁵ 17,61 [8,43;26,78] ⁶	P ₁₋₃ =0,0002; P ₃₋₅ =0,0012; P ₁₋₅ =0,0029; P ₂₋₄ =0,002; P ₄₋₆ =0,0034; P ₂₋₆ =0,0012; PI=0,015; PII=0,026; PIII=0,013
IL-10, пг/мл	8 [5,44;10,55] ¹ 7,09 [4,24;9,93] ²	473,1 [400,1;546,1] ³ 397,1 [284,6;509,7] ⁴	40,97 [19,13;62,8] ⁵ 35,22 [19,65;50,8] ⁶	P ₁₋₃ =0,0002; P ₃₋₅ =0,0002; P ₁₋₅ =0,016; P ₂₋₄ =0,002; P ₄₋₆ =0,008; P ₂₋₆ =0,005; PI=0,07; PII=0,04; PIII=0,06
TNF- α , пг/мл	2,1 [1,65;2,55] ¹ 1,83 [1,04;2,22] ²	3,52 [2,82;4,09] ³ 3,47 [2,29;4,63] ⁴	1,69 [1,03;2,34] ⁵ 1,46 [0,8;1,73] ⁶	P ₁₋₃ =0,012; P ₃₋₅ =0,007; P ₁₋₅ =0,07; P ₂₋₄ =0,014; P ₄₋₆ =0,03; P ₂₋₆ =0,044; PI=0,071; PII=0,081; PIII=0,09
TGF- β 1, пг/мл	27,86 [24,04;31,68] ¹ 28,92 [22,27;35,56] ²	21,95 [17,63;26,27] ³ 19,48 [13,69;25,27] ⁴	25,04 [19,82;30,26] ⁵ 18,55 [11,27;25,82] ⁶	P ₁₋₃ =0,04; P ₃₋₅ =0,28; P ₁₋₅ =0,04; P ₂₋₄ =0,0018; P ₄₋₆ =0,046; P ₂₋₆ =0,013; PI=0,07; PII=0,08; PIII=0,04
WBC, 10*9/л	6,78 [5,98;7,58] ¹ 5,77 [4,81;6,73] ²	13,25 [11,85;14,64] ³ 14,78 [12,18;17,37] ⁴	12,08 [9,4;13,05] ⁵ 13,13 [11,9;14,4] ⁶	P ₁₋₃ =0,003; P ₃₋₅ =0,17; P ₁₋₅ =0,00058; P ₂₋₄ =0,003; P ₄₋₆ =0,21; P ₂₋₆ =0,003; PI=0,012; PII=0,04; PIII=0,03
NLR, y. e.	2,2 [1,74;2,65] ¹ 1,83 [1,27;2,38] ²	5,81 [4,44;7,17] ³ 4,47 [3,1;5,84] ⁴	8,45 [7;10,86] ⁵ 8,46 [5,05;11,86] ⁶	P ₁₋₃ =0,006; P ₃₋₅ =0,021; P ₁₋₅ =0,006; P ₂₋₄ =0,02; P ₄₋₆ =0,03; P ₂₋₆ =0,01; PI=0,21; PII=0,036; PIII=0,1
PLR, y.e.	86,78 [71,5;102,01] ¹ 81,86 [46,9;116,7] ²	70,75 [58,34;83,16] ³ 66,77 [47,48;86,06] ⁴	168,3 [146,3;190,3] ⁵ 170,42 [117,8;223] ⁶	P ₁₋₃ =0,23; P ₃₋₅ =0,026; P ₁₋₅ =0,023; P ₂₋₄ =0,063; P ₄₋₆ =0,0062; P ₂₋₆ =0,043; PI=0,09; PII=0,09; PIII=0,06

Примечание: P₁₋₆ – статистическая значимость в группах сравнения между этапами сравнения; P_{I-III} – статистическая значимость между группами на этапах сравнения; в числителе – показатели больных без лёгочной патологии, в знаменателе – в сочетании ХОБЛ и ИБС.

При этом соотношение нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам демонстрировали 2–х кратное увеличение у больных обеих групп на II и III этапах исследования, что указывает на высокий риск постперфузионных осложнений. Результаты корреляционного анализа показали наличие достоверных разнонаправленных связей слабой и средней интенсивности между показателями IL-6, IL-10, TGF- β_1 , TNF- α , общего количества лейкоцитов и отношения нейтрофилов к лимфоцитам и индикаторами волемиического статуса легких. Наиболее выраженными были положительные корреляции IL-6 и IL-10 с индексом проницаемости легочных капилляров и уровнем легочного шунта ($r = 0,61$; $p=0,017$ и $r= 0,54$; $p=0,042$) у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ.

Результаты исследования свидетельствуют о патогенетической роли гиперцитокинемии (IL-6, IL-10, TGF- β_1), дисбалансе в соотношении нейтрофилов и лимфоцитов в нарушении волемиического статуса лёгких. Полученные данные позволяют предположить о целесообразности использования у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ в процессе коронарного шунтирования стресс-лимитирующей терапии, направленной на ограничение активности альтерирующих факторов, ассоциированных с кардиохирургической операцией и искусственным кровообращением.

Сравнительный анализ эффективности технологий интраоперационной защиты легких у больных с кардио-респираторной коморбидностью при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением

В настоящее время отсутствуют убедительные данные об эффективности изолированной малообъемной искусственной вентиляции легких в период искусственного кровообращения для профилактики постперфузионных повреждений лёгких. В нашем исследовании было показано, что изолированная искусственная вентиляция легких с редуцированными дыхательными объемами не позволяет оптимизировать волемический статус легких, транспорт кислорода и биомеханику дыхания в постперфузионном периоде коронарного шунтирования у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС (таблица 5). Результаты исследования продемонстрировали, что применение протективной искусственной вентиляции легких в период экстракорпорального кровообращения в комбинации с ингаляционным введением небулизированного будесонида у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ ограничивает накопление внесосудистой воды легких, фракцию легочного шунта, улучшает оксигенирующую функцию легких и их биомеханические свойства в постперфузионном и раннем послеоперационных периодах (рисунок 4).

Таблица 5 – Показатели легочной волемии, транспорта кислорода и биомеханики легких у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС в процессе коронарного шунтирования с искусственным кровообращением (Me,95 % ДИ)

Показатели	I этап	II этап	III этап	P
ИВСВЛ, мл/кг (3–7)	<u>12,1[8,4;13,7]</u> 11,7[8,5;14,5]	<u>9,8[9,6;11,2]</u> 10,8[9,8;13,6]	<u>8,3[7,2;12,5]</u> 10,4[9,2;12,8]	P ₁ =0,08 P ₂ =0,023 P ₃ =0,02
ИПЛС, у. е. (1–3)	<u>2,4 [2,1;2,8]</u> 2,7 [2,3;3,2]	<u>1,8[1,2;2]</u> 2,6[2,2;3]	<u>1,6[1,2;1,7]</u> 2,5[1,8;3]	P ₁ =0,15; P ₂ =0,03; P ₃ =0,012
DO ₂ I, мл/м ² мин (420–720)	<u>522[480,8;570,6]</u> 537,4[433,7;641,1]	<u>609[568,4;704,6]</u> 444,6[372,8;516,5]	<u>646,2[513,1;708,2]</u> 551,1[299,5;802,8]	P ₁ =0,1 P ₂ =0,012 P ₃ =0,027
VO ₂ I, мл/м ² мин (200–250)	<u>178,8[149,7;194,3]</u> 173,4[122;224,6]	<u>156[135,6;206,5]</u> 130,4[108,2;174,5]	<u>186,7[140,6;241,2]</u> 176,8[123,5;246,2]	P ₁ =0,047 P ₂ =0,031 P ₃ =0,041
Qs/Qt, % (3–7)	<u>5,7[4;6]</u> 6,2 [4,8;7]	<u>6,7[5,8;7,4]</u> 8,5[6,7;10]	<u>5,4[4,8;6,5]</u> 7,6[6,8;9,2]	P ₁ =0,08 P ₂ =0,001 P ₃ =0,02
PaO ₂ /FiO ₂ у.е. (>300)	<u>465,3[340,4;451,3]</u> 435,2[417,4;493,1]	<u>375[110,4;499,6]</u> 290,7[260,7;310,6]	<u>448,6[318,3;527,1]</u> 310,3[260,4;330,2]	P ₁ =0,05; P ₂ =0,03 P ₃ =0,003
C _{рат} , мл/мбар (60–100)	<u>61[36,2;85,7]</u> 74,72[65;84,3]	<u>68,3[50,3;86,4]</u> 44,2[32,6;55,8]	<u>74,3[56;87,3]</u> 54,2[42,6;65,8]	P ₁ =0,09 P ₂ =0,046 P ₃ =0,041
R _{aw} , мбар/л/сек. (6–9)	<u>13[2;24]</u> 8[5;10]	<u>6[5;7]</u> 19[8;29]	<u>6[5;7]</u> 21[12;29]	P ₁ =0,021 P ₂ =0,027 P ₃ =0,017
5τ, с	<u>3,5[0,87;6,4]</u> 2,6[1,71;4]	<u>1,7[1,66;2,1]</u> 4,3[3,2;5,3]	<u>2,1[1,7;2,7]</u> 5,7[2,6;6,7]	P ₁ =0,051 P ₂ =0,016 P ₃ =0,023

Примечание. В числителе – комбинация искусственной вентиляции легких малыми дыхательными объемами с ингаляцией будесонида; в знаменателе – изолированная искусственная вентиляция легких малыми дыхательными объемами. В скобках указаны нормативные значения показателей. P₁₋₃ – достоверность различий между группами на этапах сравнения.

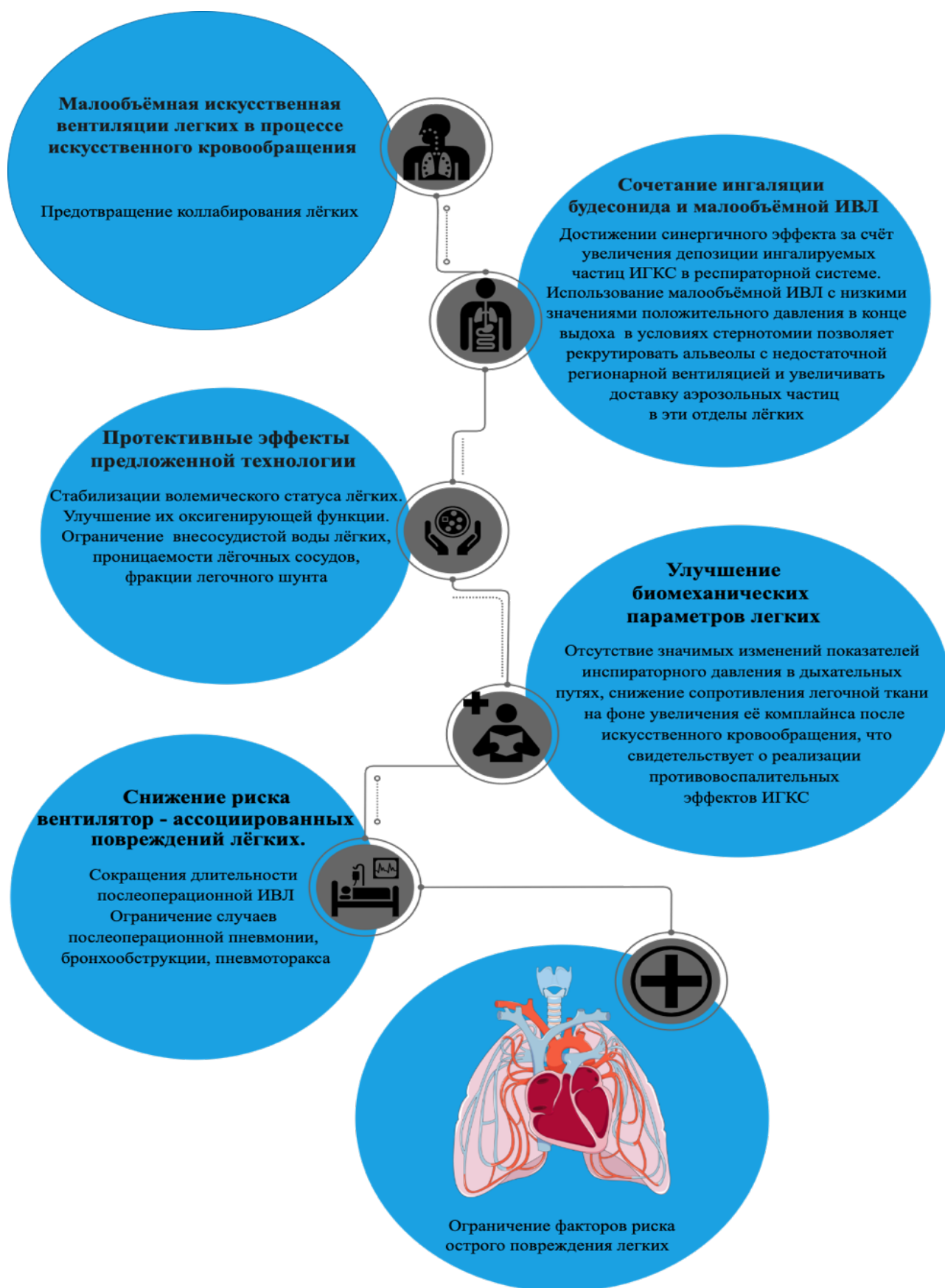


Рисунок 4. Концептуальная схема протективных эффектов небулизированного будесонида в отношении риска развития острых повреждений легких у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ.

ВЫВОДЫ

1. Комплексный анализ индикаторов гемодинамики и легочной волемии в процессе коронарного шунтирования с искусственным кровообращением и в раннем послеоперационном периоде показал, что у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ по сравнению с больными без легочной патологии имеют место более выраженные проявления систолодиастолической дисфункции миокарда, увеличение проницаемости легочных капилляров, объема внесосудистой воды легких, свидетельствующие о возрастающем риске острого повреждения легких.

2. У больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ после коронарного шунтирования регистрируется более выраженное снижение доставки и потребления кислорода, а также максимальное усиление внутрилегочного шунтирования крови по сравнению с больными без легочной патологии.

3. Анализ наноструктурных показателей эритроцитов после искусственного кровообращения указывает на деформацию их цистоскелета (увеличение объема, площади и высоты бортика) и нарушение микромеханических свойств мембраны (снижение продольной упругости и жесткости, увеличение силы адгезии и упруго-эластической деформации). Указанные изменения ассоциируются с нарушением доставки, потребления и утилизации кислорода.

4. У пациентов с кардио-респираторной коморбидностью по сравнению с больными ИБС без легочной патологии имеет место более выраженный системный воспалительный ответ на операционный стресс, что иллюстрируется резкой дискоординацией цитокинового профиля и соотношения нейтрофилов к лимфоцитам. Корреляционный анализ указывал на патофизиологическую взаимосвязь индикаторов системной воспалительной реакции с нарушением волемического статуса легких.

5. У больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ комбинация малообъемной искусственной вентиляции легких и ингаляции небулизированного будесонида в период искусственного кровообращения снижает проницаемость лёгочных капилляров, объем внесосудистой воды легких, фракцию легочного шунта и улучшает оксигенирующую функцию легких в постперфузионном и в раннем послеоперационном периодах коронарного шунтирования. Небулизированный будесонид оказывает благоприятное влияние на биомеханику дыхания в процессе искусственной вентиляции легких за счёт снижения сопротивления легочной ткани и повышения её комплайнса, что позволяет оптимизировать параметры искусственной вентиляции легких и снизить риск вентилятор-ассоциированных повреждений лёгких.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Может быть рекомендовано использование транспульмональной термодилуции у больных с коморбидностью ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких в комплексном мониторинге гемодинамического и волевического статуса с целью детализации функционального статуса больного и оказания персонализированной медицинской помощи в процессе выполнения коронарного шунтирования и в раннем послеоперационном периоде.

Может быть рекомендован метод интраоперационной защиты легких, основанный на сочетании ингаляции небулизированного будесонида и малообъемной искусственной вентиляции легких в период искусственного кровообращения для профилактики постперфузионных респираторных осложнений при кардиохирургических операциях у пациентов с сочетанием хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. Сергеев Е.А. Периоперационное ведение больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса в кардиохирургии: интраоперационное ведение, защита миокарда и послеоперационный период (часть 2) / Н.К. Клышко, Е.А. Сергеев, А.А. Фургал [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2020. – Т. 62, №. 6. – С. 506–512.
2. Сергеев Е.А. Волевический статус легких и транспорт кислорода у больных ишемической болезнью сердца с различными вариантами коморбидности до и после коронарного шунтирования / Б.И. Гельцер, Е.А. Сергеев, В.Н. Котельников [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – С. 50–56.
3. Сергеев Е.А. Гемодинамический статус пациентов с различными вариантами коморбидности ишемической болезни сердца до и после коронарного шунтирования / Б.И. Гельцер, Е.А. Сергеев, В.Н. Котельников [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, №. 3. – С. 29–37.
4. Сергеев Е.А. Коморбидность ишемической болезни сердца и ее значение в прогнозировании результатов аортокоронарного шунтирования / В.Ю. Рублев, Б.И. Гельцер, Е.А. Сергеев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21, №. 1. – С. 152–161.
5. Сергеев Е.А. Оценка протективных эффектов будесонида у больных с кардиореспираторной коморбидностью при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением / Е. А. Сергеев, Б. И. Гельцер, В. Н.

Котельников [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, №. 2. – С. 23–31.

6. Sergeev E. Hemodynamic status of patients with different variants of ischemic heart disease comorbidity before and after coronary bypass grafting / E. Sergeev // CHEST Congress 2022 Abstracts. – 2022. – Т. 161, №. 6. Supplement. – С. A22.

7. Sergeev E. Ultrastructural characteristics of erythrocytes and their relationship with oxygen transport in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass grafting / E. Sergeev, B. Gelsler // CHEST Congress 2022 Abstracts. – 2022. – Т.161, № 6. Supplement. – С. A21.

8. Сергеев Е.А. Будесонид как средство интраоперационной защиты легких при коронарном шунтировании у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца: пилотное исследование / Б.И. Гельцер, В.Н. Котельников, Т.А. Бродская // Пульмонология. – 2022. – Т.32, №. 5. – С. 687–695.

9. Сергеев Е.А. Волевический и гемодинамический статус пациентов с коморбидностью ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких до и после реваскуляризации миокарда / Б.И. Гельцер, Е.А. Сергеев, В.Ю. Рублев [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – №. 74. – С. 8–15.

10. Сергеев Е.А. Информативность гемодинамических индикаторов у пациентов с ишемической болезнью сердца в прогнозировании результатов аортокоронарного шунтирования / В.Ю. Рублев, Е.А. Сергеев, Б.И. Гельцер // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – Т.79, №. 1. – С. 16–22.

11. Сергеев Е.А. Оценка индикаторов легочной волемии и системной воспалительной реакции у пациентов с коморбидностью хронической обструктивной болезни лёгких и ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования / Е.А. Сергеев, Б.И. Гельцер, С.М. Саид Шох [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – №. 80. – С. 8–17.

12. Сергеев Е.А. Сравнительный анализ эффективности технологий интраоперационной защиты легких у больных с кардио-респираторной коморбидностью при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением / Е.А. Сергеев, Б.И. Гельцер, Т.А. Бродская [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. – Т. 88, №. 2. – С. 44–49.

13. Сергеев Е.А. Ультраструктурные характеристики эритроцитов и их взаимосвязь с транспортом кислорода у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением / Е.А. Сергеев, М.Е. Шмелев, Б.И. Гельцер, В.Н. Котельников // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – №. 81. – С. 70–77.

Публикации в других научных изданиях

1. Сергеев Е.А. Волевический и гемодинамический статус пациентов с коморбидностью ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких до и после реваскуляризации миокарда / Е.А. Сергеев, А.А. Силаев, Н.В. Савушкина // Атеросклероз. – 2021. – Т. 17. – №. 3. – С. 31.
2. Сергеев Е.А. Гемодинамический статус пациентов с различными вариантами коморбидности ишемической болезни сердца до и после коронарного шунтирования / Е.А. Сергеев, А.А. Силаев, Н.В. Савушкина // Атеросклероз. – 2021. – Т. 17, №. 3. – С. 31–32.
3. Сергеев Е.А. Интраоперационная защита легких небулизированным будесонидом при коронарном шунтировании у больных с коморбидностью хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца/ Е.А. Сергеев, Б.И. Гельцер // Кардиологический вестник. – 2022. Т. 17, спецвыпуск. – С. 78.
4. Сергеев Е.А. Протективные эффекты комбинации малообъемной вентиляции легких и ингаляции небулизированного будесонида у больных с кардиореспираторной коморбидностью в процессе коронарного шунтирования с искусственным кровообращением / Е.А. Сергеев, Б.И. Гельцер // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, спецвыпуск. – С. 78–79.
5. Сергеев Е.А. Технология защиты легких будесонидом при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением у больных с сочетанием хронической обструктивной болезни лёгких и ишемической болезни сердца/ Е.А. Сергеев, Б.И. Гельцер, А.Е. Тарасов // XXIX Российский национальный конгресс «человек и лекарство» 4–7 апреля 2022 г. Сборник тезисов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2022. – Т. 21, №. 2s. – С. 21–22.
6. Сергеев Е.А. Оценка эффективности технологии защиты легких комбинацией ингаляции будесонида и искусственной вентиляции легких у пациентов с коморбидностью ишемической болезни сердца и хронической болезни легких в процессе коронарного шунтирования с искусственным кровообращением / Е.А. Сергеев, Б.И. Гельцер, А.Е. Тарасов // XXIX Российский национальный конгресс «человек и лекарство» 4–7 апреля 2022 г. Сборник тезисов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2022. – Т. 21, №. 2s. – С. 14–15.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- τ (5 τ) – постоянная времени τ
 DO_2I – индекс доставки кислорода
 FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой смеси
IL-6 – интерлейкин 6

IL-8 – интерлейкин 8

NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам

P_{aO_2} – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови

P_{aO_2}/F_{iO_2} – индекс оксигенации

PCV – режим контролируемой вентиляции по давлению

PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам

Q_s/Q_t – фракция вено-артериального шунтирования крови

R_{aw} – сопротивление респираторной системы

TGF- β_1 – трансформирующий фактор роста-бета

TNF- α – фактор некроза опухоли альфа

VO_2I – индекс потребления кислорода

WBC – общее количество лейкоцитов