

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Дальневосточный федеральный университет»
Школа медицины

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
чл.-корр. РАН Гельцер Борис Израйльевич

Владивосток, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ОСТРЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЛЁГКИХ И МЕТОДАХ ИХ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ИБС ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. Патофизиологические механизмы острых повреждений лёгких при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением	13
1.2. Коморбидность ИБС и ХОБЛ, и её значение в прогнозировании результатов коронарного шунтирования.....	17
1.3. Предиктивный потенциал индикаторов системного и легочного кровообращения для оценки риска острого повреждения легких у больных ИБС при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением	21
1.4. Технологии защиты лёгких при кардиохирургических операциях с экстракорпоральным кровообращением.....	29
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Клиническая характеристика больных	34
2.2. Методы исследования.....	40
2.2.1. Исследование гемодинамических и волевических показателей методом транспульмональной термодилуции	40
2.2.2. Исследование системы транспорта кислорода	41
2.2.3. Атомно-силовая микроскопия эритроцитов	42
2.2.4. Исследование биомеханических параметров легких	43
2.2.5. Исследование индикаторов системной воспалительной реакции	43
2.3. Методы статистической обработки данных.....	43

ГЛАВА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО И ВОЛЮМЕТРИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ИБС И ХОБЛ ДО И ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ . 45

- 3.1. Гемодинамический статус у больных с сочетанием ИБС И ХОБЛ при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением 45
- 3.2. Оценка системы транспорта кислорода у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением 53
- 3.3. Микромеханические свойства эритроцитов у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ до и после коронарного шунтирования . 56
- 3.4. Анализ индикаторов системной воспалительной реакции у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением 63

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ЗАЩИТЫ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ИБС И ХОБЛ В ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ..... 69

- 4.1. ИВЛ с редуцированными дыхательными объёмами как способ защиты лёгких у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ в процессе коронарного шунтирования с искусственным кровообращением 69
- 4.2. Оценка протективных эффектов будесонида для профилактики острого повреждения легких у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ 76
- 4.3. Анализ частоты развития респираторных осложнений у пациентов с коморбидностью ХОБЛ и ИБС 82

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 89

ВЫВОДЫ 115

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 118

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 117

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 120

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность болезней системы кровообращения в Российской Федерации (РФ) за последние 10 лет увеличилась на 54,2%, несмотря на значительное число программ их профилактики и лечения. В структуре этих заболеваний доминирует ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая занимает одну из лидирующих позиций в показателях смертности и инвалидизации трудоспособного населения [16, 20, 40, 97]. Коморбидность хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) и 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% [3, 8, 47, 126]. Коронарное шунтирование относится к самым передовым методам реваскуляризации пораженных участков сосудистого русла 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 [41, 83, 86, 87]. Одной из важнейших проблем открытой кардиохирургии являются респираторные осложнения, ассоциирующиеся с острыми повреждениями легких после искусственного кровообращения, процент реализации рисков которых существенно больше у лиц с ХОБЛ, чем среди больных без лёгочной патологии. [9, 47, 70, 71]. Патологические эффекты искусственного кровообращения связаны с системным воспалительным ответом клеток крови на контакт с контуром экстракорпорального кровообращения, что приводит к повреждению эндотелия легочных сосудов и альвеолярной ткани [27, 75, 82, 94, 106]. Проницаемость легочных капилляров и объем внесосудистой жидкости, которая находилась в легких при сочетании ИБС и ХОБЛ сразу после завершения искусственного кровообращения и через сутки после операции были значительно выше, чем у больных ИБС и других

вариантах коморбидности [24, 25]. В настоящее время общепринятым подходом при выполнении коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения является отключение искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ), 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. Восстановление кровотока в ишемизированных лёгких запускает патологические процессы, которые включают избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, лейкоцитарную инфильтрацию паренхимы лёгких, микротромбообразование, снижение функциональности сурфактанта [13]. Выраженность острого повреждения легких после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением может варьировать от субклинических проявлений до респираторного дистресс-синдрома, который встречается у 2% больных [13, 36].

Таким образом, патогенез острого повреждения легких 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 [17, 32]. Использование ИВЛ малыми дыхательными объёмами при проведении искусственного кровообращения улучшало оксигенирующую функцию лёгких в раннем послеоперационном периоде [85].

Вместе с тем, в литературе отсутствуют данные об исследованиях патофизиологических механизмов развития острых повреждений легких в процессе коронарного шунтирования с искусственным кровообращением и использования 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 [13, 72, 73]. При этом представления об ингаляционных глюкокортикостероидах, как патогенетическом методе интраоперационной защиты легких при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением отсутствуют.

Цель исследования

На основе комплексных клинико-лабораторных и функциональных исследований определить патофизиологические закономерности развития острого повреждения легких у больных с коморбидностью ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением и оценить протективный потенциал небулизированного будесонида для их профилактики.

Задачи исследования

1. Оценить особенности кардиогемодинамики и волемического статуса лёгких у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких в сопоставлении с другими вариантами коморбидности ишемической болезни сердца 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 ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких до и после коронарного шунтирования.

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

4. Установить характер взаимосвязей индикаторов системной воспалительной реакцией и лёгочной волемии у больных с коморбидностью ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких до и после коронарного шунтирования.

5. Оценить эффективность интраоперационного введения небулизированного будесонида для коррекции показателей легочной волемии, оксигенирующей функции лёгких у больных с коморбидностью ишемической

болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением.

Научная новизна

Получены новые данные о патофизиологических закономерностях развития реперфузионного повреждения лёгких после хирургической реваскуляризации миокарда, выполненной в условиях искусственного кровообращения.

Приоритетными являются данные о том, что у пациентов с сочетанием ИБС и ХОБЛ в интраоперационном и 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 микромеханических свойств мембран эритроцитов, что ассоциируется с воздействием неблагоприятных факторов искусственного кровообращения.

Доказан протективный эффект интраоперационного введения небулизированного будесонида в сочетании с использованием ИВЛ редуцированными дыхательными объёмами в процессе искусственного кровообращения, который проявлялся снижением интенсивности накопления внесосудистой воды легких, улучшением биомеханики легких, их оксигенирующей функции в раннем послеоперационном периоде.

На основании полученных результатов комплексного анализа гемодинамических и волемических показателей, оценки микромеханических свойств эритроцитов, и системного воспалительного ответа после искусственного кровообращения, разработаны концептуальные схемы,

отражающие патогенетически значимые факторы развития острого повреждения легких у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС и влияние на них технологии защиты легких на основе ингаляции небулизированного будесонида и малообъемной искусственной вентиляции легких в период искусственного кровообращения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные расширяют представления о механизмах патогенеза острых повреждений лёгких у больных ИБС после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением, основанные на изучении показателей системного воспалительного ответа, транспорта кислорода и других индикаторов операционного стресса. Дано патофизиологическое обоснование использования ингаляционных глюкокортикостероидов в качестве средств интраоперационной защиты лёгких при кардио-респираторной коморбидности.

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 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» (ДВФУ). Материалы диссертации используются в лекционном курсе и практических занятиях в академических департаментах фундаментальной и клинической медицины, а также при подготовке специалистов в системе высшего профессионального постдипломного образования Школы медицины ДВФУ (акт внедрения от 20.04.2022 г.).

Методология и методы исследования

Настоящее исследование является самостоятельным фрагментом научно-исследовательской работы Школы медицины ДВФУ. Исследование

перспективное, контролируемое, открытое, рандомизированное и соответствует основным методологическим принципам. 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 ИВЛ, микромеханические свойства мембран эритроцитов с использованием атомно-силовой микроскопии. Регистрация показателей проводилась на 3-х этапах исследования: после начала ИВЛ; после 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.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких 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, увеличением проницаемости легочных сосудов, объёма внесосудистой воды легких, фракции лёгочного шунта и ухудшением транспорта кислорода.

2. У больных с коморбидностью ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких интенсивность системного воспалительного ответа и степень нарушения микромеханических свойств мембран эритроцитов существенно выше, чем у больных ишемической болезнью сердца 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 результатов исследования определяется соответствием дизайна работы критериям доказательной медицины, достаточным объемом наблюдений, репрезентативностью комплексного обследования пациентов с использованием валидных методов исследования и обработки полученных данных методами статистического анализа.

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

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); Медицинский центр 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.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, в то числе, 10 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание учёных степеней, из них 5 статей в журналах, индексируемых в базе данных Scopus и Web of Science.

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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ ОСТРЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЛЁГКИХ И МЕТОДАХ ИХ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ИБС ПРИ КРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Патолофизиологические механизмы острых повреждений лёгких при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением

Несмотря на совершенствование технологий коронарного шунтирования, искусственное кровообращение остаётся неотъемлемым элементом кардиохирургических операций на открытом сердце, а послеоперационные респираторные осложнения ограничивают эффективность и результативность оперативного лечения. Тяжесть которых варьируется от бессимптомных проявлений гипоксемии, которая встречается у 75% оперированных, до развития острого респираторного дистресс-синдрома, который развивается у 2% пациентов, перенесших оперативное лечение с применением искусственного кровообращения, при этом смертность от данного осложнения составляет более 50% [8, 9].

Известно, что в процессе проведения искусственного кровообращения в человеческом организме запускается множество патологических реакций, среди которых наибольшее значение принадлежит системному воспалительному ответу – воздействие которого приводит к нарушению проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, продукции сурфактанта в альвеолах, к формированию микроателектазов в легочной ткани и, как следствие, снижению площади газообмена. В отечественных и иностранных источниках литературы такой патофизиологический процесс описывается, как «насосное легкое» или «постперфузионный легочный синдром» [53, 101, 125].

Общеизвестно, что кардиологические больные в послеоперационном периоде имеют повышенные риски развития пневмонии, ателектазов, интерстициального отека легких и других осложнений со стороны дыхательной системы. Так, по данным различных авторов, развитие пневмонии после операции на открытом сердце было зарегистрировано у 4,2–20% пациентов кардиохирургического профиля [8, 9], а формирование острой дыхательной недостаточности на фоне ателектазов легких – от 16,6 до 88% [9, 85, 89]. Значительные различия в частоте осложнений, по-видимому, обусловлены отсутствием единых диагностических критериев [8, 15, 34].

С патофизиологической точки зрения, практически после любой кардиохирургической операции с применением искусственного кровообращения изменения в лёгких можно описать характерными признаками не специфического воспаления имеющего ряд ключевых детерминант (увеличение легочного шунта, ателектазирование, увеличение альвеолярно-артериальной разницы по кислороду, рост содержания внесосудистой воды легких, снижение податливости и эластичности легочной ткани), но не всегда это приводит к развитию дыхательной недостаточности в раннем послеоперационном периоде [83]. Важно учитывать, что развитие данного осложнения имеет полиэтиологичную природу и развиваться на фоне таких состояний, как пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, парез диафрагмы, гидроторакс, аспирационный синдром и другие [21, 42, 128, 186].

Респираторные нарушения после открытых операций на сердце определяются рядом патофизиологических детерминант, к одной из которых относят полное прекращение или снижение кровотока в лёгких во время искусственного кровообращения. Известно, что легкие имеют двойной кровоток: первой и основной магистралью (90–95%) является сеть легочных артерий, приносящий не оксигенированную (смешанную венозную) кровь из правых камер сердца к легким, с последующей оксигенации в результате контакта с альвеолокапиллярной мембраной и газообмена в вентилируемых

альвеолах. Второй сетью кровоснабжения являются ветви бронхиальной артерии, обеспечивающие легкие оксигенированной кровью из большого круга кровообращения [80]. Циркуляция по бронхиальной артерии составляет не более 10% от общего лёгочного кровотока, основной областью кровоснабжения которой являются бронхи [3, 80, 153]. Благодаря артериально-артериальным анастомозам в бронхиальных артериях, при недостаточности кровотока в системе лёгочных артерий, они могут расширяться для кровоснабжения пораженных участков легких [80, 153].

В процессе искусственного кровообращения после смены типа кровотока и отсутствия вентиляции в кровеносной системе легких увеличивается сосудистое сопротивление. В связи с этим легкие будут максимально подвержены ишемическому воздействию в процессе экстракорпорального кровообращения. Последующее восстановление кровотока в системе малого круга кровообращения и реперфузия легких приведёт к воздействию на них негативных факторов системной воспалительной реакции, а именно: провоспалительных цитокинов, протеолитических ферментов, факторов оксидативного стресса, метаболитов арахидоновой кислоты, факторов, активирующих тромбоциты, высоких концентраций оксида азота, эндотелина-1, усугубляющих ишемическо-реперфузионные повреждения в легочной ткани, что способствует ускорению процессов апоптоза или некроза клеток лёгочной ткани [130].

Основной причиной системной воспалительной реакции в процессе искусственного кровообращения является контакт клеток крови с синтетическим контуром магистралей аппарата экстракорпорального кровообращения. С последующим выбросом к магистральный кровоток большого количества стресс-факторов. К самым распространенным среди которых относятся повышение концентрации в крови интерлейкина-6, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли-альфа, трансформирующего фактора роста-бета. Контактная активация воспалительных реакций находит множество способов реализации, тесно связанных с клеточным

и гуморальными путями, конечными эффектами этих процессов будет системная воспалительная реакция [27, 32, 39].

Немаловажная роль в интенсификации системного воспаления отводится изменению магистрального кровотока с пульсирующего на линейный, что приводит к умеренной ишемии органов и тканей большого круга кровообращения [34].

Во время основного этапа кардиохирургической операции, когда осуществляется полный левожелудочковый обход, вскрытие плевральных полостей и регионарная гипотермия средостения, кровоток в легочных артериях полностью прекращается, вентиляция легких снижается или отключается полностью, что приводит к снижению функциональной активности сурфактанта [121, 142].

Связанные с искусственным кровообращением тяжелые водно-электролитные нарушения, а также увеличение кислородной цены дыхания в условиях гиперкатаболизма на фоне системной воспалительной реакции, способствуют развитию быстрой утомляемости, слабости, и, как следствие, неэффективности работы дыхательной мускулатуры, что затрудняет «отлучение от ИВЛ» в раннем послеоперационном периоде [5, 8, 34]. Важным гемодинамическим фактором, ухудшающим газообмен в периоперационном периоде кардиохирургического вмешательства, является легочная гипертензия различного генеза. У больных ИБС и ХОБЛ повышение давления в легочной артерии встречается 50–70% в различной степени выраженности [8, 80]. В условиях гипоксемии происходит дополнительная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, элементы которой усиливают процессы гипертрофии и фиброобразования сердечной мышцы. Также, ангиотензин-II обладает выраженным вазоконстрикторным эффектом на сосуды малого круга кровообращения дополнительно усиливая легочную гипертензию и образование ренина, соответственно, тем самым замыкается порочный патогенетический цикл. Что и будет являться, фактором риска

у больных с кардио-респираторной коморбидностью в процессе коронарного шунтирования с искусственным кровообращением [3, 72, 80].

В раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования у больных фиксируется выраженное ограничение вдоха, нарушение раскрытия альвеол, что ограничивает площадь газообмена в лёгких и способствует развитию или прогрессированию ателектазирования лёгочной ткани [9, 174]. Также фактором риска реализации острого повреждения легких является парез кишечника у пациентов, который приводит к высокому стоянию купола диафрагмы и транслокации условнопатогенных микроорганизмов по системе лимфатических сосудов в легкие, что приводит к прогрессированию инфекционного процесса с увеличением риска развития острого повреждения лёгочной ткани и пневмонии [3, 36, 47].

Таким образом, к основными патогенетическими факторам острого повреждения легких при операциях коронарного шунтирования с искусственным кровообращением относят системно воспалительную реакцию, дисфункцию сурфактанта, нарушение вентиляции во время основного этапа оперативного лечения. На сегодняшний день не выделен и не определен наиболее значимый механизм патогенеза формирования повреждения легких у кардиохирургических пациентов во время проведения операций на открытом сердце с применением искусственного кровообращения.

1.2. Коморбидность ИБС и ХОБЛ, и её значение в прогнозировании результатов коронарного шунтирования

Согласно данным эпидемиологических исследований, в РФ распространенность ХОБЛ в общей популяции составляет 15,3%, а среди лиц с респираторными симптомами – 21,8%. При этом данная патология занимает четвертое место в структуре всех причин смертности взрослого населения [104].

На сегодняшний день принято считать, что ведущей причиной смерти пациентов с ХОБЛ является патология сердечно-сосудистой системы, а не респираторной, как считалось ранее, это продемонстрировали современные крупные международные и отечественные исследования [108]. Наиболее распространенной гипотезой прошлого десятилетия была «теория о сдерживающем влиянии ХОБЛ» на формирование и течение коронарной патологии сердца. В это же период была сформирована концепция «дистропии» заболеваний или «взаимного отторжения», а такие болезни, как ХОБЛ и ИБС рассматривались в качестве традиционных примеров подобного взаимодействия. Тем не менее последующие работы и наблюдения демонстрировали тесную достоверную связь между заболеваниями ХОБЛ и ИБС и в итоге опровергли эту концепцию [8, 206]. Так в исследованиях, посвященных причинам летальности пациентов с ХОБЛ установлено, что в 46,7% случаев у больных были обнаружены признаки атеросклеротического поражения венечных артерий, а в 21,7% изменения основных магистральных сосудов были резко выражены [88]. В свою очередь, было установлено, что сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия у пациентов с ХОБЛ и ИБС является наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией. В ряде работ продемонстрирована взаимосвязь между риском развития острых сердечно-сосудистых катастроф и снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁). Согласно данным полученным в течении пятнадцати лет наблюдения – высокие риски смерти от ИБС прогнозируется, если показатель ОФВ₁ определяется ниже 73-75%, при дальнейшем снижении ОФВ₁ на каждые десять процентов – риски развития смертности от коронарных событий увеличивались на 28%, а риски развития не фатальных сердечно-сосудистых событий – на 20% [88, 86, 104].

Отмечено, что сочетание ХОБЛ и ИБС значительно возрастает в старшей возрастной группе. Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в экономически развитых странах, доля пациентов с кардио-респираторной коморбидностью в старшей возрастной группе составляет

более 62% от общей структуры болезней. При этом уровень летальности пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС составляет более 50% [104, 108].

Имеются данные, что одной из основных причин как первичной, так и повторных госпитализаций больных с ХОБЛ является наличие сопутствующей ИБС [72, 104]. Отсутствие четких корреляций между клинической картиной поражения венечных артерий и результатами инструментальных методов исследования создают трудности для диагностики ИБС у пациентов с сопутствующей ХОБЛ [83]. В этих случаях у пациентов основными симптомами заболевания являются диспноэ, обусловленные развитием дыхательной недостаточности, а не клиникой коронарного синдрома, характерной для «типично протекающей ИБС». Нарушения ноцицепции в результате длительного воздействия хронической артериальной гипоксемии также относится к факторам, приводящим к атипичному течению ИБС у пациентов с ХОБЛ. По этой причине у больных с ХОБЛ в 66,7–84,4% случаев регистрируются безболевые формы ишемии миокарда [11, 70]. Принято полагать, что атипичный коронарный болевой синдром более характерен для больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС, чем для пациентов с другими формами коморбидности ИБС [104, 108]. Так же стоит отметить, что более тяжелое течение стенокардии и более интенсивное прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) характерно для пациентов с кардио-респираторной коморбидностью. При данном неблагоприятном сочетании патологий проявление бронхообструктивного синдрома более заметно, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ [70]. К ведущим патологическим механизмам, усугубляющим течение этих заболеваний, относят гемодинамические нарушения, а именно: дисбаланс вентиляционно-перфузионных отношений, характерный для ХОБЛ, так, и пульмонального шунта, на фоне левожелудочковой недостаточности, развившейся на фоне ишемической кардиомиопатии. Прогрессирование ИБС и ХОБЛ можно объяснить общностью звеньев их патогенеза, а именно: формирование легочной гипертензии на фоне вторичных изменений в малом

круге кровообращения увеличивает нагрузку на правые отделы и левое предсердие, снижая тем самым коронарный резерв, приводя к усилению ишемизации миокарда и способствуя прогрессированию атеросклеротического поражения коронарного русла и легочно-сердечной недостаточности [29, 83, 108].

Рутинные инструментальные методы обследования, в частности телеметрия, суточное мониторирование электрокардиографии, велоэргометрия, эхокардиография, в 75% случаях позволяют достоверно диагностировать ИБС [40]. Однако при неблагоприятном сочетании ИБС и ХОБЛ эффективность этих диагностических методов существенно снижается. Предполагая, что тяжесть проявлений ХОБЛ сводит на нет традиционные клиничко-функциональные проявления ИБС, в таких случаях требуется тщательный мониторинг качества физиологических функций в динамике заболевания.

Высокая вероятность летальных исходов у пациентов с кардио-респираторной коморбидностью отмечена и при применении методов хирургической коррекции заболевания. В ряде исследований показано, что наличие ХОБЛ, увеличивает риски летальности пациентов после коронарного шунтирования в 1,4-1,8 раза по сравнению с изолированной формой ИБС (27,2% против 14,5%) [70]. Согласно данным, полученным при применении шкалы SYNTAX II, которая является не только полезным инструментом для оптимизации выбора метода хирургической реваскуляризации, но и помогает рассчитывать результаты выживаемости пациентов со сложными вариантами ИБС (к которым относят её сочетание с ХОБЛ), шансы осложнений у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС в течении госпитального периода увеличиваются в два раза [72, 83, 104]. Данные Испанского регистра демонстрирует, что после коронарного шунтирования десятилетняя выживаемость больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ составляет всего 30% [104, 108].

Таким образом, проблема диагностики сочетанной патологии ХОБЛ и ИБС обусловлены наличием стертой клинической симптоматикой заболевания, отсутствие четких корреляций между проявлениями заболевания и результатами общепринятых инструментальных исследований. Наличие коморбидности ИБС и ХОБЛ предполагает более высокий риск неблагоприятных исходов коронарного шунтирования, что требует тщательного мониторинга физиологических функций в процессе выполнения операции и использования современных технологий защиты лёгких, ограничивающих риск осложнений.

1.3. Предиктивный потенциал индикаторов системного и легочного кровообращения для оценки риска острого повреждения легких у больных ИБС при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением

В современной кардиохирургической практике наряду с общепринятыми статистическими шкалами оценки результативности оперативного лечения, используют индикаторы и детерминанты, основанные на инструментальных методах оценки системной и легочной гемодинамики. Объединение данных мониторинга с некоторыми морфофункциональными показателями пациента (пол, возраст, площадь поверхности тела и индекс массы тела), клинικο-демографическими характеристиками (объем поражения коронарного русла, варианты и тяжесть коморбидности), протоколами оперативного лечения и анестезиологического пособия, позволяет персонализировать подход к лечению пациентов и достоверно сократить сроки пребывания в стационаре, что очень важно для больных с различными вариантами коморбидности ИБС [92].

Основной задачей инвазивного современного гемодинамического мониторинга в сердечно-сосудистой хирургии является получение своевременной информации о регионарной и системной перфузии тканей

для поддержания хрупкого баланса между тканевым потреблением и доставкой кислорода у кардиохирургических больных, и в конечном счете сохранения гемодинамической стабильности и улучшения прогноза. Именно поэтому необходимым условием ограничения рисков развития полиорганной недостаточности и смертности является достоверная оценка состояния гемодинамики и оксигенации тканей.

Снижение насыщения кислородом смешанной венозной крови (SVO_2) менее 60% при коронарном шунтировании ассоциируется с развитием недостаточности кровообращения, увеличивая риск тридцатидневной смертности на 5,4%, и сопровождается более частым развитием послеоперационных осложнений, таких как инфаркт миокарда, острая почечная недостаточность, острое повреждение легких, кровотечение, продленное время нахождения на ИВЛ [46, 54, 55, 98].

Специалистам предоставлен достаточно широкий выбор вариаций мониторинга, которые позволяют диагностировать текущий циркуляторный статус пациента и корректировать его. Внедрение лечебных протоколов, основанных на данных инвазивного гемодинамического мониторинга, позволит проводить рациональную патогенетическую терапию, что существенно снизит риск развития острых сердечно-сосудистых событий [48, 49]. Основной тренд современной следящей аппаратуры – это поэтапный переход от более инвазивных способов контроля за физиологическими функциям к более или менее безопасным и малоинвазивным. При всем разнообразии методов диагностики и многообразии видов инвазивного мониторинга оценки системной и регионарной гемодинамики до сих пор не существует «золотого метода» для оценки функций сердечно-сосудистой системы [175].

Сегодня в клиническую практику были внедрены не инвазивные и частично инвазивные способы мониторинга выброса сердца. The estimated continuous cardiac output (esCCO) базируется на оценке времени транзита пульсовой волны. Методика непрерывного определения времени транзита

пульсовой волны имеет прямую корреляционную связь средней или высокой силы, в частности, с данными традиционных термодилуционных методик определения выброса сердца, а также с чреспищеводной эхокардиографией.

К миниинвазивной системе пульсового анализа, не требующей калибровки, относят сенсор FloTrac, принцип работы которого основан на анализе пульсового давления, рассчитывающегося как взаимодействие между ударным объемом и эластическими свойствами сосудистой системы. С помощью программного обеспечения, куда вносятся антропометрические данные пациента, регистрируется ряд целевых показателей гемодинамики: сердечный индекс, индекс системного сосудистого сопротивления, а также вариабельности ударного объема и пульсового давления. Тем не менее, несмотря на ежегодные обновления программного обеспечения, существуют погрешности в измерении сердечного индекса менее 2л/мин/м², при сниженной фракции выброса левого желудочка менее 40%. При этом следует отметить, что применение метода анализа пульсовой волны с помощью сенсора FloTrac позволяет оптимизировать инфузионную терапию, обеспечить поддержание целевых показателей гемодинамики у пациентов с различными вариантами коморбидности ИБС, что позволяет сократить количество койко-дней пребывания в блоке интенсивной терапии.

Катетеризация легочной артерии катетером Сван-Ганца, широко применяемая методика в клинической практике с семидесятих годов прошлого столетия и до последнего времени являлась своеобразным «золотым стандартом» мониторинга системного и центрального кровообращения. Однако, за последнее время, в научной литературе появился ряд клинических исследований, свидетельствующих, что применение препульмонального термодилуционного метода не имеет существенных преимуществ по сравнению с другими инвазивными способами оценки гемодинамики [48, 98]. По данным проспективного когортного исследования SUPPORT, после катетеризации правых отделов сердца зарегистрирован рост тридцатидневной летальности у пациентов высокого риска (ОШ=1,24; 95%

доверительный интервал 1,03-1,49). При использовании препульмонального термодилуционного метода у пациентов с ИБС осложнения, такие как: тромбоэмболия легочной артерии, фатальные нарушения ритма, повреждение клапанного аппарата сердца, регистрировались в 2 раза чаще, чем в группе сравнения [48,98]. Стоит отметить, что при опросе экспертами общества кардиоанестезиологов 70% врачей указывали на необходимость использования технологий катетеризации легочной артерии для мониторинга показателей гемодинамики у пациентов в среднем в 75% случаев, а в 94% – совмещали применение катетера Сван-Ганца с чреспищеводной эхокардиографией [60]. Несмотря на большой риск развития возможных фатальных осложнений, высокую экономическую составляющую, большие технические сложности, катетеризация легочной артерии остается незаменимым источником показателей центральной и системной гемодинамики пациента.

Катетер Сван-Ганца дает возможность получить детализированный гемодинамический портрет пациента на основе ряда ключевых показателей гемодинамики. К которым относят сердечный выброс, как детерминанта насосной функции сердца, и давление заклинивания легочной артерии, как индикатор преднагрузки. Согласно закону Пуазейля, зная показатели центрального венозного давления, давления в легочной артерии, с одновременным мониторингом частоты сердечных сокращений и показателей артериального давления (АД), беря во внимание площадь поверхности тела, возможно рассчитать индексы сосудистого сопротивления малого и большого кругов кровообращения (ИЛСС, ИССС). Так же постоянный доступ к смешанной венозной крови позволяет выполнять расчет основополагающих показателей системы транспорта кислорода, его доставку, потребление и уровень легочного шунта.

К группе термодилуционных способов регистрации показателей кровообращения относят современный комбинированный метод гемодинамического мониторинга – транспульмональную термодилуцию

и анализ формы пульсовой волны (PICCO – Pulse Interactive Contour Cardiac Output). При помощи которого сердечный выброс может быть количественно охарактеризован путем измерения показателей преднагрузки, сократимости и постнагрузки. Клинические алгоритмы, основанные на данных волюметрического мониторинга, позволяют персонализировано проводить интенсивную терапию путем контроля инфузии, инотропной и вазопрессорной поддержки или назначения диуретиков [48, 49, 63, 60, 68]. И являются наиболее точной, достоверной и эффективной технологией определения статической преднагрузки на сердце в числовом эквиваленте [48, 49, 63, 60, 68]. После измерения внутригрудного объема крови перед вами открывается возможность рассчитать наиболее значимый параметр легочного кровообращения, а именно – объем внесосудистой воды легких, о точности и специфичности определения которого свидетельствуют многочисленные экспериментальные, клинические исследования [48, 49, 63, 60, 68]. Как правило это показатель, иллюстрирует количество жидкости между кровеносными сосудами и клетками легочной ткани, а оценка скорости его увеличения в динамике может отражать причину дыхательной недостаточности [60, 68]. Стоит отметить, что в ряде исследований, прирост этого показателя на отдельных этапах коронарного шунтирования фиксировался у 46% пациентов, что сопровождалось ухудшением оксигенирующей функции легких [24,49,60, 95].

Индекс проницаемости легочных сосудов (ИПЛС), который определяется как отношение внесосудистой воды легких к легочному объему крови (ВСВЛ/ЛОК), наиболее точно позволяет установить генез отека легких, при не кардиогенном отеке показатель повышается более 3 у. е., а если отек легких кардиогенный – снижается меньше нормативных значений (1-3 у.е.) или остается неизменным [48, 49, 63, 60, 68].

При оценке общепринятых детерминант диастолического наполнения полостей сердца, а именно: давления в системе центральных вен и/или давления заклинивания легочной артерии, следует учитывать ряд

ограничений, обусловленных внешними факторами. В частности, препятствием диастолического наполнения могут быть ИВЛ, тампонада сердца, пневмоторакс, ремоделирование миокарда левого желудочка, и, следовательно, последующая интерпретация этих показателей может оказаться некорректной. В связи с этим диагностическая ценность мониторинга может быть повышена благодаря непосредственному контролю за объемами отдельных камер сердца, что достигается с помощью метода транспульмональной термодилуции [98]. Вместе с тем, по данным ряда авторов, индекс внутригрудного объема крови и индекс глобального конечного диастолического объема являются более достоверными параметрами преднагрузки, чем центральное венозное давление и давления заклинивания легочной артерии. Эти волевические показатели демонстрировали достоверные корреляции с ударным индексом [49].

В интраоперационном периоде коронарного шунтирования у пациентов с ИБС наиболее часто встречаемым гемодинамическим изменением является артериальная гипотония, генез которой, в большинстве случаев, обусловлен чрезмерной вазодилатацией сосудов большого круга кровообращения под воздействием фармакологических средств для общей анестезии, чаще всего это состояние можно скорректировать адекватной инфузионной нагрузкой, но стоит учитывать, что эта когорта больных имеет сниженный сердечный резерв, и чрезмерная инфузионная терапия может усугублять имеющуюся левожелудочковую дисфункцию и приводить к отеку лёгких [105]. Значит, очень важно среди данной группы больных выявлять лиц, у которых увеличение объема преднагрузки будет достоверно приводить к увеличению ударного объема, и, как следствие, росту сердечного выброса. Современным способом выявления таких пациентов является определение вариабельности пульсового давления и ударного объема [25, 26]. Помимо этих вариабельностей, о состоянии истинной преднагрузки можно судить по значениям персонифицированных индексов внутри грудного объёма крови и глобального конечного диастолического объёма крови. Эти показатели

иллюстрируют диастолическое кровенаполнение всего сердца в целом [25, 26, 63]. В отличие от определения сердечного выброса методикой препульмональной термодилуции, которая повсеместно распространена в кардиоанестезиологии, технология транспульмональной термодилуции подразумевает катетеризацию периферической артерии (лучевая, плечевая, бедренная) без подвергания риску фатальных нарушений сердечного ритма, повреждения клапанного аппарата, перфорации стенок сердца при заведении флотирующего катетера в легочную артерию. Следовательно, данная технология при использовании в практической деятельности технически проще и является более информативной при оценке важных показателей гемодинамики, обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике отека легких [48, 49, 63, 60, 68].

Гемодинамические нарушения раннего послеоперационного периода в кардиохирургии являются «краеугольным камнем» интенсивной терапии, так как в большинстве случаев, основным осложнением является артериальная гипотония, обусловленная множеством факторов, таких как: гипотермия, хирургические осложнения, кровопотеря и т. д. Однако ведущей причиной нарушения гемодинамики будет гиповолемия, для своевременной коррекции которой необходима рациональная инфузионная терапия, которая будет направлена на стабилизацию преднагрузки [60, 105].

Важными параметрами, позволяющими более эффективно, чем центральное венозное давление и давление заклинивания легочных капилляров, оценить преднагрузку в ходе коронарного шунтирования является показатель глобального конечного диастолического объема [105].

Ранее, в клинической практике, для оценки кислородного обмена у пациентов блока интенсивной терапии в тяжелых и критических состояниях использовали показатель насыщения кислородом смешанной венозной крови (SvO_2), но обязательным условием определения данного показателя являлась катетеризация легочной артерии [25, 53, 105, 175]. На сегодняшний день, в связи с появлением других способов оценки гемодинамики, как инвазивных,

так и не инвазивных, процент применения флотирующего катетера легочной артерии неуклонно снижается, а для интерпретации уровня насыщения кислородом смешанной венозной крови все чаще используют венозную кровь, взятую из правого предсердия, так как ее значения максимально тесно коррелируют с показателями смешанной венозной крови, что продемонстрировано в ряде исследований. Согласно которым, использование показателя сатурации центральной венозной крови у пациентов с сепсисом и септическим шоком служило в качестве предиктора длительности интенсивной терапии и вероятности летального исхода [175]. Тем не менее роль показателя сатурации центральной венозной крови, как одного из критериев адекватности проводимого лечения у кардиохирургических больных, остается предметом дискуссий.

К уникальным функциональным опциям комбинированного мониторинга PICCO можно отнести непрерывную регистрацию сердечного индекса, системного сосудистого сопротивления и интегральных показателей производительности миокарда (глобальная фракция изгнания и индекс функции сердца). Согласно данным клинических исследований, более достоверным показателем развития послеоперационной сердечной недостаточности является глобальная фракция изгнания, чем фракция выброса левого желудочка [49, 60, 98]. Установлено, что при значении глобальной фракции изгнания у пациентов с ИБС менее 20% в дооперационном периоде, после проведения коронарного шунтирования с применением процедуры искусственного кровообращения, течение послеоперационного периода было менее благоприятным [133, 175].

Таким образом, подробный обзор литературных данных показывает, что показатели гемодинамики являются важнейшим прогностическим фактором, характеризующим непосредственные и отдаленные результаты коронарного шунтирования. К наиболее информативным предикторам послеоперационных осложнений относят интегративные измерения волемического статуса, внедрение которых позволяет использовать

программы индивидуальной риск-стратификации больных и обеспечить эффективную терапию заболеваний сердца. Но несмотря на малую инвазивность современных методов мониторинга целесообразно применять их в комплексном виде, что позволяет значительно увеличить диагностические возможности и точность клинического прогнозирования. Профессиональный анализ гемодинамического статуса, который проводится в пери- и послеоперационном периодах, способствует персонифицированной оценке факторов риска, снижает число обострений при перемещении пациента в больницу, сокращает сроки пребывания на стационаре.

1.4. Технологии защиты лёгких при кардиохирургических операциях с экстракорпоральным кровообращением

Современным трендом развития органопротективных технологий при операциях на сердце с экстракорпоральным кровообращением были сфокусированы на усовершенствовании методов защиты миокарда и снижении системного воспалительного ответа, а технологии защиты легких в большей степени игнорировались [15]. Вместе с тем, в последние годы начали апробироваться различные методики, направленные на комплексную защиту легких в процессе оперативного лечения.

Системные кортикостероиды и аprotинин относятся к фармакологическим агентам, которые могут защитить легкие от риска развития синдрома острого повреждения, связанного с искусственным кровообращением. Исследования показали, что назначение кортикостероидов перед искусственным кровообращением понижает концентрацию медиаторов воспаления – интерлейкина-6, интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли-альфа в постперфузионном периоде, но меньше влияет на активацию системы комплемента. [15, 96, 207]. С помощью экспериментальных условий показано, что функциональное состояние дыхательной системы было лучше в случаях применения метилпреднизолона, при этом в качестве индикатора

эффективности использовали альвеолярно-артериальную разницу по кислороду, легочное сосудистое сопротивление и уровень внесосудистой воды легких [15, 34]. Но при дальнейших клинических исследованиях, в которых пациенты получали стероиды до начала перфузионной поддержки, данные результаты зафиксировать не удалось – больные после операции имели схожий функциональный статус респираторной системы, уровень легочного шунта не изменялся, длительность ИВЛ при межгрупповом сравнении была идентичной [199]. Кроме этого, применение метилпреднизолона в должной мере не влияло на биомеханику внешнего дыхания и не способствовало ограничению послеоперационного снижения комплайенса и эластичности легких [15, 34, 199].

Включение аprotинина в заправочный объем контура аппарата искусственного кровообращения ограничивает повышение концентрации цитокина интерлейкина-8 в бронхоальвеолярной лаваже и снижает инфильтрацию легочной ткани нейтрофилами после завершения перфузии [207].

Применение ингаляционной терапии в процессе оперативного лечения единичны и носят в основном комбинированный характер (применение ингаляции оксида азота и селективной перфузии легочной артерии). Так, в ряде работ показано, что ингаляция оксида азота приводит к увеличению лёгочного комплайенса, улучшению оксигенирующих свойств лёгких и снижению легочного шунтирования крови [15, 77, 78].

Применение современных сорбционных систем и эфферентных методов для гемофильтрации во время искусственного кровообращения может снизить послеоперационный системный воспалительный ответ, уменьшая концентрацию цитокинов [15, 207]. Улучшить функциональное состояние легких, снизить интенсивность проявления системного воспалительного ответа, и тем самым ограничить воздействие патофизиологического каскада ишемии-реперфузии на респираторную систему после восстановления кровотока по легочным артериям позволяет применение высокообъемной

эфферентной терапии [112, 167]. Однако стоит отметить, что изолированная гемофльтрация во время экстракорпорального кровообращения существенно не изменяла показатели кислородного обмена и кровообращения в легких. Совместное использование сбалансированной и модифицированной ультрафильтрации снижала общую концентрацию провоспалительных медиаторов и уменьшала неблагоприятное воздействие последних на легочную ткань. Применение модифицированных покрытых гепарином контуров искусственного кровообращения ограничивает реакции компонентов крови на контакт с синтетическим материалом магистралей контура искусственного кровообращения и обеспечивает менее выраженный выброс цитокинов в постперфузионном периоде. Это приводит к снижению интенсивности проявлений острых повреждений легких, улучшает легочный комплайнс, уменьшает легочное сосудистое сопротивление и внутрилегочное шунтирование [15, 34, 112].

Гиповентиляция или полное отсутствие вентиляции в процессе экстракорпорального кровообращения способствует развитию ателектазов, неспецифического отека легких, резкого снижения податливости легочной ткани, что ассоциируется с более высокими рисками послеоперационных респираторных инфекционных осложнений [85, 112]. На сегодняшний день в литературных источниках представлены исследования, согласно которым респираторная поддержка в процессе искусственного кровообращения может существенно ограничивать риск развития послеоперационного острого повреждения легких и ограничивать развития указанных осложнения [85, 171]. Кроме того, легкие полностью зависят от доставки кислорода по бронхиальным артериям в период остановки сердца, а отсутствие вентиляции ограничивает кровоток по бронхиальным артериям за счёт их вазоспазма. Площадь ателектазированной легочной ткани напрямую влияет на газообмен и вентиляционно-перфузионные взаимодействия в постперфузионном периоде [21, 142]. Это может объяснить положительный эффект интраоперационной респираторной

поддержки в период искусственного кровообращения [85, 142]. В то же время на сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства преимуществ изолированной респираторной поддержки. В литературе представлены противоречивые данные, которые указывают на то, что различные режимы и параметры ИВЛ приводят к достоверному улучшению функционального статуса респираторной системы в послеоперационном периоде. Было показано, что в группах, где проводилась респираторная поддержка снижается время ИВЛ и нахождение больного в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Так же положительным эффектом обладает «маневр мобилизации альвеол», приводящий к улучшению оксигенации связанных с ателектазированными участками лёгких, однако он имеет ряд негативных эффектов, таких, как снижение преднагрузки правых отделов сердца и возрастающий риск баротравмы легких, что является ограничением к его использованию у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС. В последнем мультицентровом исследовании «MECANO, 2022» представлены данные, которые указывают на отсутствие различий в количестве осложнений в группах больных, которым проводилась респираторная поддержка во время искусственного кровообращения и группой, в которой полностью прекращалась ИВЛ. Однако в этом исследовании не проводилось разделение больных по клиническим вариантам сопутствующей патологии, объёму и виду оперативного лечения [15, 36, 85]. Необходимо также отметить, что в большинстве исследований оценка функции легких проводилась без анализа показателей системы транспорта кислорода [142, 171]. К одной из современных технологий защиты лёгких можно отнести комбинацию ИВЛ и селективную перфузию легочной артерии (или перфузию легочной артерии противовоспалительными препаратами), что, по данным ряда авторов, приводит к ограничению тромбоцитарной и нейтрофильной секвестрации, сокращению концентрации про- и противовоспалительных цитокинов

после искусственного кровообращения, уменьшению внутрилегочного шунтирования, улучшению альвеолярно-артериальной разницы, росту респираторного индекса и более ранней экстубации [15, 77, 85].

Таким образом, этиология острых повреждений легких после коронарного шунтирования с искусственным кровообращением является многокомпонентной проблемой. Основными детерминантами этой проблемы принято считать ишемию-реперфузию легких после основного этапа оперативного лечения, которая усиливается под воздействием негативных факторов операционного стресса, а также системный воспалительный ответ. Последующая гиперцитокинемия приводит к избыточной активации клеток иммунной системы легких, что усиливает накопление внесосудистой воды легких с последующим нарушением их оксигенирующей функции. К наиболее эффективным методам защиты легких можно отнести модификацию контура аппарата искусственного кровообращения, сохранение минутной легочной вентиляции и проведение селективной перфузии легочной артерии во время перфузионной поддержки. Таким образом, послеоперационные легочные повреждения могут быть минимизированы с помощью представленных технологий. Но все еще необходимо дальнейшее изучение причин повреждения легких во время проведения искусственного кровообращения, что поможет улучшить технологию их защиты у пациентов с особыми факторами риска, к которым относят больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

На базе отделения анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии Медицинского центра ДВФУ проведено проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование, в котором участвовал 141 пациент, поступивший в клинику для планового коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. От каждого пациента было получено информированное согласие на проведение исследования, последнее было проведено в соответствии с «Правилами проведения качественных клинических испытаний (GCP)» (ОСТ 42–511–99, 29.12.98), положениями Хельсинской декларации и руководством по Надлежащей клинической практике, разработанной на Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для человека (ICH–GCP – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Human Use) и с разрешения Этического комитета ДВФУ (Протокол № 4 от 05.12.2019 г.).

Критерии включения в исследование:

- добровольное согласие пациентов с ИБС;
- показания для изолированного коронарного шунтирования с перфузионной поддержкой аппаратом искусственного кровообращения;
- возраст больных от 50 до 80 лет;
- наличие у больных сопутствующего диагноза ХОБЛ вне обострения и других вариантов коморбидности (метаболического синдрома, поражения периферических артериальных бассейнов).

Критерии исключения из исследования:

- пациенты, у которых в процессе исследования развивались осложнения, не связанные с респираторной системой;

- больные, которым требовалось продленная респираторная поддержка длительная инотропная и вазопрессорная терапия;
- продолжительность перфузионной поддержки более 120 минут;
- отказ больного от участия в исследовании.

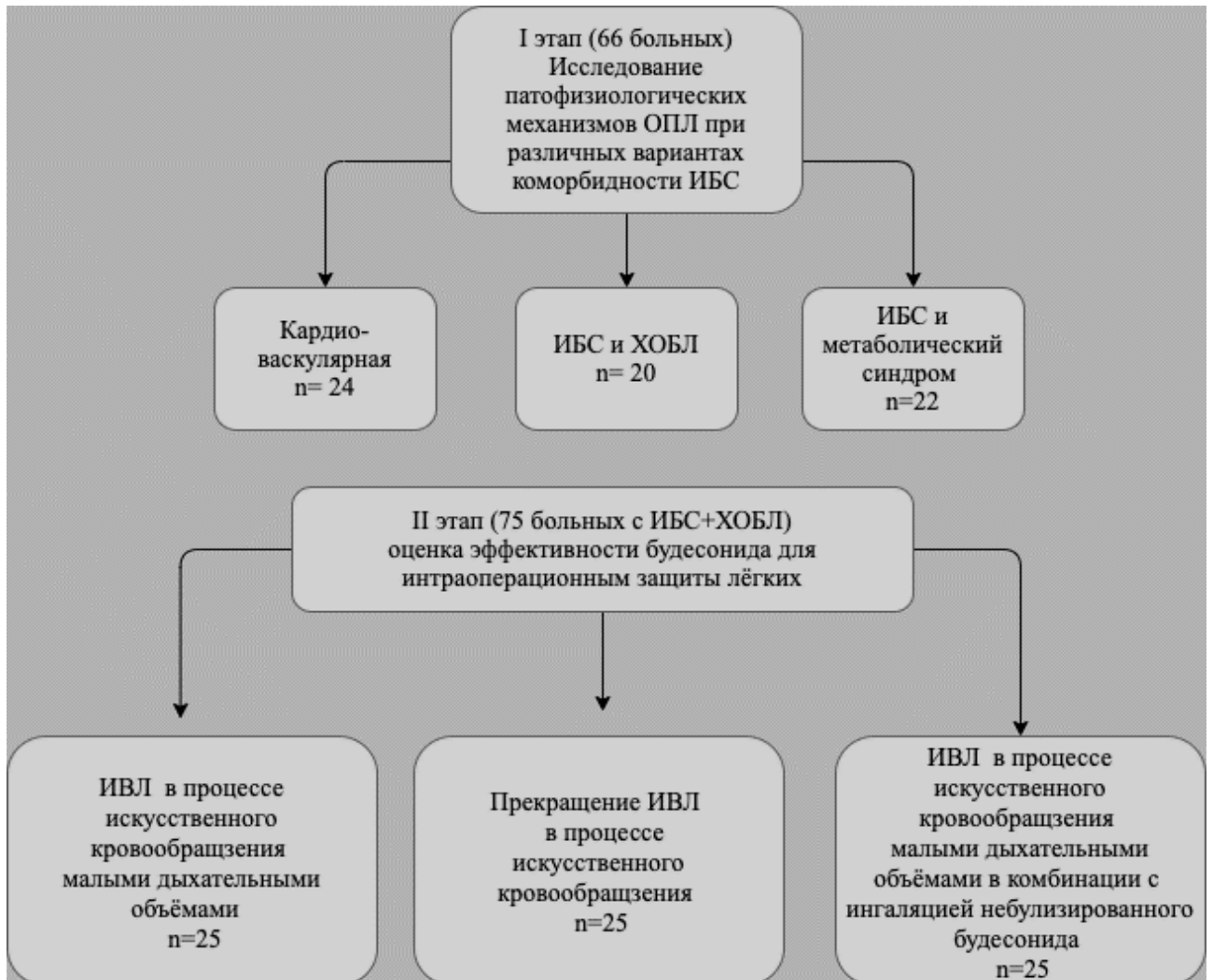


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Структура исследования представлена двумя этапами, в которое вошли 141 пациент с ИБС в возрасте от 53 до 77 лет и 67 лет и 95% доверительного интервала (ДИ) [59; 74] (60,6% мужчин или 39,4% женщин). В первом этапе приняли участие 66 пациентов, у которых в зависимости от выраженности клинических симптомов сопутствующих заболеваний были определены три подгруппы коморбидности: кардиоваскулярная, респираторная и метаболическая. В первую группу вошли 24 пациента с сочетанием ИБС

и мультифокального атеросклероза (хроническая ишемия нижних конечностей не менее второй «В» стадии по Покровскому, поражение брахицефальных артерии более 65%). Вторая подгруппа состояла из 20 больных с ХОБЛ II и III степени вне обострения. По результатам ранжирования, в третью подгруппу вошли 22 пациента с метаболическим синдромом. Как было установлено, у всех обследованных этой подгруппы индекс массы тела (ИМТ) был в диапазоне 31–34 кг/м², что свидетельствовало об ожирении первой степени. Согласно классификации NYHA у всех больных достоверно диагностирована ХСН второго и третьего функциональных классов, а также контролируемая артериальная гипертензия II–III степени с очень высоким риском развития осложнений [50]. Все пациенты на догоспитальном и госпитальном этапах получали базисную терапию ИБС и ХСН, которая включала в себя применение бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и диуретиков. Показатели клинико-функционального статуса больных до операции представлены в таблице 1 и 2.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных ИБС с различными вариантами коморбидности в начале исследования (Me, 95% ДИ)

Показатели и их нормативные значения	ИБС + ПАБ (n=24)	ИБС + ХОБЛ (n=20)	ИБС + МС (n=22)	P
Возраст, лет	64,13 ¹ [59,24;69,01]	67 ² [54,29;79,71]	66,5 ³ [64,54;68,46]	P ₁₋₂ =0,06 P ₂₋₃ =0,05 P ₁₋₃ =0,07
ИМТ кг/м ²	28,28 ¹ [26,9; 29,65]	29,93 ¹ [26 ;33,85]	34,76 ³ [31,66; 37,86]	P ₁₋₂ =0,06 P ₂₋₃ =0,08 P ₁₋₃ =0,07
ФВ ЛЖ,%	58,47 ¹ [53,34;63,6]	58 ² [51,04; 64,96]	62 ³ [58,23; 65,54]	P ₁₋₂ =0,06 P ₂₋₃ =0,08 P ₁₋₃ =0,06
СКФ, мл/мин/м ²	72,03 ¹ [60,32; 83,75]	64 ² [45,26; 82,74]	68,5 ³ [53,78; 83,12]	P ₁₋₂ =0,07 P ₂₋₃ =0,08 P ₁₋₃ =0,07

Примечание: P₁₋₂ – достоверность различий между группами ИБС+ПАБ и ИБС+ХОБЛ; P₂₋₃ – достоверность различий между группами ИБС+МС и ИБС+ХОБЛ; P₁₋₂ – достоверность различий между группами ИБС+ПАБ и ИБС+МС.

Таблица 2 – Клинико-демографическая характеристика больных ИБС с различными вариантами коморбидности в начале исследования

Показатель	Категории	Варианты коморбидности						P
		ИБС+ПАБ		ИБС+ХОБЛ		ИБС+МС		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Пол	мужчины	20	83,3	14	70,0	13	59,1	0,191
	женщины	4	16,7	6	30,0	9	40,9	
Артериальная гипертензия	нет	18	75,0	19	95,0	20	90,9	0,117
	есть	6	25,0	1	5,0	2	9,1	
Фибрилляция предсердий	нет	21	87,5	17	85,0	19	86,4	0,971
	есть	3	12,5	3	15,0	3	13,6	
Острый инфаркт миокарда	нет	16	66,7	14	70,0	17	77,3	0,722
	есть	8	33,3	6	30,0	5	22,7	
Сахарный диабет	нет	21	87,5	13	65,0	3	13,6	< 0,001
	есть	3	12,5	7	35,0	19	86,4	

Примечание: p – значимость различий при сравнении групп.

Согласно клиническим рекомендациям Российского респираторного общества на догоспитальном этапе и до оперативного лечения больные с коморбидностью ИБС и ХОБЛ получали базисную терапию пролонгированными В₂-агонистами, антихолинэргическими препаратами или их фиксированными комбинациями. Всем обследованным на аппарате «Spirolab-III» (Италия), проводилась спирометрия с выполнением пробы с бронхолитиком. Во втором этапе исследования участвовало 75 больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ II–III стадии, которые были разделены на три подгруппы. Больным первой из них в период искусственного кровообращения проводилась малообъемная ИВЛ. У больных второй подгруппы в процессе искусственного кровообращения использовали комбинацию малообъемной ИВЛ с ингаляцией небулизированного будесонида. В третьей подгруппе ИВЛ во время искусственного кровообращения полностью прекращалась. При проведении малообъемной ИВЛ после начала перфузионной поддержки на респираторе наркозной станции устанавливался режим вентиляции

с контролем по давлению со следующими параметрами: пиковое давление на вдохе не более 15 мбар с достижением дыхательного объёма 3-4 мл/кг из расчёта на идеальную массу тела [28], с положительным давлением в конце выдоха не более 5 мбар, частота дыхания задавалась в диапазоне 5-6 в минуту, отношение вдоха к выдоху 1:1, фракция кислорода не превышала 30%. Больным второй подгруппы проводили ингаляцию будесонида (Пульмикорт, AstraZeneca) в дозе 1000 мкг с использованием мембранного небулайзера («Aeroneb Pro», Aerogen, Ирландия), интегрированного в дыхательный контур респиратора через Y-образный переходник [51, 65, 103]. Ингаляция начиналась за 5-7 минут до искусственного кровообращения и продолжалась до снятия зажима с аорты (ME – 65,8 мин). Показатели клинико-функционального статуса больных до операции представлены в таблице 3 и таблице 4.

Всем пациентам шунтирование коронарных артерий выполнено в объёме 2-4 шунтов. Для шунтирование передней нисходящей артерии использовали левую внутреннюю грудную артерию, а других пораженных участков коронарных артерий – аутовенозные кондуиты. С целью премедикации использовали комбинацию атарактика и опиатного анальгетика. Индукция в анестезию выполнялась комбинацией внутривенного анестетика и опиатного анальгетика (пропофола – 0,75-1 мг/кг и фентанила – 2-3 мкг/кг), миоплегия достигалась применением не деполяризующего миорелаксанта рокурония бромида в дозе 0,5 мг/кг. Респираторная поддержка до и после процедуры искусственного кровообращения осуществлялась в режим вентиляции с контролем по давлению, с поддержанием минутной вентиляции обеспечивающей адекватную элиминацию CO₂ в диапазоне 35-40 мм рт.ст., также осуществлялось поддержание положительного давления в конце выдоха на уровне 8-9 мбар, пиково давлением на вдохе было ограничено до 30 мбар., отношением вдоха к выдоху 1:1,5, концентрация кислорода в контуре составляла 40%. Перфузионная поддержка осуществлялось на аппарате искусственного кровообращения «Stokert S5»

(Германия) в непульсирующем режиме с перфузионным индексом 2,5–2,7 л/мин/м² по схеме подключения «корень аорты – правое предсердие». Объём первичного заполнения составлял 1200 мл и включал сбалансированные кристаллоиды, 6% раствор гидроксиэтилированного крахмала, маннитол. Защита миокарда осуществлялась кровяной антеградной кардиopleгией с интервалом 15-20 минут.

Таблица 3 – Клинико-демографическая характеристика больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС до коронарного шунтирования (Me, 95% ДИ)

Показатели	ИВЛ+ИГКС (n=25)	Малообъёмная ИВЛ (n=25)	С отключением ИВЛ (n=25)	P
Возраст, лет	67,6 ¹ [59,6;76,2]	65,4 ² [58;74,3]	65,4 ³ [58;74,3]	P ₁₋₂ =0,07 P ₂₋₃ =0,07 P ₁₋₃ =0,08
Индекс курения, пачка–лет	38,7 ¹ [26,5;50,7]	39,8 ² [27;37,4]	39,9 ³ [27;48,8]	P ₁₋₂ =0,09 P ₂₋₃ =0,08 P ₁₋₃ =0,09
ИМТ, кг/м ²	28,6 ¹ [23,5;30,24]	27,5 ² [26,5;30,3]	27,5 ³ [25,5;29,4]	P ₁₋₂ =0,1 P ₂₋₃ =0,15 P ₁₋₃ =0,07
ОФВ ₁ ,% от ДВ	65,4 ¹ [60,7;68,1]	63,7 ² [57,1;73,3]	67 ³ [61,4;69,6]	P ₁₋₂ =0,06 P ₂₋₃ =0,05 P ₁₋₃ =0,07
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ,%	64 ¹ [59;73]	65 ² [58;73]	68 ³ [61;76]	P ₁₋₂ =0,08 P ₂₋₃ =0,06 P ₁₋₃ =0,05
ФВ ЛЖ,%	47,8 ¹ [40,2;60,4]	50,7 ² [49; 61,1]	55,7 ³ [48; 63,4]	P ₁₋₂ =0,1 P ₂₋₃ =0,09 P ₁₋₃ =0,08
СДЛА (ЭХОКГ), мм рт.ст.	36,5 ¹ [29,8;38,2]	37 ² [32,8;39,5]	38,3 ³ [33,8;42,8]	P ₁₋₂ =0,06 P ₂₋₃ =0,05 P ₁₋₃ =0,07
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	68,7 ¹ [60,4;81,4]	80,2 ² [70,7;85,6]	70,2 ³ [66,7;85,6]	P ₁₋₂ =0,05 P ₂₋₃ =0,06 P ₁₋₃ =0,07

Примечание: P₁₋₂ – достоверность различий между группами ИВЛ+ИГКС и малообъёмная ИВЛ; P₂₋₃ – достоверность различий между группами малообъёмной ИВЛ и с отключением ИВЛ; P₁₋₂ – достоверность различий между группами ИВЛ+ИГКС и с отключением ИВЛ.

Таблица 4 – Клинико-демографическая характеристика больных коморбидностью ХОБЛ и ИБС до коронарного шунтирования

Показатель	Категории	Вид защит легких						p
		ИВЛ+ИГКС		Малообъёмная ИВЛ		Без ИВЛ		
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Пол	мужчины	18	72,0	22	88,0	16	64,0	0,139
	женщины	7	28,0	3	12,0	9	36,0	
Артериальная гипертензия	нет	3	12,0	0	0,0	0	0,0	0,044
	есть	22	88,0	25	100,0	25	100,0	
Фибрилляция предсердий	нет	22	88,0	22	88,0	22	88,0	>0,05
	есть	3	12,0	3	12,0	3	12,0	
Острый инфаркт миокарда	нет	18	72,0	20	80,0	25	100,0	<0,05
	есть	7	28,0	5	20,0	0	0,0	
Сахарный диабет	нет	17	68,0	19	76,0	21	84,0	0,416
	есть	8	32,0	6	24,0	4	16,0	

Примечание: p – значимость различий при сравнении групп.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Исследование гемодинамических и волемических показателей методом транспульмональной термодилуции

С целью регистрации и последующего исследования волемических и гемодинамических показателей всем испытуемым выполнялась пункция и последующая катетеризация специальным катетером для транспульмональной термодилуции из набора «PV2015L20» с дальнейшим подключением к модулю «Pulsion PiCCO Plus» монитора Dräger Delta XL. (Германия). Время нахождения катетера в артериальном русле составляла не более трех суток. Профилактика тромбоэмболических осложнений осуществлялась промыванием магистральной линии периодическими болюсами раствора гепарина с концентрацией 1 ЕД/мл.

Для калибровки системы выполнялись три последовательных термодилуции, термическим индикатором выступал охлажденный до 0°C 0,9% раствор натрия хлорида.

Показатели транспульмональной термодилуции фиксировались на трёх этапах исследования: непосредственно после интубации трахеи и начала ИВЛ (I этап); после завершения искусственного кровообращения и инактивации гепарина (II этап); через 24 часа после оперативного вмешательства (III этап). Регистрировали следующие параметры гемодинамики и волемии: УИ – ударный индекс, СИ – сердечный индекс, ВПД – вариабельность пульсового давления, ВУО – вариабельность ударного объема, ИССС – индекс системного сосудистого сопротивления, ИГКДО – индекс глобального конечного диастолического объёма крови, ГФИ – глобальную фракцию изгнания, индекс функции сердца, ИВСВЛ – внесосудистую воду легких и индекс внесосудистой воды легких. Выполнялся расчет показателей: ЛОК – легочный объём крови = ГКДО – ВСВЛ, ИПЛС – индекс проницаемости легочных сосудов = ВСВЛ/ЛОК, $E_{a_{dyn}}$ индекс динамической артериальной эластичности = ВПД/ВУО [60].

2.2.2. Исследование системы транспорта кислорода

Для детализации параметров системы транспорта кислорода выполнялся анализ газового состава артериальной и смешанной венозной крови на лабораторном анализаторе газов крови «Radiometer ABL-800» (Дания). Были зафиксированы следующие показатели: P_{aO_2} – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; SvO_2 – сатурацию смешанной венозной крови, взятой из правого предсердия; $ctvO_2$ – концентрацию кислорода в смешанной венозной крови; $ctaO_2$ – концентрацию кислорода в артериальной крови; DO_2I – индекс доставки кислорода = $(СИ \times ctaO_2)$; VO_2I – индекс потребления кислорода = $СИ \times (ctaO_2 - ctvO_2)$. O_2ER – коэффициент утилизации кислорода определялся как процентное

отношение VO_2/DO_2 , Q_s/Q_t – легочный шунт крови вычисляли по формуле: $(CcO_2 - ct_aO_2) / (CcO_2 - ct_vO_2)$, где CcO_2 – концентрация кислорода в альвеолокапиллярной крови [6]. Последнюю определяли по формуле: $CcO_2 = [(ct_aO_2) \times (1,33) \times (SaO_2)] + [(PAO_2) \times (0,00314)]$, где 1,33 – коэффициент Гюфнера, а 0,00314 концентрация свободно растворенного кислорода в плазме крови.

2.2.3. Атомно-силовая микроскопия эритроцитов

Для определения наноструктурных свойств эритроцитов до процедуры искусственного кровообращения и через 24 часа после коронарного шунтирования забор крови у обследованных осуществлялся с помощью катетера позиционированного в правом предсердии с последующим разведением в 0,9% растворе натрия хлорида в разведении 1:1000 с дальнейшим нанесением на стекла покрытыми слоем поли-L-лизина. После чего проба инкубировалась при комнатной температуре на чашке в течение 15–20 минут. Сканирование эритроцитов проводилось на атомно силовом микроскопе Bioscope Catalyst (Bruker, США) в сочетании с инвертированным микроскопом Axiovert 200 (Zeiss, Германия). в режиме - the peak force quantitative nano-mechanical in fluid (PFQNMiF) с применением предварительно прокалиброванного зонда (контитивера) модель: PFQNM-LC-A-CAL (T:345 nm; L:54 um; W: 4,5 um; f0 45kHz; k: 0.1 N/m) в изотоническом натрий-фосфатном буфере (Gibco США). Регистрировались следующие наноструктурные и микромеханические показатели: модуль Юнга кПА (Modulus) (модуль продольной упругости, модуль нормальной упругости); жесткость мембраны эритроцита Н/м (Stiffnes); сила адгезии нН (Adhesion); диаметр эритроцита, нм; высота бортика, нм; площадь, мкм²; прогиб структуры дискоцита, нм; объём эритроцита, мкм². Анализ полученных данных осуществлялся при помощи программного обеспечения: NanoScope Analysis (32 bit) (Bruker, США) и Gwyddion v2.58 (СМІ, Чехия).

2.2.4. Исследование биомеханических параметров легких

Параметры биомеханики легких в процессе ИВЛ регистрировали с помощью компьютерной системы респиратора «EVITA XL» и наркозно-дыхательной станции «Primus» (Drager, Германия) до искусственного кровообращения (I этап), после его завершения (II этап) и через 2 часа после коронарного шунтирования в палате отделение анестезиологии реанимации интенсивной терапии. Регистрировали Pвд – давление вдоха; Pплато – давление плато; C_{рат} – податливость (комплаинс) легочной ткани; R_{ав} – сопротивление респираторной системы; E – упругость легочной ткани; рассчитывали также постоянную времени Tau (5τ) = (C_{рат} (л/мбар) × R_{ав} (мбар/л/сек)) × 5 [153,173].

2.2.5. Исследование индикаторов системной воспалительной реакции

На трех этапах исследования в сыворотке крови 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 МЕК 6510 k (Япония). Анализировали следующие показатели: WBC – общее количество лейкоцитов; NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам; PLR – отношение тромбоцитов к лимфоцитам. Контрольную группу составили 35 лиц того же возраста и пола без клинически выраженной коронарной и легочной патологии.

2.3. Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью 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 критерия согласия Пирсона (χ^2). Анализ полученных данных выполнялся с помощью описательных статистик: M_e и их 95% ДИ. Межгрупповой сравнительный анализ проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Оценку корреляции признаков проводили по Спирмену. Статистически значимыми считали отличия при $p < 0,05$ (оценка частот хи квадрат). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях).

ГЛАВА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО И ВОЛЮМЕТРИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ИБС И ХОБЛ ДО И ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

3.1. Гемодинамический статус у больных с сочетанием ИБС И ХОБЛ при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением

При оценке показателей гемодинамики было установлено, что на первом этапе исследования у пациентов с сочетанием ИБС и мультифокальным атеросклерозом, ИБС и ХОБЛ, а также ИБС с метаболическим синдромом значения ударного и сердечного индекса (рисунок 2, 3) соответствовали референсным значениям – 40-60 мл/м² и 3-5 л/мин/м² (p = 0,04).

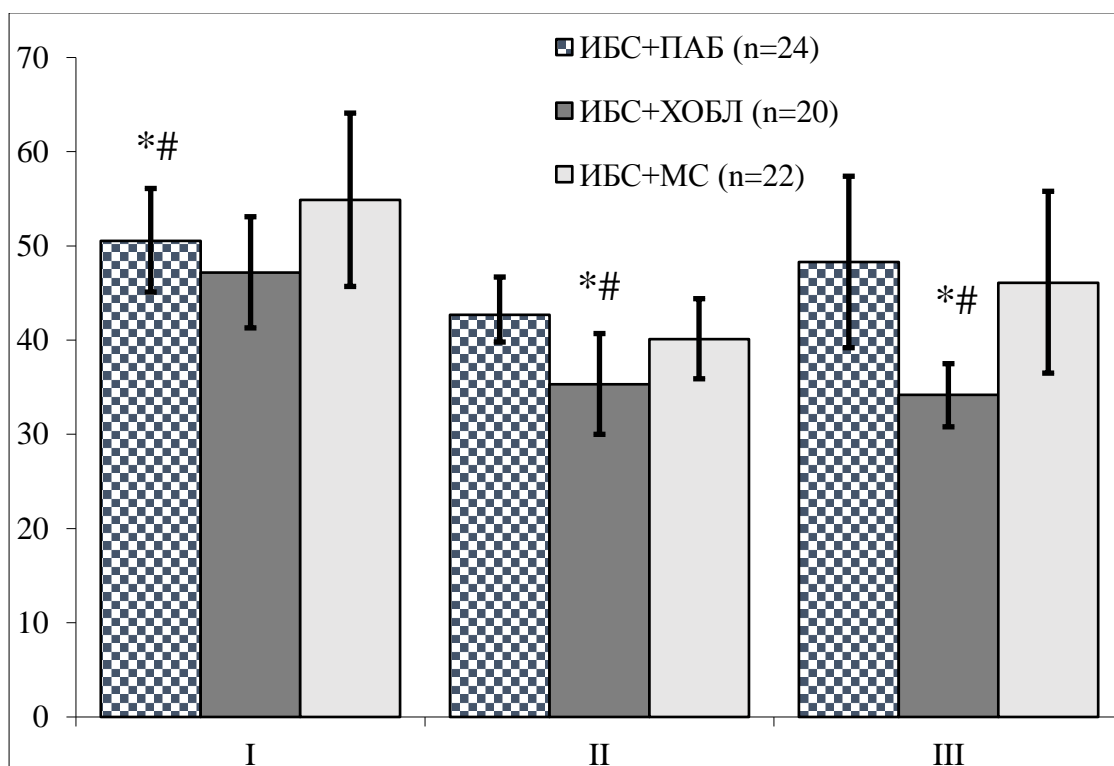


Рисунок 2. Динамика изменения ударного индекса на этапах исследования. * – достоверность различий между группами на этапах исследования при p < 0,05. # – достоверность различий между этапами в группах сравнения при p < 0,05. I, II, III – этапы исследования.

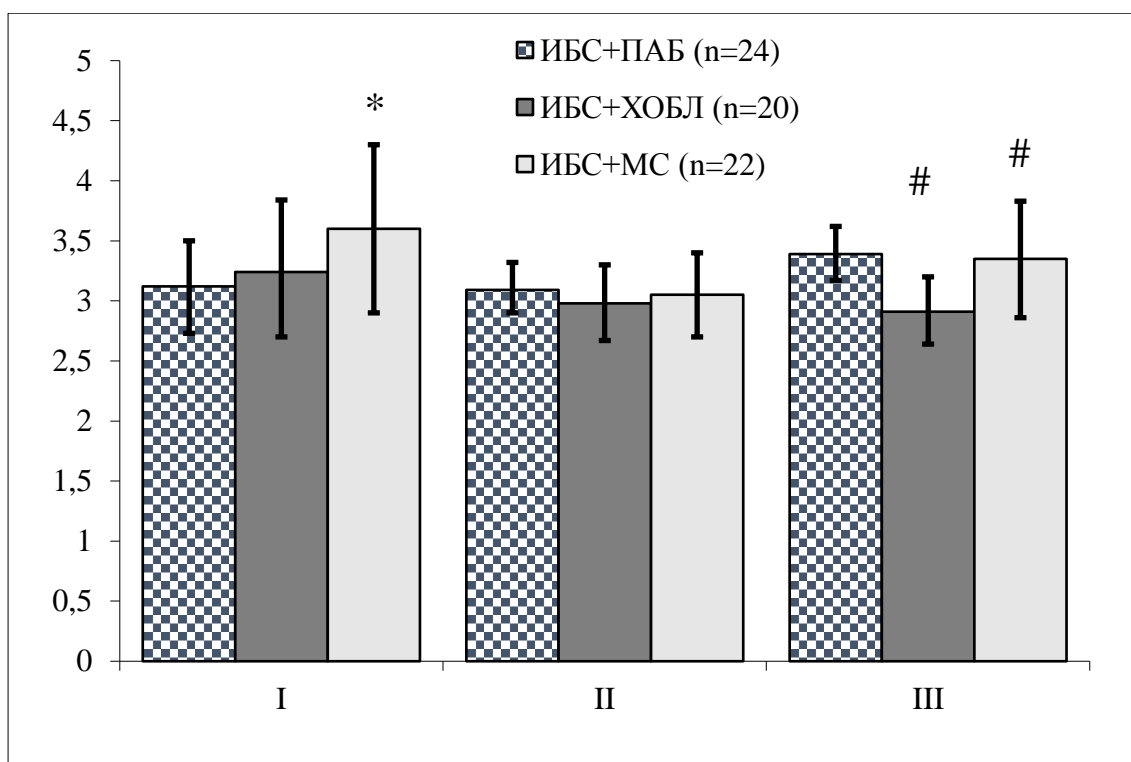


Рисунок 3. Динамика изменения сердечного индекса на этапах исследования. * – достоверность различий между группами на этапах исследования при $p < 0,05$. # – достоверность различий между этапами в группах сравнения при $p < 0,05$. I, II, III – этапы исследования.

После завершения искусственного кровообращения у больных с сердечно-сосудистой коморбидностью отмечалось снижение ударного индекса на 18% ($42,7 [38,8;46,7]$ мл/м²) ($p=0,01$) при стабильном уровне сердечного индекса, который составил $3,09 [2,9;3,32]$ л/мин/м² ($p=0,06$). Через 24 часа после оперативного лечения у пациентов данной подгруппы ударный индекс составил $48,29 [39,2;57,4]$ мл/м² ($p=0,06$), что соответствовало исходным значениям, а сердечный индекс был на уровне $3,39 [3,17;3,62]$ л/мин/м² ($p=0,07$). У пациентов с метаболической коморбидностью после завершения искусственного кровообращения ударный и сердечный индекс снизились на 37% и 18% и составили – $40,11 [35,9;44,4]$ мл/м² ($p=0,01$) и $3,05 [2,7;3,4]$ л/мин/м² ($p=0,03$) соответственно. Через сутки после операции отмечено увеличение показателей до $46,1 [36,5;55,8]$ мл/м² ($p=0,041$) и $3,35 [2,86;3,83]$ л/мин/м² ($p=0,03$) соответственно. Аналогичные изменения

гемодинамики на II этапе исследования зафиксированы у больных с респираторной коморбидностью: ударный индекс снизился на 34% (35,33 [30; 40,7] мл/м², p=0,01), а сердечный индекс – на 9% (2,98 [2,67;3,3] л/мин/м², p=0,03). Следует отметить, что через сутки после коронарного шунтирования указанная динамика нарастала, что подтверждалось дальнейшим снижением этих показателей до 34,2 [30,8;37,5] мл/м² (p=0,02) и 2,91 [2,64;3,2] л/мин/м² (p=0,03) соответственно.

На I этапе исследования фиксировалось увеличение индекса конечного глобального диастолического объема выше нормативных значений во всех группах исследования (таблица 5). Максимальное значение показателя отмечалось в группе коморбидности ИБС и метаболический синдром – 1193,5 [993,4;1393,7] мл (p=0,02). У больных с ИБС и поражением других артериальных бассейнов через сутки после завершения коронарного шунтирования фиксировалось снижение индекса глобального конечного диастолического объема на 10% (p=0,02), при этом регистрировалось увеличение глобальной фракции изгнания на 18% (p=0,04). Наиболее заметная и выраженная динамика данных показателей была отмечена у пациентов с метаболической коморбидностью: индекс глобального конечного диастолического объема понизился на 33% (p=0,04), а показатель глобальной фракции изгнания повысился на 13,6% (p=0,01), что указывало на более значительное снижение преднагрузки и улучшении насосной функции сердца. На II этапе исследования наименьшее снижение индекса глобального конечного диастолического объема от исходных значений отмечалось в подгруппе ИБС и ХОБЛ и составило всего лишь 5% (p=0,06), а через сутки после оперативного лечения показатель уменьшился на 11% (p=0,05). Следует отметить, что в группе с респираторной коморбидностью показатель глобальной фракции изгнания имел минимальные значения (p=0,03) по отношению к значениям, полученным у исследуемых в других подгруппах, что указывает о наличии более низкого кардиального резерва у больных с ХОБЛ.

Таблица 5 – Показатели системной и легочной гемодинамики у больных ИБС с различными вариантами коморбидности (Me, 95% ДИ)

Показатели и нормативные значения	I этап			P
	ИБС+ПАБ (n=24)	ИБС+ХОБЛ (n=20)	ИБС+МС (n=22)	
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 /м ² (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 /м ² (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 /м ² (1200–2000)	1646,4 ⁷ [1466,4; 1826,3]	2294 ⁸ [2070,7;517,3]	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; 18,6]	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]	12,22 ⁹ [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.

На первом этапе исследования во всех группах уровень индекса функции сердца, который является «интегральным показателем производительности миокарда», определялся ниже референсного диапазона на 25–35%. Через сутки после оперативного лечения у больных с кардиоваскулярной и метаболической коморбидностью отмечено повышение исследуемого показателя до нормативных значений, но в группе с ИБС и ХОБЛ уровень так и не достиг их ($p=0,03$).

На I этапе исследования во всех группах зарегистрировано значительное увеличение показателя индекса системного сосудистого сопротивления выше нормативных значений (1200–2000 дин/сек/см⁻⁵/м²), также не было выявлено межгрупповых различий ($p=0,06$). Через 24 часа после операции у пациентов I и III групп отмечено существенное снижение данного индикатора на 46% ($p=0,002$) и 48% ($p=0,015$) соответственно, а у больных с респираторной коморбидностью существенной динамики изменения индекса системного сосудистого сопротивления зафиксировано не было ($p=0,08$).

В нашей работе значения вариабельности ударного объема и вариабельности пульсового давления до оперативного лечения во всех группах соответствовали нормативным значениям. На II этапе исследования повышение данных показателей было зафиксировано только у пациентов с сочетанием ИБС и ХОБЛ – на 28% ($p=0,04$) и 22% ($p=0,03$) соответственно. Достоверный рост значений вариабельности ударного объема и вариабельности пульсового давления установлен у всех больных на III этапе работы, но максимальные значения регистрировались у пациентов с респираторной коморбидностью ($p=0,04$).

До оперативного лечения во всех группах зафиксировано повышение индекса внесосудистой воды легких выше референсного диапазона (3,0–7,0 мл/кг), наибольшие значения показателя были зарегистрированы у пациентов с сочетанием ИБС и метаболическим синдромом 14,2 [13,1;15,4] мл/кг ($p=0,04$) и у больных с ХОБЛ – 13,6 [12,2;15,1] мл/кг ($p=0,03$) соответственно (рисунок 4). После отхода от искусственного

кровообращения уровень индекса внесосудистой воды легких существенно не изменялся, но максимальные его значения – 14,3 [12,1;17,1] мл/кг регистрировались в группе ИБС и ХОБЛ ($p=0,04$), а через сутки после операции он снижался до 10 [9,1;11] мл/кг ($p=0,02$). У больных с поражением периферических артериальных бассейнов уровень индекса через 24 часа после коронарного шунтирования был минимальным – 7,88 [7,16;8,6] мл/кг и достигал нормативных значений ($p=0,03$). Максимальное значение на этом этапе – 12 [10,2;13,8] мл/кг регистрировалось среди лиц с метаболическим синдромом ($p=0,03$).

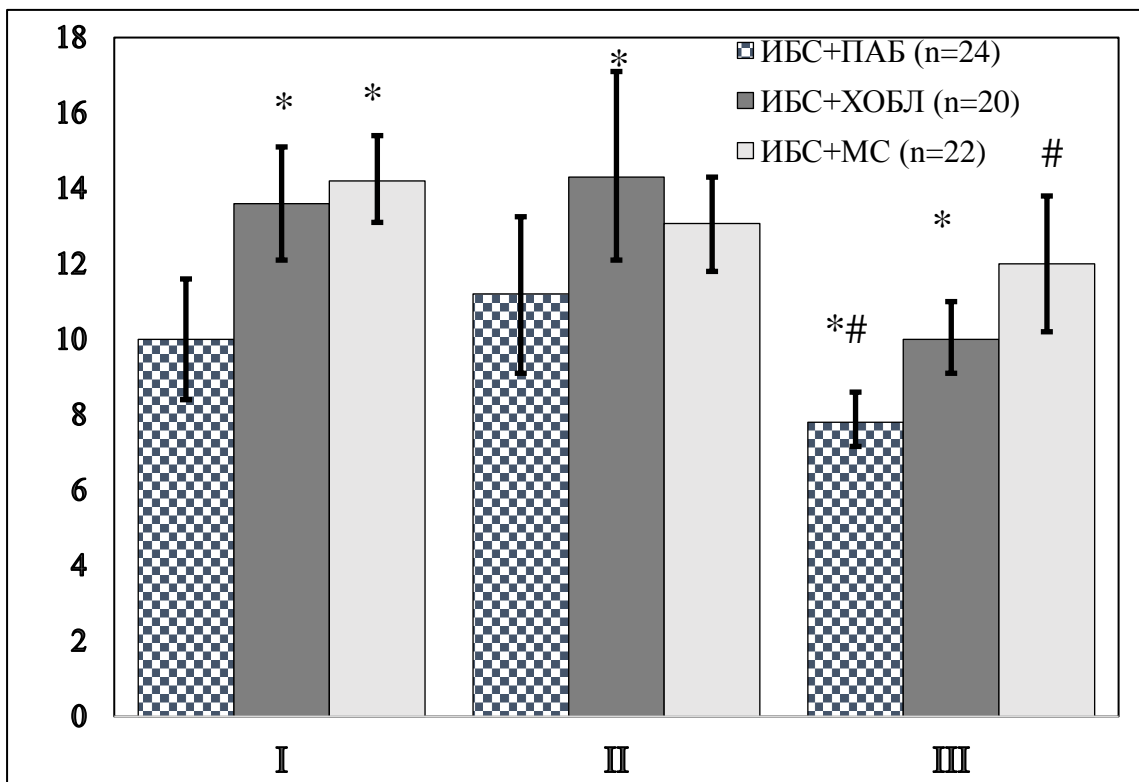


Рисунок 4. Динамика индекса внесосудистой воды легких у больных ИБС с различными вариантами коморбидности в процессе коронарного шунтирования с искусственным кровообращением. * – достоверность различий между группами на этапах исследования при $p < 0,05$. # – достоверность различий между этапами в группах сравнения при $p < 0,05$. I, II, III – этапы исследования.

До операции показатель легочного объёма крови (рисунок 5) у больных с ХОБЛ был достоверно ниже, чем в группах сравнения – 395,33 [369,74;420,92] мл ($p=0,04$). На II этапе исследования во всех группах, обследуемых зафиксирована тенденция к его снижению, которая продолжилась и сохранилась и через сутки после коронарного шунтирования ($p=0,034$ и $p=0,021$ соответственно).

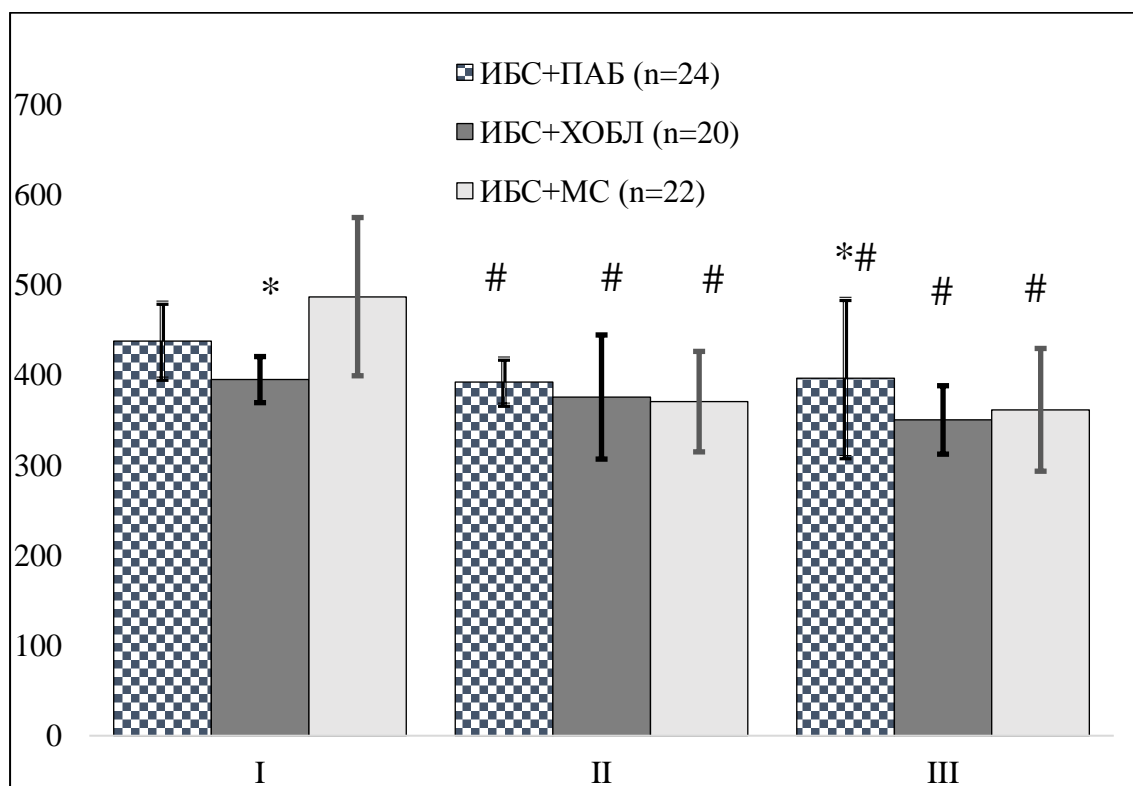


Рисунок 5. Динамика легочного объёма крови у больных ИБС с различными вариантами коморбидности в процессе коронарного шунтирования с искусственным кровообращением. * – достоверность различий между группами на этапах исследования при $p < 0,05$. # – достоверность различий между этапами в группах сравнения при $p < 0,05$. I, II, III – этапы наблюдения.

На первом этапе исследования у пациентов с респираторной коморбидностью индекс проницаемость легочных сосудов (рисунок 6) был достоверно выше – 2,22 [1,94;2,5] у. е., чем в других группах ($p=0,02$). После отхода от искусственного кровообращения у больных ИБС

с сочетанием ХОБЛ и с метаболическим синдромом увеличение индекса проницаемости легочных капилляров был более заметным (2,49 [2,22;2,7] у. е. и 2,52 [2,32;2,72] у. е. соответственно), что могло свидетельствовать о возрастающей вероятности острого повреждения лёгких ($p=0,009$ и $p=0,01$ соответственно).

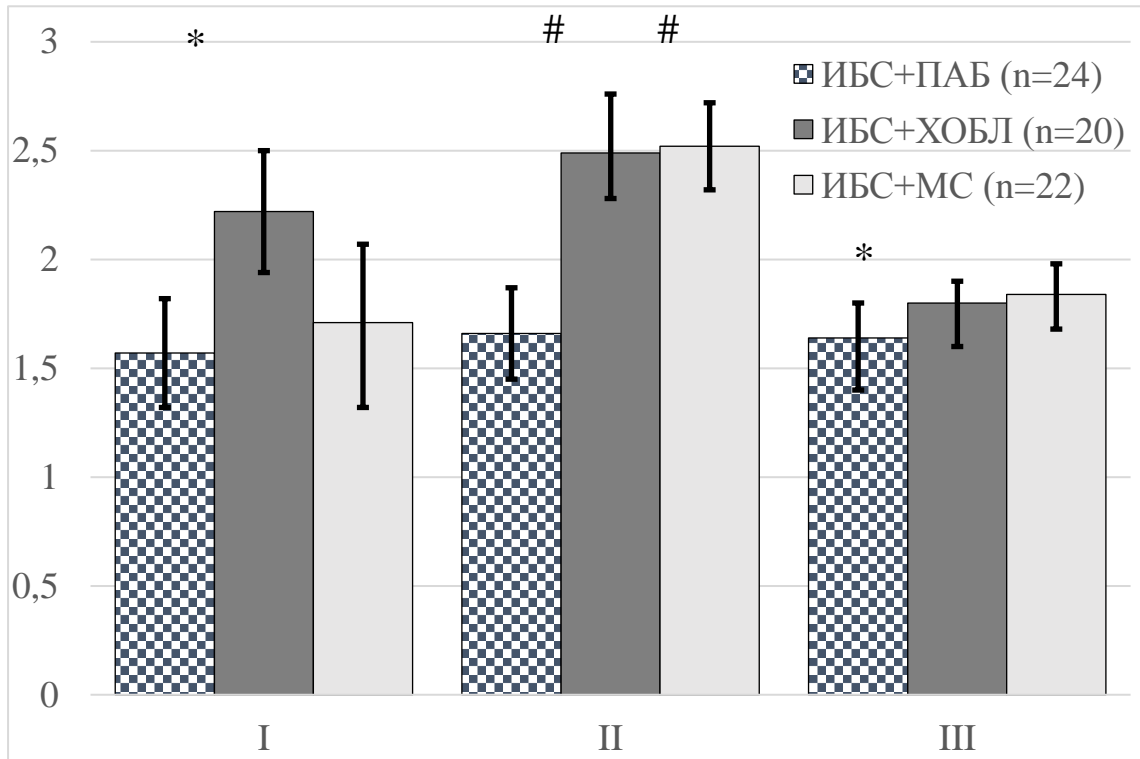


Рисунок 6. Динамика индекса проницаемости легочных сосудов у больных ИБС с различными вариантами коморбидности в процессе коронарного шунтирования с искусственным кровообращением. * – достоверность различий между группами на этапах исследования при $p < 0,05$. I, II, III – этапы исследования.

Таким образом, до оперативного лечения у больных с кардиоваскулярной, респираторной и метаболической коморбидностью регистрировалось увеличение индекса глобального конечного диастолического объема и снижение глобальной фракции изгнания по отношению к их референсным значениям, что указывало на систолодиастолическую дисфункцию миокарда. Показатели вариабельности ударного объема и вариабельности пульсового давления

относятся к предикторам гемодинамического ответа больных на инфузионную нагрузку и являются индикаторами кардио-респираторного взаимодействия в процессе ИВЛ. Уровни вариабельности ударного объема и вариабельности пульсового давления зависят от наполнения сосудистого русла и от способности сердца отвечать на внезапное увеличение преднагрузки. При этом повышение данных показателей ассоциируется с гиповолемией, а снижение – с нарастающей сердечной недостаточностью. У больных с метаболическим синдромом и ХОБЛ уровень индексов внесосудистой воды легких и проницаемости легочных сосудов были максимальными, что ассоциировалось с влиянием на легочный кровоток альтернирующих факторов искусственного кровообращения и индивидуальных факторов присущих различным вариантам коморбидности.

3.2. Оценка системы транспорта кислорода у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением

Анализ показателей транспорта кислорода показал, что до оперативного лечения у всех пациентов имело место увеличение фракции легочного шунта, особенно заметное при сочетании ИБС и ХОБЛ ($p=0,01$) (таблица 6). На II этапе исследования у больных с респираторной коморбидностью веноартериальный легочный шунт достигал максимальных значений, и разница между группами составляла 73% и 63% ($p=0,02$). Показатель венозной примеси при других вариантах коморбидности между собой не различался и был выше нормативных показателей на 35%. Через 24 часа после реваскуляризации миокарда фракция легочного шунта нормализовалась во всех исследуемых группах ($p=0,08$). Динамика изменений парциального напряжения кислорода свидетельствовала о том, что у больных ИБС с респираторной коморбидностью на всех этапах наблюдения его уровень был

более низким, чем в группах сравнения ($p=0,03$). Показатель насыщения гемоглобина кислородом в смешанной венозной крови в процессе исследования находился в границах физиологической нормы (70-80%) и не зависел от клинического варианта коморбидности.

Таблица 6 – Показатели легочной волемии и транспорта кислорода у больных ИБС с различными вариантами коморбидности (Me, 95% ДИ)

Показатели и нормативные значения	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 ⁷ [471,9; 566,5]	449,58 ⁸ [329,93;569,24]	548,2 ⁹ [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.

Динамическое наблюдение за показателем оценки доставки кислорода к тканям установило, что уровень индекса доставки кислорода до коронарного шунтирования у больных с респираторной коморбидностью был ниже на 8% и 20% соответственно, чем при других ее вариантах ($p=0,04$). В этой группе минимальные значения индекса доставки кислорода фиксировались после отхода от искусственного кровообращения ($p=0,015$), а через сутки после коронарного шунтирования данная тенденция сохранялась ($p=0,03$).

Установлено, что на всех этапах работы у пациентов с различными видами коморбидности уровень индекса потребления кислорода не достигал нижней границы физиологических значений ($p=0,03$). Наиболее существенное снижение данного индекса продемонстрировано у пациентов с сочетанием ИБС и ХОБЛ: на втором этапе исследования на 38,2% и на 20% через сутки после коронарного шунтирования ($p=0,04$ и $p=0,03$ соответственно).

После отхода от искусственного кровообращения уровень утилизации кислорода у больных ИБС с метаболическим синдромом был достоверно выше на 45,4% и 33,3% ($p=0,04$ и $p=0,02$, соответственно), эта тенденция сохранялась и через 24 часа после операции и составляла 24% и 40,9% ($p=0,03$ и $p=0,02$, соответственно).

Таким образом, описание изменения у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС могут быть обусловлены исходным ограничением газообмена и оксигенации крови при ХОБЛ в результате ремоделирования кондуктивного и респираторного отделов органов дыхания, сокращающего легочные объемы и эффективность легочной вентиляции. Уровень насыщенного кислородом гемоглобина в смешанной венозной крови в условиях гипотермии достоверно повышается, снижается к концу согревания и практически нормализуется после отключения искусственного кровообращения, что подтверждалось результатами нашего исследования. Динамика показателя экстракции кислорода у больных с коморбидностью ИБС и метаболический синдром может объясняться более высокой потребностью в энергообеспечении и интенсивностью процессов внутриклеточного метаболизма у лиц с избыточной массой тела.

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

Анализ результатов клинического анализа крови у пациентов с коморбидностью ИБС И ХОБЛ установил, что через сутки после оперативного лечения отмечалось увеличение объёма эритроцитов, которое не превышало границу физиологической нормы, но было выше значений, полученных до проведения коронарного шунтирования на 14% ($p=0,0018$) (таблица 7).

Таблица 7 – Ультраструктурные характеристики эритроцитов у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (МЕ, 95% ДИ)

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

Примечание: в числителе – пациенты с сочетанием ХОБЛ и ИБС, в знаменателе – больные без легочной патологии. P_{1-4} – достоверность различий показателей между этапами исследования.

В процессе исследования установлено, что средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах через сутки после коронарного шунтирования снижалась на 10%, в сравнении с дооперационными значениями ($p=0,026$). Отмечено, что динамика этого показателя не сопровождалась клиническими проявлениями внутрисосудистого гемолиза, что может косвенно свидетельствовать о субклиническом нарушении морфофункционального статуса этих клеток, что определяет необходимость более детального анализа их ультраструктурных характеристик. Для этого с помощью атомно-силовой микроскопии эритроциты были визуализированы в трехмерном изображении и проводились исследования их конфигурации, размеров и наноструктурных характеристик. Анализ данных характеризующих геометрическую поверхность эритроцитов и биомеханические свойства мембраны, показал достоверные отличия всех исследуемых показателей от исходных значений. После коронарного шунтирования у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью регистрировалось увеличение площади эритроцитов на 35% ($p=0,026$), диаметра – на 6% ($p=0,0015$), объема – на 19% ($p=0,043$), а высоты бортика – на 405% ($p=0,0001$). Оценка рельефа эритроцитов демонстрировала, что изменяется не только форма клеток, но и прогиб их мембраны (рисунок 7, 8). При этом, в момент силового контакта клетки с кончиком контилевера пропадал линейный участок между центром эритроцита и его краем, а координаты максимума на срезе мембраны становились размытыми (рисунок 9, 10).

Указанные изменения иллюстрировались расчётным показателем прогиба структуры дискоцита, который по сравнению с исходным уровнем увеличился на 1782% ($p=0,001$), что косвенно свидетельствовало о резко возросшей податливости мембраны эритроцитов.

Измерение микромеханических параметров мембраны эритроцитов в раннем послеоперационном периоде демонстрировало снижение модуля Юнга 65,4% ($p=0,0001$), что указывает на выраженные нарушения её структуры.

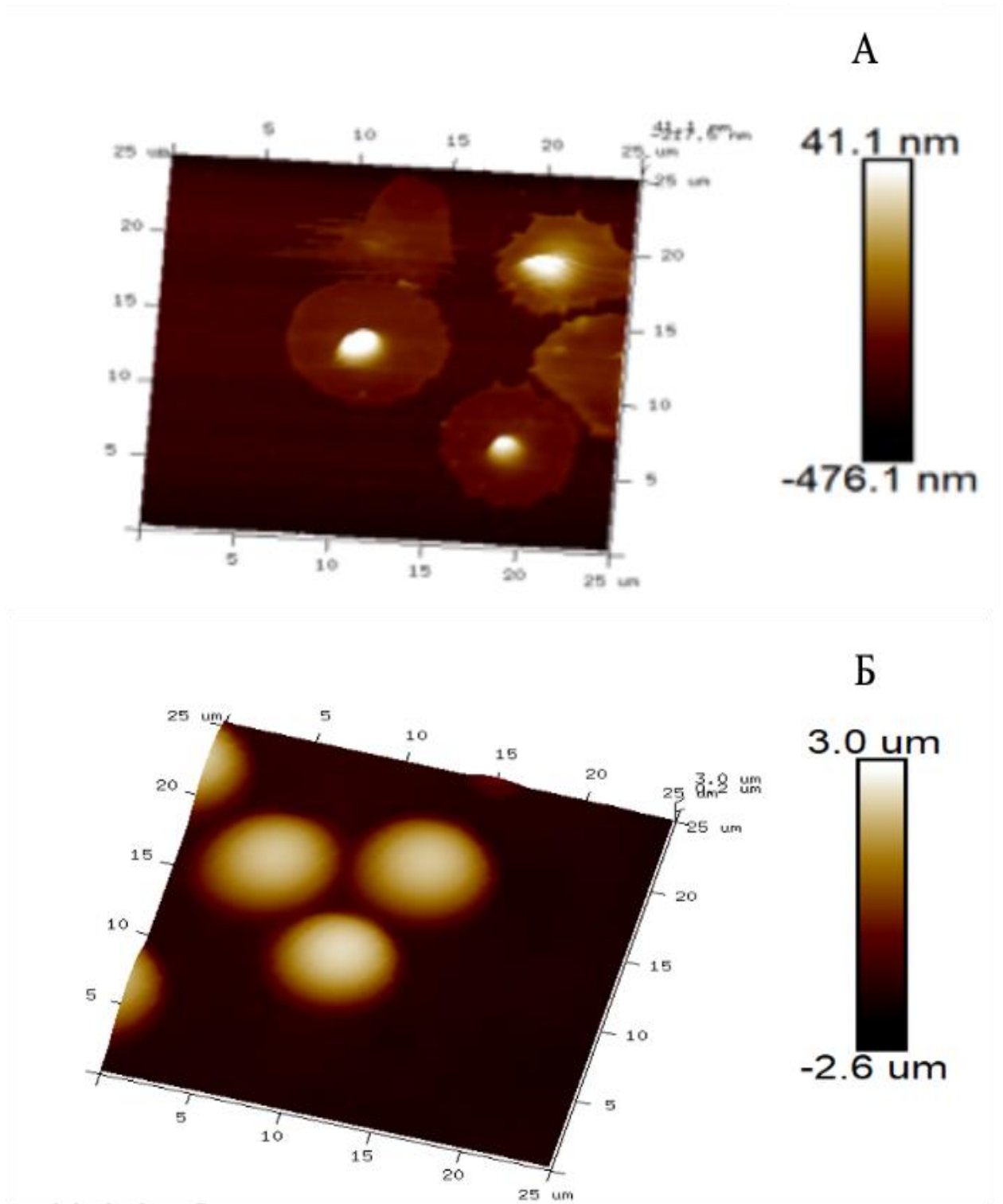


Рисунок 7. Изображение группы эритроцитов у пациентов с кардиореспираторной коморбидностью до проведения искусственного кровообращения (А) и через сутки после оперативного лечения (Б).

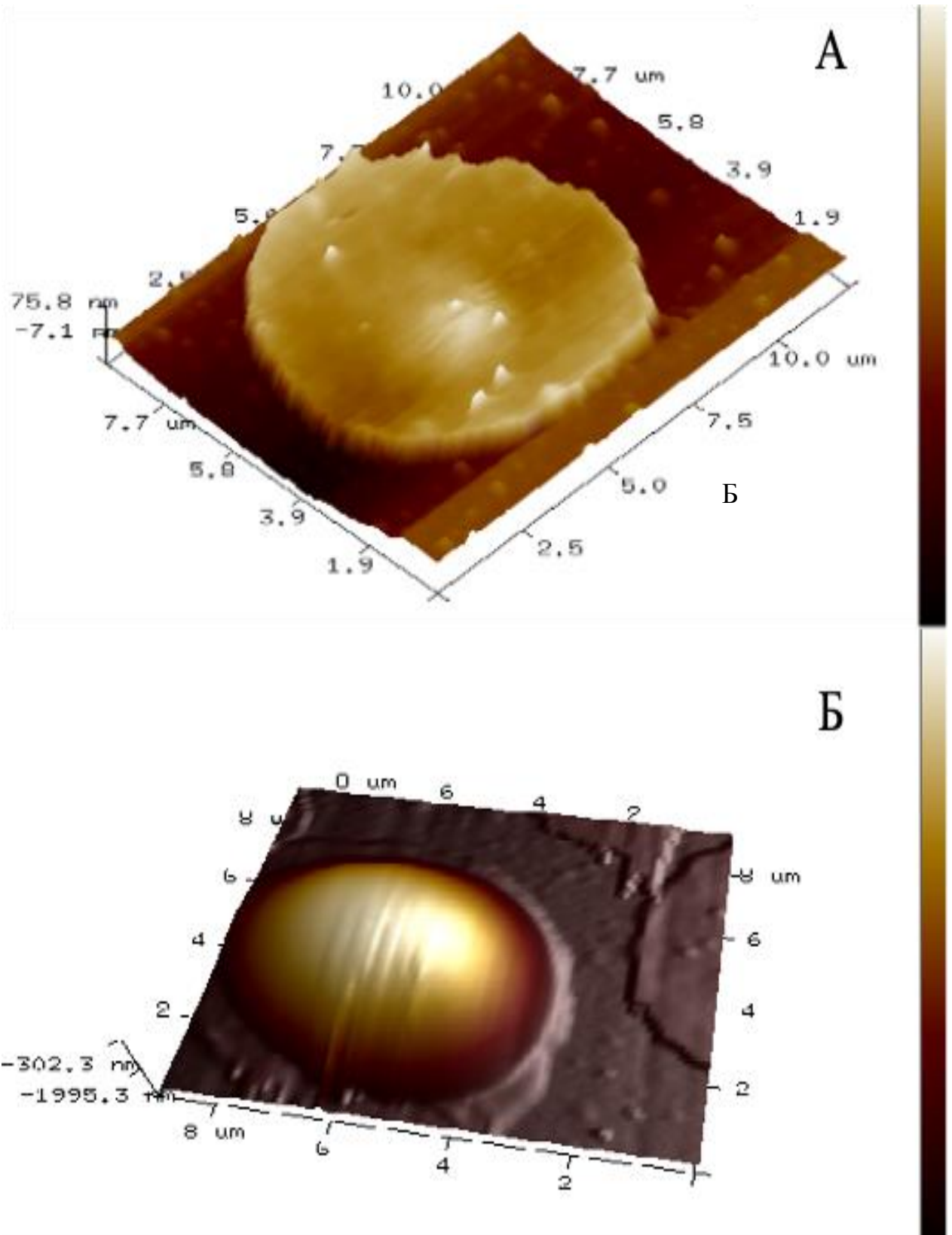


Рисунок 8. 3D-изображение эритроцита у больных ИБС без легочной патологии до оперативного лечения (А) и через сутки после проведения коронарного шунтирования (Б).

Трансформация упруго-эластических свойств мембраны подтверждалась показателем жёсткости, который под воздействием травмирующих факторов искусственного кровообращения снижался на 100% по сравнению с исходным уровнем ($p=0,048$).

Сила адгезии в условиях проведения атомно-силовой микроскопии определяется удельной работой, необходимой для разделения поверхности нативной мембраны эритроцита и кончика контилевера [119]. В нашей работе у пациентов с ХОБЛ через сутки после оперативного лечения зарегистрировано увеличение на 166,6% данного показателя по отношению к его дооперационным значениям ($p=0,022$).

Через 24 часа после коронарного шунтирования сила противодействия мембран эритроцитов контакту с контилевером увеличивалась на 121,4% ($p=0,012$), что свидетельствует о снижении адаптивного потенциала этих клеток и их способности приспосабливаться к изменившимся условиям микроциркуляции.

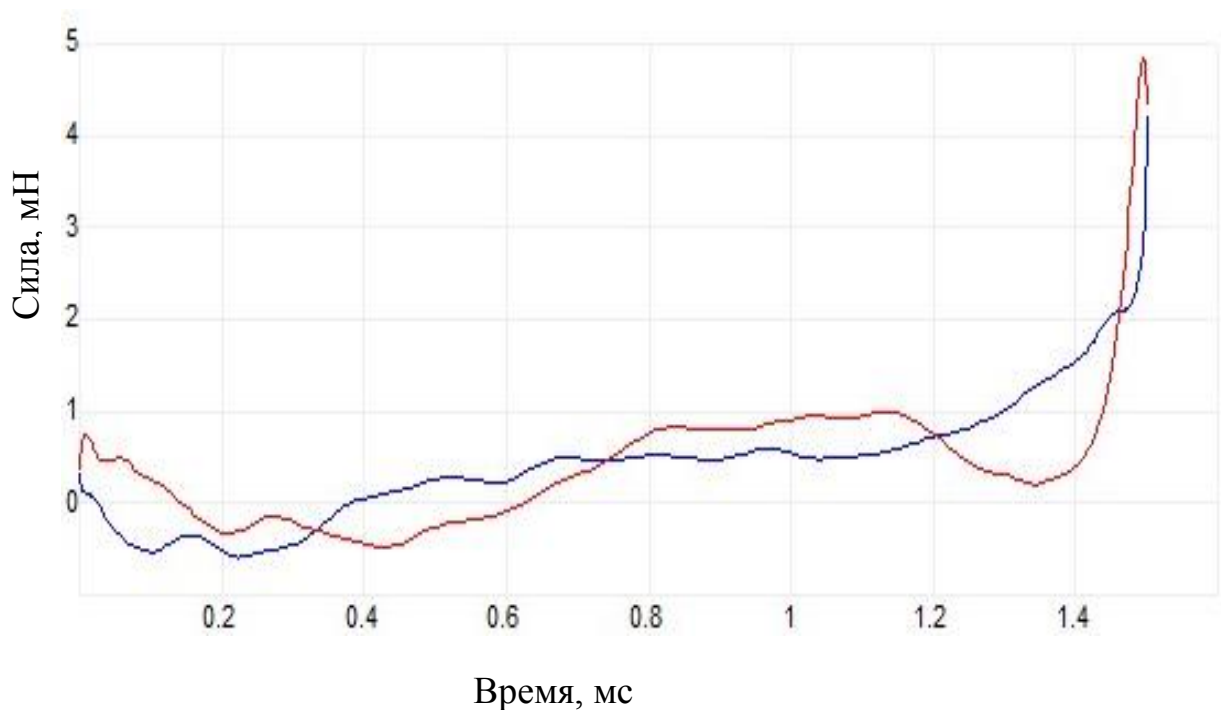


Рисунок 9. Пример атомно-силовой кривой эритроцита у больных ИБС до искусственного кровообращения.

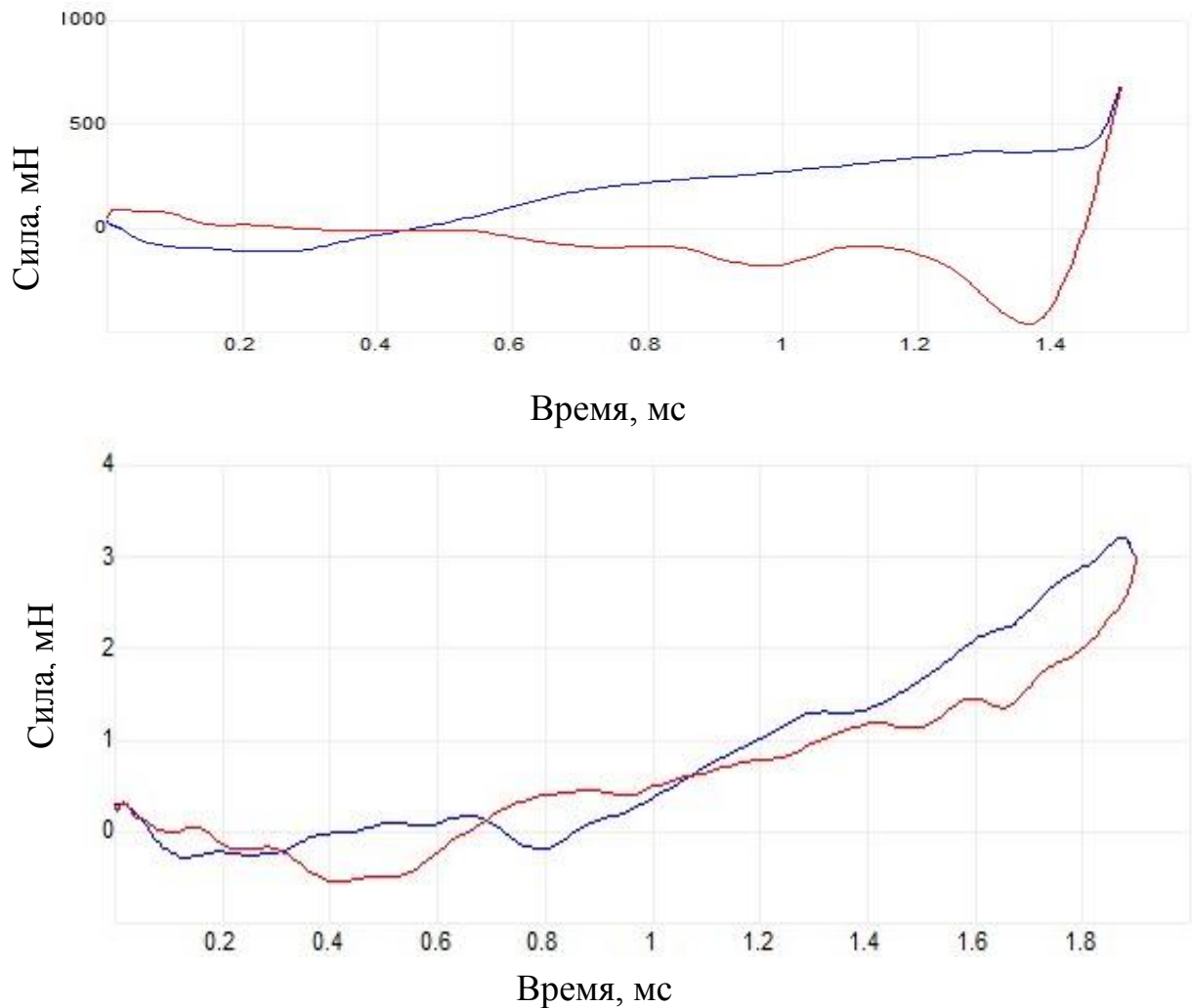


Рисунок 10. Примеры атомно-силовых кривых через 24 часа после искусственного кровообращения.

У больных ИБС без лёгочной патологии изменения цитоскелета эритроцитов и их биомеханических свойств были менее заметными ($p < 0,05$).

В нашей работе с помощью корреляционного анализа установлены достоверные статистически значимые взаимосвязи между некоторыми индикаторами системы транспорта кислорода и биомеханическими параметрами мембран эритроцитов (таблица 8). Положительные корреляции средней интенсивности фиксировались между индексом доставки кислорода и модулем Юнга ($r=0,73$, $p=0,024$); параметрами жесткости и коэффициентом утилизации кислорода ($r=0,63$, $p=0,017$); параметрами жесткости и индексом потребления кислорода ($r=0,53$, $p=0,042$). Отрицательные корреляции средней силы были установлены между силой адгезии и индексом потребления

кислорода ($r = -0,6$, $p = 0,035$); силой адгезии и коэффициентом утилизации кислорода ($r = -0,67$, $p = 0,021$), а также показателями упруго-эластичной деформации и индексом доставки кислорода ($r = 0,61$, $p = 0,011$), показателями упруго-эластичной деформации и коэффициентом утилизации кислорода ($r = 0,51$, $p = 0,024$).

Таблица 8 – Коэффициенты корреляции индикаторов транспорта кислорода и микромеханических свойств эритроцитов у больных ИБС после оперативного лечения

Показатели	DO ₂ I	VO ₂ I	O ₂ ER
Модуль Юнга	0,73	0,25	0,23
Жесткость	0,05	0,53	0,63
Сила адгезии	-0,05	-0,60	-0,67
Упруго-эластическая деформация	-0,61	-0,27	-0,51

Примечание: выделением отмечены достоверные корреляции ($p < 0,05$).

Таким образом, указанные изменения могут быть обусловлены снижением тоничности и осмолярности плазмы крови в процессе искусственного кровообращения, а также влиянием на её осмотические свойства активной инфузионной терапии в раннем послеоперационном периоде. При измерении наноструктурных показателей были получены убедительные свидетельства в пользу набухания эритроцитов за счет гипергидратации. У пациентов после искусственного кровообращения двояковогнутая структура эритроцита нивелируется и происходит трансформация клетки в стоматоцит. Полученные данные свидетельствуют о патофизиологической взаимосвязи изучаемых явлений и подтверждают роль нарушений биомеханических свойств мембран эритроцитов в развитии постперфузионной гипоксии. Указанные изменения ассоциируются с усилением агрегации эритроцитов и формированием сладжей в микроциркуляторном русле, что, в свою очередь, является патогенетическим фактором нарушения периферического кровообращения и газообмена

в тканях. Мембрана эритроцитов обладает высокой вариативностью свойств, к одному из которых относится упруго-эластическая деформация. Под воздействием внешних сил происходит её прогиб, исчезающий после прекращения механического воздействия на её поверхность. При этом клетка принимает первоначальные размеры и форму. Динамика изменений наноструктурных параметров эритроцитов после искусственного кровообращения проявлялась увеличением их объёма и ухудшением биомеханических свойств мембраны, что может объясняться повышением внутриклеточного давления в результате воздействия травмирующих факторов искусственного кровообращения и метаболитов системной воспалительной реакции, ассоциированной с операционным стрессом.

3.4. Анализ индикаторов системной воспалительной реакции у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением

На данном этапе исследования оценка выраженности системной воспалительной реакции проводилась в 2-х группах. Первую составили 46 больных без легочной патологии, вторую 20 больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ.

Анализ данных плазменной концентрации цитокинов выявил, до проведения коронарного шунтирования с искусственным кровообращением уровень IL-10 и TNF- α у пациентов с ИБС в исследуемых группах не имел достоверных различий с показателями контроля. У пациентов первой группы уровень IL-6 соответствовал показателям группы сравнения, а у больных с ХОБЛ концентрация данного цитокина был достоверно ниже, чем в контрольной. На первом этапе исследования уровень TGF- β_1 у пациентов с ИБС без легочной патологии и на фоне ХОБЛ был выше, чем в группе контроля на 47% ($p=0,02$) и 53,2% ($p=0,018$) соответственно (таблица 9).

После завершения искусственного кровообращения у пациентов с ИБС с легочной и без легочной патологии зафиксирован резкий подъем уровня IL-6 и IL-10 с последующей тенденцией к снижению их концентрации, которая значительно (от 433% до 1500%) превышала значения группы контроля ($p=0,03$).

Анализ плазменной концентрации IL-6 у пациентов второй группы выявил его существенные изменения по отношению к контролю: после коронарного шунтирования уровень цитокина увеличился на 9074,3% ($p=0,002$), а по отношению к первому этапу – на 41566,7% ($p=0,002$). Увеличение концентрации IL-6 у пациентов первой группы после коронарного шунтирования были менее выраженные, чем у больных с легочной патологией, но также значительные: по сравнению с первым этапом концентрация цитокина увеличилась на 5489,8% ($p=0,0002$), а с контролем – на 3900% ($p=0,002$). На третьем этапе исследования в обеих группах прослеживалось статистически значимое снижение концентрации IL-6 по сравнению с предыдущими этапами работы ($p=0,0012$).

Динамика увеличения уровня IL-10 при сравнении с уровнем IL-6 характеризовалась аналогичной интенсивностью от 5193,3% до 6206,7% по отношению к контролю и I этапу ($p=0,002$). Во второй точке наблюдения концентрации IL-10 была существенно выше у пациентов с ИБС без легочной патологии ($p=0,04$), но через сутки после оперативного лечения данные различия нивелировались ($p=0,06$).

Концентрация TNF- α у пациентов с ИБС без легочной патологии и с коморбидностью ИБС и ХОБЛ после отхода от коронарного шунтирования превышала уровень до оперативного лечения на 64,8% ($p=0,012$) и 89,1% ($p=0,014$) соответственно. При этом его концентрация в группах сравнения была одинаковой (3,46 пг/мл) и не ассоциировалась с коморбидным фоном больных ИБС ($p=0,08$).

Таблица 9 – Индикаторы системно воспалительной реакции у больных ИБС до и после коронарного шунтирования (Me, 95% ДИ)

Показатели	Этап 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; P _I =0,015; P _{II} =0,026; P _{III} =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; P _I =0,07; P _{II} =0,04; P _{III} =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; P _I =0,071; P _{II} =0,081; P _{III} =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; P _I =0,07; P _{II} =0,08; P _{III} =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; P _I =0,012; P _{II} =0,04; P _{III} =0,03;
NLR, у. е.	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; P _I =0,21; P _{II} =0,036; P _{III} =0,1;
PLR, у.е.	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; P _I =0,09; P _{II} =0,09; P _{III} =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.

Анализ динамики уровня TGF- β_1 установил, что у пациентов первой и второй групп после завершения коронарного шунтирования значительно снижается концентрация противовоспалительного цитокина по сравнению

с дооперационными данными на 27% ($p=0,04$) и 48,4% ($p=0,0018$) соответственно. На третьем этапе работы данная тенденция также сохранялась: у пациентов второй группы уровень противовоспалительного цитокина TGF- β_1 был ниже на 35% по сравнению показателями пациентов первой группы ($p=0,04$).

Было установлено, что на первом этапе исследования у пациентов обеих групп содержание лейкоцитов достоверно не отличалось от контрольных данных ($p=0,06$), а их максимальный подъём был зарегистрирован фиксировался на II этапе ($p=0,003$), который сохранялся через 24 часа после завершения коронарного шунтирования ($p=0,003$). Важно отметить, что на всех этапах исследования у пациентов с коморбидностью ИБС и ХОБЛ уровень лейкоцитов был достоверно выше, чем в группе контроля ($p=0,012$; $p=0,04$; $p=0,03$ соответственно). До оперативного лечения у пациентов с ИБС без легочной патологии и больных с респираторной коморбидностью уровень отношения нейтрофилов к лимфоцитам не имел значимых различий, но определялся на достоверно более высоком уровне, чем в группе сравнения ($p=0,04$ и $p=0,02$ соответственно). После завершения оперативного лечения отмечена тенденция к его увеличению на 144% ($p=0,04$) от исходных значений, а через сутки после операции – на 362,2% ($p=0,02$).

Значимые различия отношения нейтрофилов к лимфоцитам между первой и второй группой регистрировались лишь на II этапе исследования ($p=0,03$), что ассоциировалось с более значительным дисбалансом нейтрофилов и лимфоцитов у больных с респираторной коморбидностью. Показатель отношения тромбоцитов к лимфоцитам до оперативного лечения соответствовал уровню контроля ($p=0,06$), после коронарного шунтирования снижался на 18,2% ($p=0,02$), а через сутки его прирост составлял 150% ($p=0,04$), что определялось динамикой соотношений тромбоцитов и лимфоцитов. В то же время не было обнаружено достоверных межгрупповых различий данного показателя ($p=0,07$).

Следует отметить, что у пациентов с респираторной коморбидностью общий уровень лейкоцитов после отхода от искусственного кровообращения и через 24 часа после операции был значительно выше, чем в группе сравнения

($p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно), что может объясняться их более высоким провоспалительным потенциалом у данной категории больных. Увеличение отношения нейтрофилов к лимфоцитам на II и III этапах исследования могло быть обусловлено преимущественным снижением числа лимфоцитов. Анализ динамики изменений гематологических индикаторов системно воспалительной реакции указывал на прямую связь операционного стресса с увеличением общего количества лейкоцитов и дисбалансом лейкоцитарной формулы, проявляющимся увеличением процентной доли нейтрофилов на фоне снижения лимфоцитов и относительно стабильного уровня тромбоцитов.

В нашем исследовании, с помощью корреляционного анализа мы провели оценку возможных взаимосвязей между индикаторами легочной волемии и системной воспалительной реакции у пациентов первой и второй групп, полученных после отхода от коронарного шунтирования с искусственным кровообращением, результаты которого приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Коэффициенты корреляции индикаторов легочной волемии и системно воспалительной реакции у больных ИБС после отхода от искусственного кровообращения

Показатели	ИВСВЛ, мл/кг	ЛОК, мл	ИПЛС, у. е.	Qs/Qt, %
IL-6, пг/мл	<u>0,39</u> 0,37	<u>-0,28</u> 0,36	<u>0,38</u> 0,61	<u>0,16</u> 0,54
IL-10, пг/мл	<u>0,37</u> 0,35	<u>0,35</u> 0,17	<u>0,47</u> 0,49	<u>0,04</u> 0,52
TNF- α , пг/мл	<u>-0,11</u> -0,24	<u>-0,11</u> -0,15	<u>0,005</u> 0,14	<u>0,054</u> 0,15
TGF- β_1 , пг/мл	<u>0,22</u> 0,13	<u>-0,15</u> 0,11	<u>-0,21</u> -0,42	<u>-0,12</u> -0,32
WBC, $10^9/л$	<u>0,25</u> 0,36	<u>-0,14</u> -0,17	<u>-0,08</u> 015	<u>0,15</u> 0,47*
NLR, у. е.	<u>0,13</u> 0,08	<u>0,03</u> 0,05	<u>0,07</u> 0,11	<u>0,16</u> 0,37
PLR, у. е.	<u>0,14</u> 0,08	<u>-0,09</u> 0,11	<u>0,26</u> 0,31	<u>0,037</u> 0,12

Примечание: Выделением отмечены достоверные корреляции ($p < 0,05$).

В числителе – показатели больных без лёгочной патологии, в знаменателе – в сочетании ХОБЛ и ИБС.

Выбор точки исследования был обусловлен известными представлениями о более агрессивном воздействии факторов операционного стресса в период проведения искусственного кровообращения. Установлено наличие достоверных разнонаправленных связей слабой и средней интенсивности между IL-6, IL-10, TGF- β_1 , TNF- α , WBC и NLR с отдельными показателями волемиического статуса легких.

Установлено, что наиболее выраженными положительными корреляциями были установлены у пациентов с респираторной коморбидностью между цитокином IL-6 и индексом проницаемости легочных сосудов ($r=0,61$, $p=0,017$), а также цитокином IL-6 и легочным шунтом ($r=0,54$, $p=0,042$). Спектр и сила анализируемых взаимосвязей у пациентов первой группы были менее значимыми.

Таким образом, у пациентов с респираторной коморбидностью после опереточного лечения и в раннем послеоперационном периоде отмечен более существенный рост маркеров системного воспаления периферической крови (WBC, нейтрофилов, PLR, NLR), увеличение которых коррелировало с изменениями волемиического статуса легких во всех точках наблюдения. У пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС отмечался выраженный дисбаланс провоспалительных цитокинов, чем в группе без легочной патологии: после отхода от искусственного кровообращения было установлено повышение концентрации IL-6 (до 100,7 пг/мл) и IL-10 (до 397,1 пг/мл) при снижении уровня TGF- β_1 (до 19,48 пг/мл). Полученные результаты расширяют представление о патогенетических механизмах нарушения волемиического статуса и увеличении фракции легочного шунта у пациентов с респираторной коморбидностью – повышение уровня медиаторов системного воспаления и концентрации исследуемых цитокинов усиливают дисфункцию эндотелия, проницаемость легочных сосудов и, как следствие, приводят к дисбалансу волемиических показателей.

Результаты работы позволяют сделать вывод о целесообразности использования у пациентов с коморбидностью ХОБЛ и ИБС на этапе коронарного шунтирования стресс-лимитирующих веществ, снижающих активность повреждающих факторов.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ЗАЩИТЫ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОСТЬЮ ИБС И ХОБЛ В ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

4.1. ИВЛ с редуцированными дыхательными объёмами как способ защиты лёгких у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ в процессе коронарного шунтирования с искусственным кровообращением

На данном этапе исследования оценка эффективности защиты легких малообъемной ИВЛ проводилась в 2-х подгруппах сравнения. Первую подгруппу составили 25 больных, которым коронарное шунтирование проводили по рутинной методике с отключением аппарата ИВЛ. Вторую – 25 больных, которым во время искусственного кровообращения осуществлялась изолированная респираторная поддержка малыми дыхательными объёмами.

Результаты исследования показали, что до операции у всех больных ИБС имела место систолодиастолическая дисфункция миокарда, о чем свидетельствовали высокий уровень индекса глобального конечного диастолического объёма по сравнению с верхней границей нормативных значений – 948,5 [786,2;1110,8] мл и 1040 [844,4;1235,5] мл, а также низкие значения индекса функции сердца – 3,5 [2,9;4,4] л/мин и 3,9 [3,2;4,8] л/мин. После отхода от искусственного кровообращения и через 24 часа после операции у пациентов всех подгрупп индекс глобального конечного диастолического объёма снижался, на 5,6% ($p=0,07$) и 13% ($p=0,06$), но не достигал верхней границы референсного диапазона. Динамика изменений индекса функции сердца указывала на улучшение насосной функции сердца уже через сутки после коронарного шунтирования прирост показателя составил 22% ($p=0,04$) и 18% ($p=0,03$).

Анализ индикаторов волемического статуса лёгких показал, что уровень внесосудистой воды легких на I этапе измерения у обследованных был значимо выше референсных значений, что можно объяснить более выраженным ограничением сократительной функции левого желудочка, у этой когорты больных, на фоне сниженного индекса функции сердца (таблица 11).

Таблица 11 – Показатели функции сердца, легочной волемии и транспорта кислорода больных ИБС и ХОБЛ при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением (Me, 95% ДИ)

Показатели	I этап	II этап	III этап
ИГКДО, мл (680-800)	<u>948,5</u> [786,2;1110,8] 1040[844,4;1235,5]	<u>895,25</u> [810,7; 979,7] 896,7[782,6;995,5]	<u>847,3</u> [745,8; 948,8] 875,2[747,8;1002,6]
ИФС, л/МИН (4,5-6,5)	<u>3,5</u> [2,9;4,4] 3,9[3,2;4,8]	<u>4,2</u> [3,6;4,8] 4,3[3,4;5,1]	<u>4,5</u> [4,2;5] 4,8[3,7;5,4]
ВСВЛ, мл	<u>863,1</u> [686,2;840,8] 773,51[696,2;850,8]	<u>1233,2</u> [1071,5;1375] 986,6[857,2;1100,2]	<u>1133,2</u> [1001,5;1325] 815,8[734,3;956,6]
ИВСВЛ, мл/кг (3-7)	<u>11,6</u> [9;12,4] 11,7[8,5;14,5]	<u>14,5</u> [10,8;15,7] 10,8[9,8;13,6]	<u>12,5</u> [11,3;14,6] 10,4[9,2;12,8]
ЛОК, мл (170–200)	<u>368</u> [317,6;434,2] 420,8[327,1;534]	<u>370,7</u> [328,7;419,6] 395,3[312,1;438,6]	<u>342,2</u> [308,5;426,7] 370,8[247,8;402]
ИПЛС, у. е. (1-3)	<u>2,1</u> [1,8;2,4] 2,7 [2,3;3,2]	<u>2,7</u> [2,5;3,2] 2,6[2,2;3]	<u>2,7</u> [2;3,3,2] 2,5[1,8;3]
DO ₂ I, мл/м ² мин (420-720)	<u>633</u> [580,02;683,4] 537,4[433,7;641,1]	<u>475,8</u> [389;562,8] 444,6[372,8;516,5]	<u>541</u> [479,4;542,8] 551,1[299,5;802,8]
VO ₂ I, мл/м ² мин (200-250)	<u>186,7</u> [151,2;212,7] 173,4[122;224,6]	<u>143,8</u> [105,8;159,5] 130,4[108,2;174,5]	<u>170,2</u> [119,3;221] 176,8[123,5;246,2]
O ₂ ER,% (20–30)	<u>29</u> [24;30] 31[24;37]	<u>23</u> [20;27] 24[21;28]	<u>29</u> [25;32] 34[27;40]
Qs/Qt,% (3-7)	<u>6,2</u> [5;7] ⁴ 6,2 [4,8;7]	<u>16</u> [12;20] 8,5[6,7;10]	<u>12</u> [10;15] ⁶ 7,6[6,8;9,2]
PaO ₂ /FiO ₂ (>300)	<u>435,2</u> [417,4;493,1] 425,2[407,4;483,1]	<u>241,7</u> [210,7;267,6] 290,7[260,7;310,6]	<u>290,3</u> [240,4;310,2] 310,3[260,4;330,2]
P		ВСВЛ: P ₁ =0,02; P ₂ =0,02; P ₃ =0,02; ИВСВЛ: P ₂ =0,023; P ₃ =0,02; O ₂ ER: P ₃ =0,03; DO ₂ I: P ₁ =0,03; Qs/Qt: P ₂ =0,001; P ₃ = 0,02. В остальных случаях P>0,05.	

Примечание: в числителе – без ИВЛ, в знаменателе – ИВЛ редуцированными объёмами. В скобках указаны нормативные показатели. P₁₋₃ – достоверность различий между подгруппами на этапах сравнения.

Прирост показателя внесосудистой воды легких после завершения процедуры искусственного кровообращения составил 43% в первой подгруппе и 25% во второй ($p=0,02$ соответственно). На третьем этапе исследования отмечена незначительная тенденция к снижению в первой подгруппе, которая составила 8% ($p=0,04$), во второй группе – 18% ($p=0,02$). Через сутки после коронарного шунтирования межгрупповая разница в показателе внесосудистой воды легких составляла 39% ($p=0,02$).

Ранее было показано, что в практической деятельности клинический анализ не индексированных значений внесосудистой воды легких дает меньшее представление о содержании свободной жидкости в инвезиции легких, чем его индексированный показатель, а данный индекс является более чувствительным маркером для выявления субклинических признаков свободной жидкости в лёгких.

На первом этапе индекс при межгрупповом сравнении не имел статистических различий ($p=0,08$). После отхода от искусственного кровообращения у лиц, которым проводилась ИВЛ редуцированными дыхательными объёмами, индекс внесосудистой воды легких значимо не изменялся ($p=0,06$), тогда как у обследованных в группе без ИВЛ отмечалось увеличение его показателей на 34,3% ($p=0,03$). Межгрупповая разница индекса внесосудистой воды легких составляла 34% ($p=0,023$). Через сутки после коронарного шунтирования эта тенденция сохранялась и различие между группами достигало 20,2% ($p=0,02$).

До операции легочный объем крови в подгруппах сравнения достоверно не различался ($p=0,071$), и на 84% и 110,4% соответственно, превышал верхнюю границу нормативных значений. На втором этапе исследования, ассоциированного с завершением искусственного кровообращения, уровень легочного объёма крови в группах сравнения не изменялся, а через сутки после коронарного шунтирования снижался на 8% и 11% от исходных значений ($p=0,06$).

На первом этапе исследования межгрупповые различия индекса проницаемости легочных сосудов не фиксировались ($p=0,071$), а после завершения процедуры искусственного кровообращения и через сутки после оперативного лечения, не имели статистически значимых различий ($p=0,06$). При этом необходимо отметить, что индекс проницаемости легочных сосудов в отличие от индекса внесосудистой воды лёгких, у всех обследованных находился в нормативном диапазоне 1-3 у. е.

При анализе индекса доставки кислорода к тканям было отмечено, что во всех точках измерения индекс доставки кислорода у больных обеих групп находился в референсном диапазоне. При этом у пациентов с планируемой вентиляцией во время искусственного кровообращения его медианное значение было достоверно меньше на 15% ($p=0,03$), чем в группе сравнения, что ассоциировалось с более низким функциональным статусом больных до коронарного шунтирования. После отхода от искусственного кровообращения среди пациентов, которым сохранялась вентиляция, снижение этого показателя составляло 17% ($p=0,05$), а через сутки после коронарного шунтирования фиксировался прирост на 20% ($p=0,05$). У больных без респираторной поддержки наблюдались схожие изменения: на втором этапе исследования индекс доставки кислорода снижался на 24% ($p=0,06$) от первоначального уровня с последующим подъёмом на 14,5% через сутки после операции ($p=0,07$).

Индекс потребления кислорода до оперативного лечения у обследованных не достигал нижней границы физиологической нормы во всех точках измерения. На первом этапе исследования межгрупповая разница составляла 7% ($p=0,07$). После отхода от искусственного кровообращения тенденция сохранялась разница составляла 10% ($p=0,09$), а через сутки после коронарного шунтирования составила 3,5% ($p=0,08$).

Показатель коэффициент утилизации кислорода на всех этапах исследования не выходил за пределы нормативных значений (20-30%) за счет оптимального соотношения расчётных компонентов индексов доставки

и потребления кислорода. На первом этапе наблюдения межгрупповая разница была минимальная и не превышала 7% ($p=0,08$), а после завершения экстракорпорального кровообращения разница составляла 4% ($p=0,08$). Через сутки после оперативного лечения межгрупповая разница составила 17,2% ($p=0,03$).

Согласно литературным данным, основной детерминантой нарушения газообмена в легких при открытой реваскуляризации миокарда с процедурой искусственного кровообращения является увеличение фракции легочного шунта. В нашем исследовании у пациентов всех групп до коронарного шунтирования значения Q_s/Q_t находились в нормативном диапазоне ($p=0,09$). После завершения искусственного кровообращения среди больных, которым проводили ИВЛ, данный показатель существенно не изменялся и не превышал верхнюю границу нормы ($p=0,07$), а через сутки после операции фиксировалось его дальнейшее снижение до исходного уровня ($p=0,06$). У больных, которым рутинно отключали ИВЛ после завершения искусственного кровообращения и через сутки после коронарного шунтирования, уровень легочного шунта был выше, чем в группе сравнения на 88,2% и 57,8% ($p=0,02$ и $p=0,001$ соответственно)

Индекс оксигенации или респираторный индекс относится к методам оценки функционального состояния респираторной системы, характеризующим способность лёгких реализовывать оксигенирующую функции [36]. Перед реваскуляризацией миокарда в группах сравнения этот показатель не имел статически значимых различий. После завершения процедуры искусственного кровообращения у больных без ИВЛ он снижался на 45%, с последующим ростом на 16,9% ($p=0,04$). У обследованных с сохраненной ИВЛ на II этапе исследования величина индекса оксигенации сокращалась на 76,3% с тенденцией к увеличению на 20,3% через 24 часа после коронарного шунтирования ($p=0,03$).

Исходный уровень легочного комплайенса (таблица 12) у больных не имел статистических различий на I этапе ($p=0,06$). Во второй и третьей

точке исследования фиксировалась разнонаправленная динамика изменений, в первой подгруппе отмечено снижение этого показателя на 46,48% и 45% по сравнению с исходными значениями ($p=0,01$ и $p=0,02$ соответственно), а во второй – его снижение на 38% с последующим увеличением на 18,5% через 2 часа после коронарного шунтирования ($p=0,02$ и $p=0,01$ соответственно). Межгрупповая разница показателя на первом этапе составляла 4% ($p=0,09$), с последующей тенденцией к увеличению на 15% ($p=0,04$) после отхода от искусственного кровообращения и на 38% через 2 часа после коронарного шунтирования ($p=0,04$).

Таблица 12 – Биомеханические показатели легких у больных с ИБС и ХОБЛ в процессе коронарного шунтирования, (Me,95% ДИ)

Показатели	I этап	II этап	III этап	P
P-вд, мбар	$\frac{15,1 [11,6;18,2]}{15,8 [14,3;17,4]}$	$\frac{28 [22,1;37,1]}{21,8 [16,9;26,7]}$	$\frac{25 [22,6;27,4]}{20 [15,1; 24,9]}$	$P_1= 0,11$ $P_2=0,006$ $P_3= 0,031$
P-плато, мбар	$\frac{13,8 [12,03;15,6]}{13 [11,2;14,8]}$	$\frac{24 [14,5;28,2]}{18 [12,7; 23,3]}$	$\frac{23 [17,3;26,4]}{17,3 [13,7; 22]}$	$P_1=0,21$ $P_2=0,021$ $P_3=0,0061$
$C_{рат}$, мл/мбар (60–100)	$\frac{71 [46,2;95,7]}{74,72 [65;84,3]}$	$\frac{38,3 [20,1;56,2]}{44,2 [32,6;55,8]}$	$\frac{39,3 [26;57,3]}{54,2 [42,6;65,8]}$	$P_1=0,09$ $P_2= 0,046$ $P_3=0,041$
R_{aw} , мбар/л/сек (6–9)	$\frac{13 [2;24]}{10 [6;16]}$	$\frac{21 [10;27]}{19 [8;29]}$	$\frac{27 [17;35]}{20 [12;29]}$	$P_1=0,021$ $P_2= 0,027$ $P_3=0,017$
E, мбар/мл (0,01–0,016)	$\frac{0,021 [0,01;0,03]}{0,018 [0,01;0,02]}$	$\frac{0,02 [0,02;0,03]}{0,02 [0,01;0,03]}$	$\frac{0,03 [0,014;0,03]}{0,018 [0,01;0,03]}$	$P_1= 0,07$ $P_2= 0,08$ $P_3=0,05$
5τ, с	$\frac{3,5 [0,87;6,4]}{2,6 [1,71;4]}$	$\frac{4,7 [3,7;6,2]}{4,3 [3,2;5,3]}$	$\frac{7,1 [6,7;7,7]}{5,7 [2,6;6,7]}$	$P_1= 0,051$ $P_2=0,08$ $P_3=0,023$

Примечание: в числителе – без ИВЛ, в знаменателе – ИВЛ редуцированными дыхательными объемами. P_{1-3} – достоверность различий между группами на этапах сравнения.

Среди всех больных показатель сопротивления в респираторной системе на первом этапе исследования превышал верхнюю границу нормативных

значений на 44,4% ($p=0,02$). Во второй точке измерения в первой группе отмечено его увеличение на 61,5% ($p=0,03$), которое увеличилось до 107,7% через 2 часа после коронарного шунтирования, что свидетельствовало об усилении бронхообструкции или увеличении жёсткости лёгких на фоне их микроателектазирования ($p=0,017$). Во второй подгруппе отмечалась схожая менее выраженная динамика ($p=0,07$).

На первом этапе исследования показатель упругости легких (E) соответствовал нормативному диапазону и не имел межгрупповых различий на всем протяжении исследования.

У пациентов первой группы зарегистрирован рост постоянной времени Тау (5τ) на втором этапе исследования на 34,2% ($p=0,02$) с последующей тенденцией к подъёму через 2 часа после искусственного кровообращения на 51% ($p=0,03$). У больных группы с сохранённой ИВЛ этот показатель показывал схожую динамику: на втором и третьем этапах исследования отмечено увеличение показателя на 65,3% и 32,5% ($p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно), что может свидетельствовать об усилении бронхообструкции.

Таким образом, применение у пациентов с ХОБЛ и ИБС изолированной респираторной поддержки малыми дыхательными объёмами во время искусственного кровообращения позволила стабилизировать показатели волемического статуса легких, о чем свидетельствуют более ранняя динамика нормализации показателей внесосудистой воды легких, индекса внесосудистой воды легких. Защита легких изолированной ИВЛ с малыми дыхательными объёмами так же не приводила к изменению индекса проницаемости легочных сосудов. Применение малообъемной ИВЛ у пациентов с респираторной коморбидностью позволило ограничить повышение фракции легочного шунта, стабилизировать индекс оксигенации и уровень легочного комплайенса в первые 24 часа после оперативного вмешательства.

4.2. Оценка протективных эффектов будесонида для профилактики острого повреждения легких у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ

На данном этапе исследования проводилась оценка проективных эффектов небулизированного будесонида. Было проведено сравнение между второй и третьей подгруппами второго этапа исследования. Во вторую подгруппу включили 25 пациентов, которым в процессе искусственного кровообращения проводилась изолированная респираторная поддержка в аналогичном режиме. Третью подгруппу составили 25 пациентов, которым во время инициации искусственного кровообращения аппарат ИВЛ переводился в режим контролируемой вентиляции по давлению с пиковым значением на вдохе не более 15 мбар, дыхательный объем 3–4 мл/кг из расчета на идеальную массу тела, положительное давление конца выдоха не более 5 мбар, частотой дыхания 5–6 в минуту, отношением вдоха к выдоху 1:1, фракцией кислорода по вдыхаемой смеси 21%. Больным этой группы проводили ингаляцию будесонида (Пульмикорт, AstraZeneca) в дозе 1 мг с применением мембранного небулайзера («Aeroneb Pro», Aerogen, Ирландия), интегрированный в дыхательный контур ИВЛ через Y-образный переходник.

На первом этапе исследования фиксировались максимальные значения индекса конечного глобального диастолического объема на 30% выше нормативных значений во всех подгруппах исследования ($p=0,03$) (таблица 13). После завершения искусственного кровообращения индекс глобального конечного диастолического объема снижался в группах на 6% и 13,7% ($p=0,04$ и $p=0,03$ соответственно). Через сутки после коронарного шунтирования индекс снизился на 5% и 16% ($p=0,04$ и $p=0,03$ соответственно).

После завершения искусственного кровообращения во второй подгруппе индекс функции сердца увеличился на 10% ($p=0,05$), в третьей – на 20% ($p=0,04$). Через 24 часа прирост производительности миокарда в подгруппах составил 23% и 28,5% ($p=0,02$ и $p=0,04$ соответственно).

Таблица 13 – Показатели функции сердца, легочной волеми и транспорта кислорода в двух группах, (Ме,95% ДИ)

Показатели	I этап	II этап	III этап	P
ИГКДО, мл (680–800)	<u>1037</u> [853,1;1221] 1040[844,4;1235,5]	<u>974,3</u> [782,4;1207,2] 896,7[782,6;995,5]	<u>984,6</u> [823,4;1216,5] 875,22[747,8;1002,6]	P ₁ = 0,07 P ₂ =0,03 P ₃ =0,02
ИФС, л/мин (4,5–6,5)	<u>3,5</u> [2,9;4,4] 3,9[3,2;4,8]	<u>4,2</u> [3,6;4,8] 4,3[3,4;5,1]	<u>4,5</u> [4,2;5] 4,8[3,7;5,4]	P ₁ = 0,07 P ₂ =0,24 P ₃ =0,028
ИВСВЛ, мл/кг (3–7)	<u>12,1</u> [8,4;13,7] 11,7[8,5;14,5]	<u>9,8</u> [9,6;11,2] 10,8[9,8;13,6]	<u>8,3</u> [7,2;12,5] 10,4[9,2;12,8]	P ₁ =0,08 P ₂ =0,023 P ₃ =0,02
ЛОК, мл (170–200)	<u>371,2</u> [331,8;570,5] 420,8[327,1;534]	<u>363,3</u> [349;417] 395,3[312,1;438,6]	<u>346,5</u> [298;476] 327,8[247,8;402]	P ₁ =0,09 P ₂ =0,053 P ₃ =0,24
ИПЛС, у.е. (1–3)	<u>2,4</u> [2,1;2,8] 2,7 [2,3;3,2]	<u>1,8</u> [1,2;2] 2,6[2,2;3]	<u>1,6</u> [1,2;1,7] 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</u> [480,8;570,6] 537,4[433,7;641,1]	<u>609</u> [568,4;704,6] 444,6[372,8;516,5]	<u>646,2</u> [513,1;708,2] 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</u> [149,7;194,3] 173,4[122;224,6]	<u>156</u> [135,6;206,5] 130,4[108,2;174,5]	<u>186,7</u> [140,6;241,2] 176,8[123,5;246,2]	P ₁ = 0,047 P ₂ = 0,031 P ₃ =0,041
O ₂ ER, % (20–30)	<u>28</u> [23;30] 31[24;37]	<u>26</u> [23;29] 24[21;28]	<u>27</u> [22;33] 34[27;40]	P ₁ = 0,076 P ₂ = 0,15 P ₃ =0,06
Qs/Qt, % (3–7)	<u>5,7</u> [4;6] 6,2 [4,8;7]	<u>6,7</u> [5,8;7,4] 8,5[6,7;10]	<u>5,4</u> [4,8;6,5] 7,6[6,8;9,2]	P ₁ = 0,08 P ₂ =0,001 P ₃ = 0,02
PaO ₂ /FiO ₂ (>300)	<u>465,3</u> [340,4;451,3] 435,2[417,4;493,1]	<u>375</u> [110,4;499,6] 290,7[260,7;310,6]	<u>448,6</u> [318,3;527,1] 310,3[260,4;330,2]	P ₁ = 0,05 P ₂ =0,03 P ₃ = 0,003

Примечание: в числителе – третья группа, в знаменателе – вторая, в скобках указаны нормативные показатели. P₁₋₃ – достоверность различий между группами на этапах сравнения.

На первом этапе исследования в группах сравнения индекс внесосудистой воды легких превышал физиологические нормы на 70%, при этом достоверных межгрупповых различий установлено не было (p=0,08). У пациентов третьей подгруппы после завершения искусственного кровообращения отмечено снижение индекса внесосудистой воды легких на 23% (p=0,02), а у пациентов, не получавших небулизированный будесонид

показатель снизился только на 8% ($p=0,05$). Данная тенденция усилилась через 24 часа после операции, а межгрупповое различие достигало 25% ($p=0,02$).

Во второй и третьей подгруппах на всех этапах наблюдения отмечено повышение уровня показателя легочный объем крови выше референсных нормативных значений на 85,6% и 110% соответственно, при этом также не зарегистрировано межгрупповых различий ($p=0,07$).

Индекс проницаемости легочных сосудов в различных точках измерения находился в референсном диапазоне (1–3 у. е.). Однако, среди пациентов, получавших будесонид, этот индикатор последовательно снижался на II и III этапах наблюдения на 25% и 33% ($p=0,03$ и $p=0,01$ соответственно), а у больных, не получивших небулизированный будесонид уровень индекса проницаемости легочных сосудов варьировал в диапазоне от 2,5 до 2,7 у. е. ($p = 0,07$).

У пациентов второй и третьей подгруппы на всех этапах исследования индекс доставки кислорода соответствовал референсным нормам. На втором этапе наблюдения у больных третьей подгруппы отмечен прирост показателя на 17% ($p=0,04$), а через сутки после оперативного лечения данная тенденция увеличилась до 24% ($p=0,02$). У пациентов, не получивших будесонид после завершения коронарного шунтирования зарегистрировано снижение индекса потребления кислорода на 21% ($p=0,03$) от исходного уровня, а через 24 часа после оперативного лечение его уровень повысился на 2,6% ($p=0,07$).

При анализе значений индекса потребления кислорода установлено, что до оперативного лечения у пациентов обеих подгрупп показатель был ниже физиологических значений на 13%. После завершения процедуры искусственного кровообращения более заметное снижение на 25%, регистрировалось у больных второй группы после отхода от искусственного кровообращения ($p=0,03$), а у лиц третьей группы снижение составило 12,8% ($p=0,02$). Через 24 часа после коронарного шунтирования отмечена тенденция к увеличению потребления кислорода в группах сравнения на 20% и 36% ($p=0,03$ и $p=0,04$ соответственно).

Коэффициент экстракции кислорода у пациентов обеих подгрупп соответствовал физиологическим нормам (20–30%) на всех этапах исследования. У пациентов, не получивших небулизированный будесонид на втором этапе исследования зафиксировано более существенное на 29% снижение этого показателя по отношению к дооперационному значению ($p=0,04$), а через сутки после завершения коронарного шунтирования отмечено его увеличение на 41% ($p=0,02$). У обследованных третьей подгруппы снижение составило 7% ($p=0,07$) с последующим ростом на 4% ($p=0,07$).

Фракция легочного шунта в третьей подгруппе на втором этапе исследования не превышала верхнюю границу нормативных значений, а через 24 часа после завершения коронарного шунтирования показатель достигал исходных значений. Во второй подгруппе после завершения коронарного шунтирования и через сутки после оперативного лечения уровень венозной примеси крови был достоверно выше на 27% и 41% ($p=0,02$ и $p=0,03$ соответственно).

В нашем исследовании до начала оперативного лечения респираторный индекс (PaO_2/FiO_2) в группах сравнения достоверно не отличался ($p=0,05$). На втором этапе исследования у пациентов, получающих небулизированный будесонид отмечалось снижение показателя на 19% ($p=0,03$), при этом значение респираторного индекса не выходило за пределы референсного диапазона, а через сутки после завершения оперативного отмечался его рост на 20% ($p=0,03$). В группе сравнения после завершения коронарного шунтирования зафиксировано снижение уровня показателя на 33,3% ($p=0,02$), без дальнейшей динамики через 24 часа после оперативного лечения ($p=0,07$).

Анализ показателей задаваемого давления вдоха в дыхательном контуре ИВЛ у пациентов третьей подгруппы в любых точках измерения не выявил достоверных различий ($p=0,06$) (таблица 14).

Таблица 14 – Биомеханические показатели легких в двух группах (Me, 95% ДИ)

Показатели	I	II этап	III	P
P-вд, мбар	<u>14 [11,8;16,2]</u> 15,8[14,3;17,4]	<u>14,8 [12,5;17,2]</u> 21,8[16,9;26,7]	<u>15 [12,6; 17,4]</u> 20 [15,1; 24,9]	P ₁ = 0,11 P ₂ =0,007 P ₃ = 0,041
P-плато, мбар	<u>13,8[12,03;15,6]</u> 13[11,2;14,8]	<u>13,8[11,5;16,2]</u> 18[12,7; 23,3]	<u>14 [11,3;16,4]</u> 17,3[13,7; 22]	P ₁ = 0,21 P ₂ =0,031 P ₃ =0,0061
C _{pat} , 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 =0,03 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
E, мбар/мл (0,01-0,016)	<u>0,021[0,01;0,03]</u> 0,018[0,01;0,02]	<u>0,02[0,012;0,026]</u> 0,017[0,01;0,03]	<u>0,02[0,014;0,03]</u> 0,018[0,01;0,03]	P ₁ = 0,07 P ₂ = 0,08 P ₃ =0,05
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 – третья группа, в знаменателе – вторая, в скобках указаны нормативные показатели. P₁₋₃ – достоверность различий между группами на этапах сравнения.

Больным, которым в процессе искусственного кровообращения проводили изолированную респираторную поддержку, на втором этапе исследования требовалось последовательное увеличение параметров давления вдоха и давления-плато на 37,9% и 38,4% (p=0,03 и p=0,04 соответственно) для достижения объёма минутной вентиляции в доперфузионном периоде.

В дооперационном периоде у пациентов, получающих небулизированный будесонид уровень легочного комплайенса был на 18,3% ниже, чем в группе сравнения (p=0,03). На последующих этапах работы регистрировалась разнонаправленная динамика его изменений: в третьей подгруппе фиксировалось увеличение данного показателя на 10% и 17,5%

по сравнению с исходными значениями ($p=0,04$ и $p=0,03$ соответственно), а в подгруппе, не получающей небулизированный будесонид во второй точке измерения отмечалось снижение легочного комплайенса на 69% ($p=0,02$), с последующим его увеличением на 38% через 2 часа после оперативного лечения ($p=0,03$).

На первом этапе исследования у пациентов третьей подгруппы показатель сопротивления в дыхательных путях на 44% превышал верхнюю границу референсного диапазона и был статистически выше, чем во второй подгруппе ($p=0,021$). После завершения коронарного шунтирования зарегистрировано его понижение на 117%, данная тенденция сохранялась и через два часа после оперативного лечения ($p=0,04$ и $p=0,03$ соответственно). У больных, которые в процессе искусственного кровообращения проводили изолированную респираторную поддержку, на II этапе измерения отмечено увеличение показателя сопротивления на 137,5%, а на III этапе – на 162,5% ($p=0,02$), что свидетельствовало об усилении бронхообструкции или увеличении «жесткости» лёгких на фоне их микроателектазирования.

Показатель упругости легких (E) не выходил за пределы нормативных значений и не имел различий между группами на всех этапах исследования ($p=0,07$).

У больных третьей подгруппы после завершения коронарного шунтирования зафиксировано снижение постоянной времени (τ) тау на 105,8% с последующим увеличением показателя через 2 часа после операции на 25% ($p=0,04$ и $p=0,03$ соответственно), что может свидетельствовать о реализации противовоспалительного эффекта будесонида. У больных, которым в процессе искусственного кровообращения проводили изолированную респираторную поддержку, фиксировалась диаметрально динамичная динамика: на втором и третьем этапах исследования отмечался подъем показателя на 65,38% и 119,2% ($p=0,02$ и $p=0,04$ соответственно), что может указывать на усиление бронхообструкции.

Таки образом, результаты нашего исследования убедительно продемонстрировали эффективность применения ингаляционных глюкокортикостероидов во время искусственного кровообращения у пациентов с респираторной коморбидностью.

Действенность заявленной методики, по-видимому, связана со способом доставки лекарственного вещества – применение мембранного небулайзера позволило осуществить доставку аэрозоля к терминальным отделам легких, а также с противовоспалительными эффектами гормонов, обусловленными угнетением синтеза медиаторов воспаления в легочной системе. Эффективность применения ингаляционных глюкокортикостероидов подтверждалась измерением биомеханических параметров легких: у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС, в отличие от пациентов группы сравнения, отсутствовал рост сопротивления легочной ткани (6 мбар/л/сек), уровень проницаемости легочных сосудов (1,6 у. е. и 1,8 у. е.) и индекс оксигенации (375 у. е. и 448,6 у. е. соответственно) находились в референсном диапазоне.

4.3. Анализ частоты развития респираторных осложнений у пациентов с коморбидностью ХОБЛ и ИБС

Следующим этапом исследования мы проанализировали частоту возникновения респираторных осложнений у больных ХОБЛ и ИБС в раннем послеоперационном периоде. Для достижения поставленной задачи мы ранжировали пациентов на три подгруппы: в первую включили 25 больных которым защита легких не проводилась (без ИВЛ). Вторую составляли 25 больных, которым во время искусственного сохраняли ИВЛ с редуцированными дыхательными объемами. Третью – 25 пациентов, которым во время искусственного кровообращения проводили ИВЛ с редуцированными объемами и ингаляцию будесонида в заявленной дозе (1 мг).

Согласно полученным данным у пациентов с кардио-респираторной коморбидностью задокументированы такие осложнения, как: бронхообструктивный синдром, выявленный у 16 (21,3%) больных, пневмония – у 8 (10,6%), ОРДС/ОПЛ – у 8 (10,6%), гидроторакс – у 5 (6,6%), пневмоторакс – у 5 (6,6%).

Анализ частоты развития бронхообструкции в группах сравнения показал, что у больных второй и третьей групп достоверно реже отмечалось развитие данного осложнения, чем у пациентов первой группы (рисунок 11) ($p=0,008$). Развитие бронхо-обструктивного синдрома регистрировалось у 10 (40%) пациентов, которым во время проведения искусственного кровообращения защита легких не проводилась, что на 50% чаще, чем у больных, которым во время искусственного кровообращения проводили ИВЛ с редуцированными объемами и на 90% чаще, чем в группе, где проводили комбинацию методик ИВЛ, малого дыхательного объема и ингаляцию небулизированного будесонида.

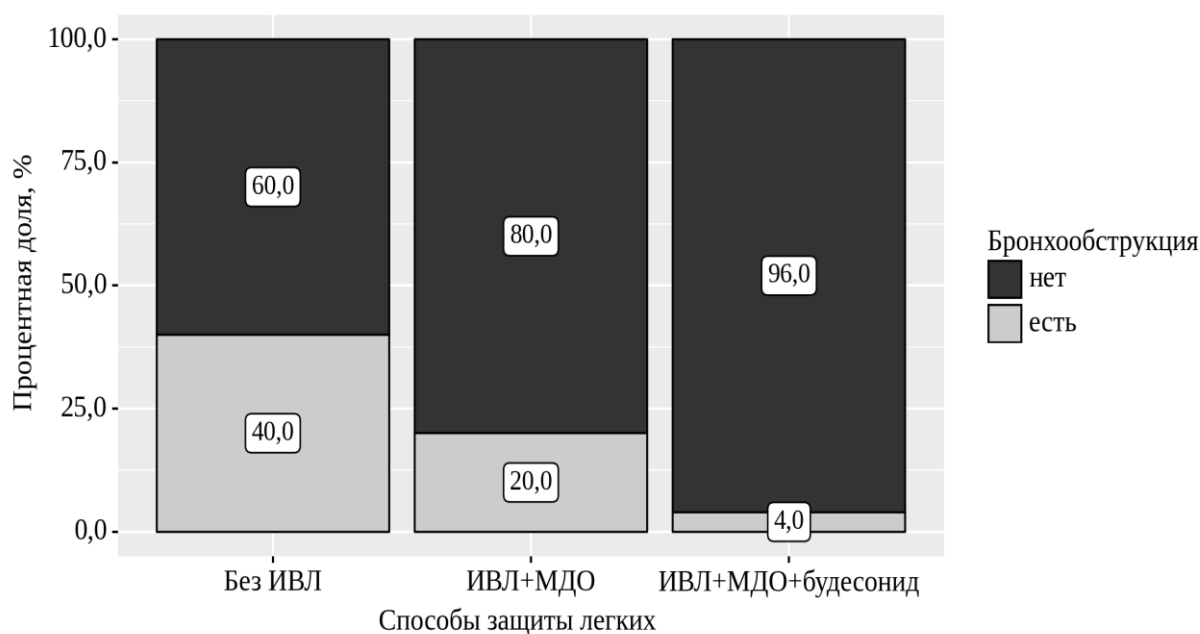


Рисунок 11. Анализ частоты развития бронхо-обструктивного синдрома в исследуемых группах.

В третьей группе в раннем послеоперационном периоде не выявлено ни одного случая развития пневмонии, а в первой – наличие синдрома уплотнения легочной ткани было установлено у 7 (28%) пациентов, во второй – у одного пациента (рисунок 12).

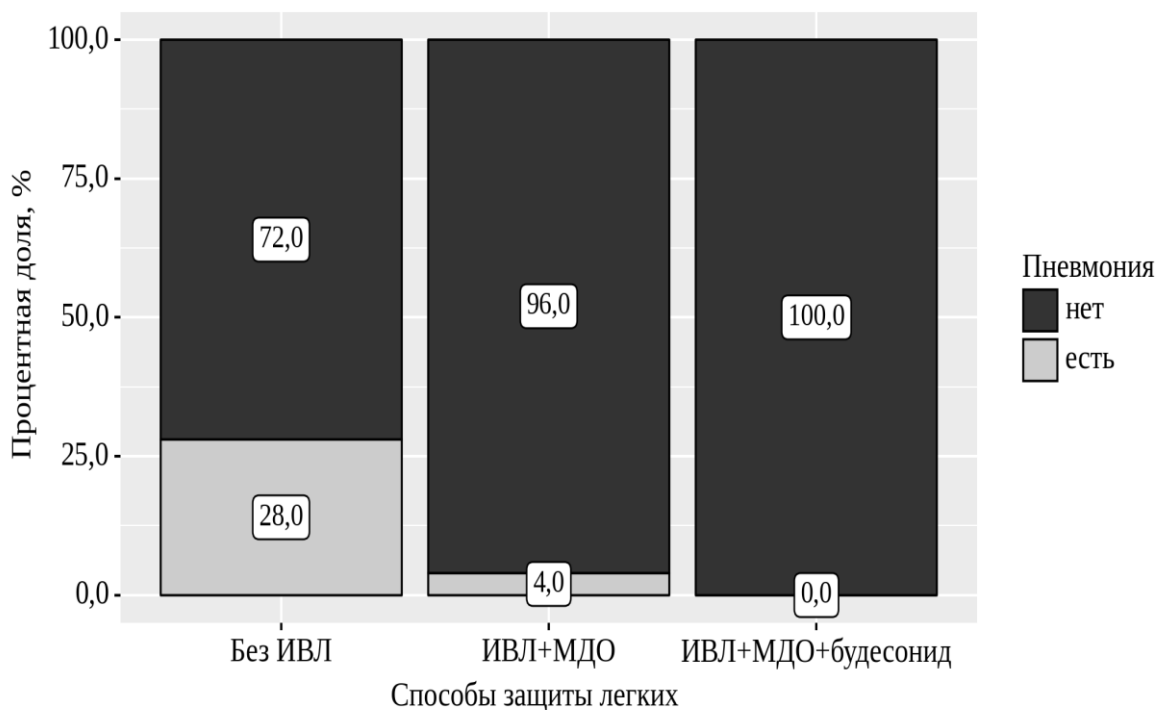


Рисунок 12. Анализ частоты развития пневмонии у пациентов с коморбидностью ХОБЛ и ИБС.

У пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС, которым во время оперативного лечения проводилась комплексная защита легких, также не зафиксировано ни одного случая развития острого респираторного дистресс-синдрома или острого повреждения легких, в отличие от больных, где заявленная ингаляционная методика не применялась ($p=0,002$) (рисунок 13). Следует отметить, что развитие острого повреждения легких во второй было зарегистрировано лишь у одного пациента, что на 85,7% реже, чем задокументировано у пациентов первой группы ($p=0,041$).

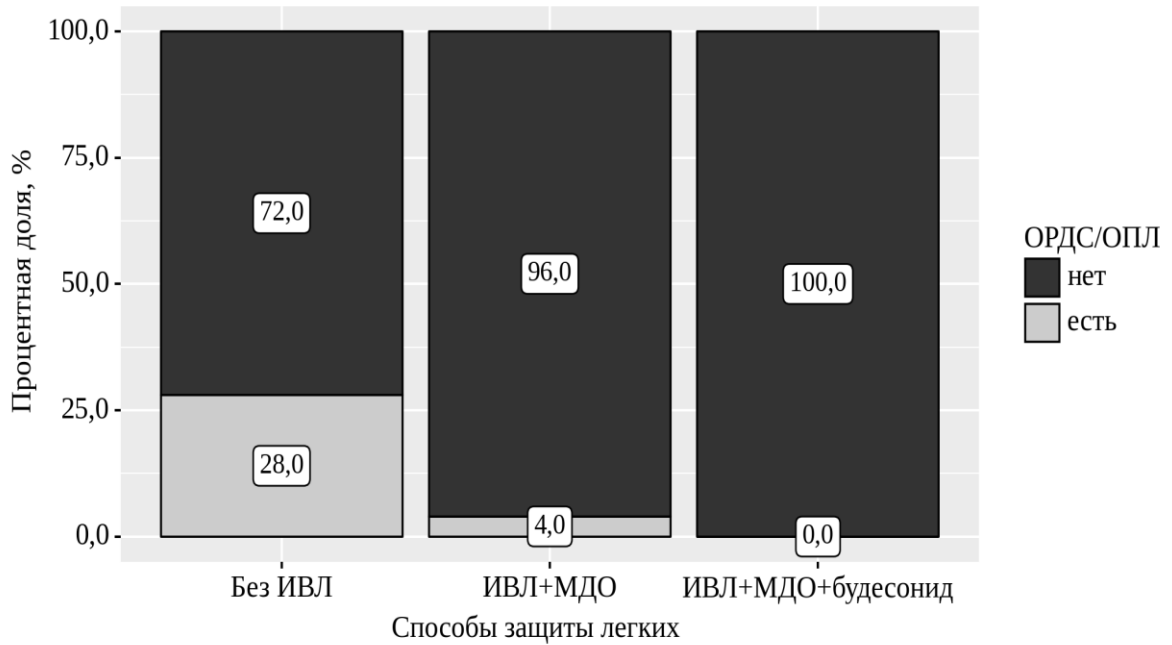


Рисунок 13. Анализ частоты развития острого респираторного дистресс-синдром, а/острого повреждения легких у пациентов исследуемых групп.

Осложнение в виде развития гидроторакса одинаково часто регистрировалось у пациентов первой и второй группы (8%), а в третьей – у 1 (4%) пациента ($p=0,8$) (рисунок 14).

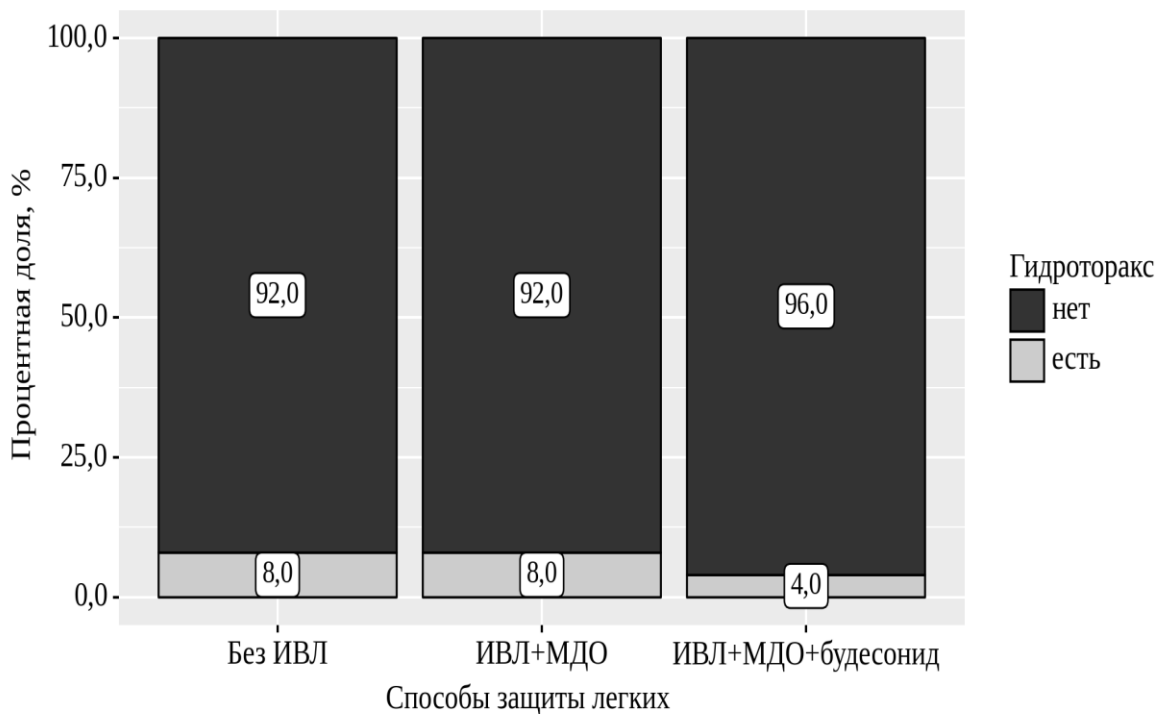


Рисунок 14. Анализ частоты развития послеоперационного гидроторакса в исследуемых группах.

У пациентов третьей группы пневмоторакс регистрировался на 50% реже, чем во первой и второй (рисунок 15). При этом, согласно методу, Хи-квадрат Пирсона, риски развития пневмоторакса не зависели от применения методик защиты легких ($p=0,8$).

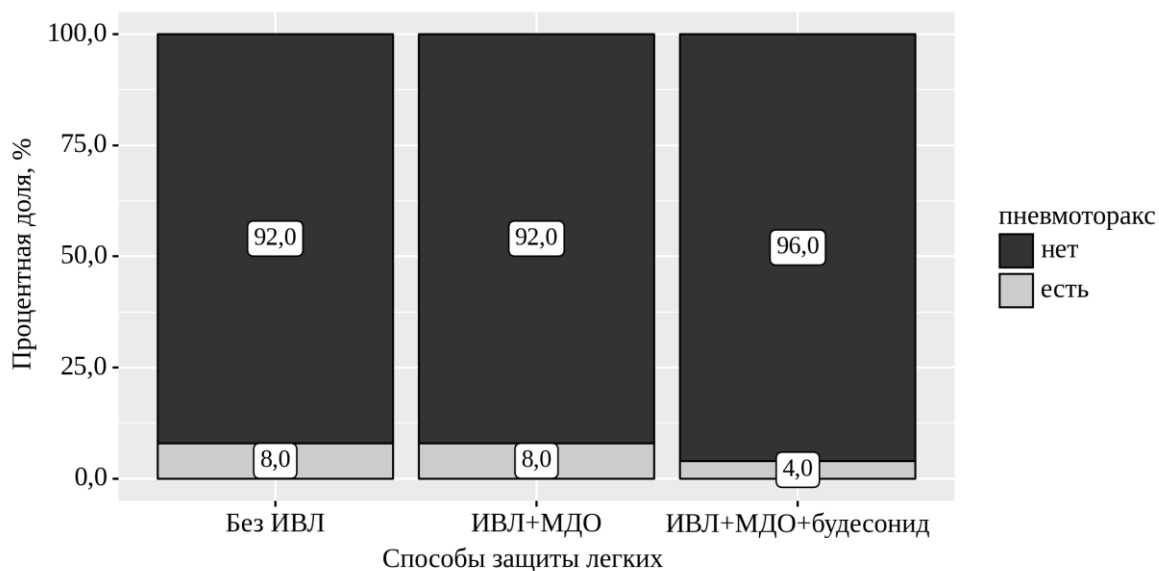


Рисунок 15. Развитие пневмоторакса в зависимости от применения небулизированного будесонида

Анализ длительности послеоперационного ИВЛ у пациентов с ХОБЛ и ИБС показал, что время послеоперационного ИВЛ достоверно отличалось в исследуемых группах в зависимости от выбранного способа защиты легких ($p=0,0009$) (рисунок 16).

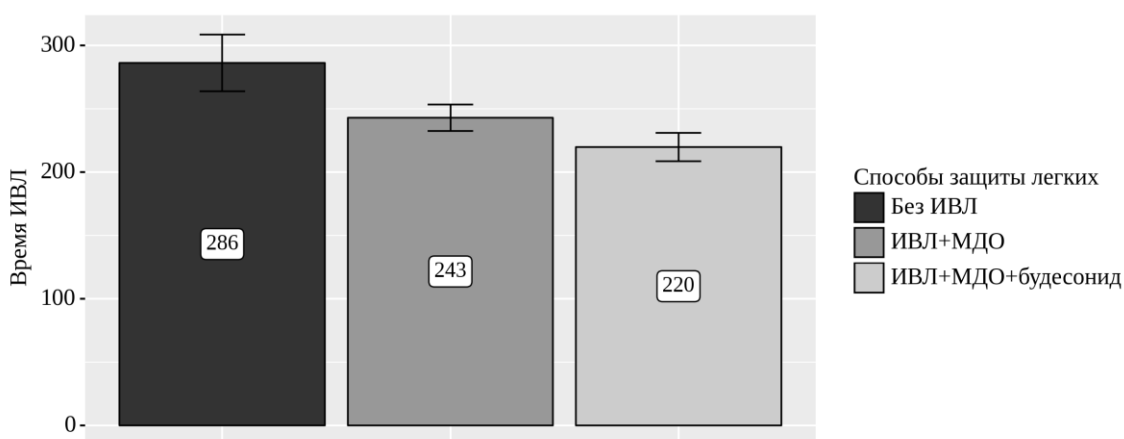


Рисунок 16. Анализ послеоперационного времени ИВЛ у пациентов с ХОБЛ и ИБС в зависимости применения методик защиты легких.

Наибольший период послеоперационного ИВЛ зафиксирован у больных первой подгруппы, где среднее время составило 286 [264-309] минут, что на 18% больше, чем время, зарегистрированное во второй подгруппе (243 [232; 253] минут ($p=0,008$)) и на 30% больше, чем в третьей – (220 [208;231] минут ($p=0,003$)).

При сопоставлении времени послеоперационного ИВЛ (рисунок 17) у больных с ХОБЛ и ИБС ($n=75$) в зависимости от частоты развития бронхообструктивного синдрома, было установлено, что при увеличении длительности послеоперационной ИВЛ более четырех часов возрастает риск развития бронхообструкции ($p=0,004$).

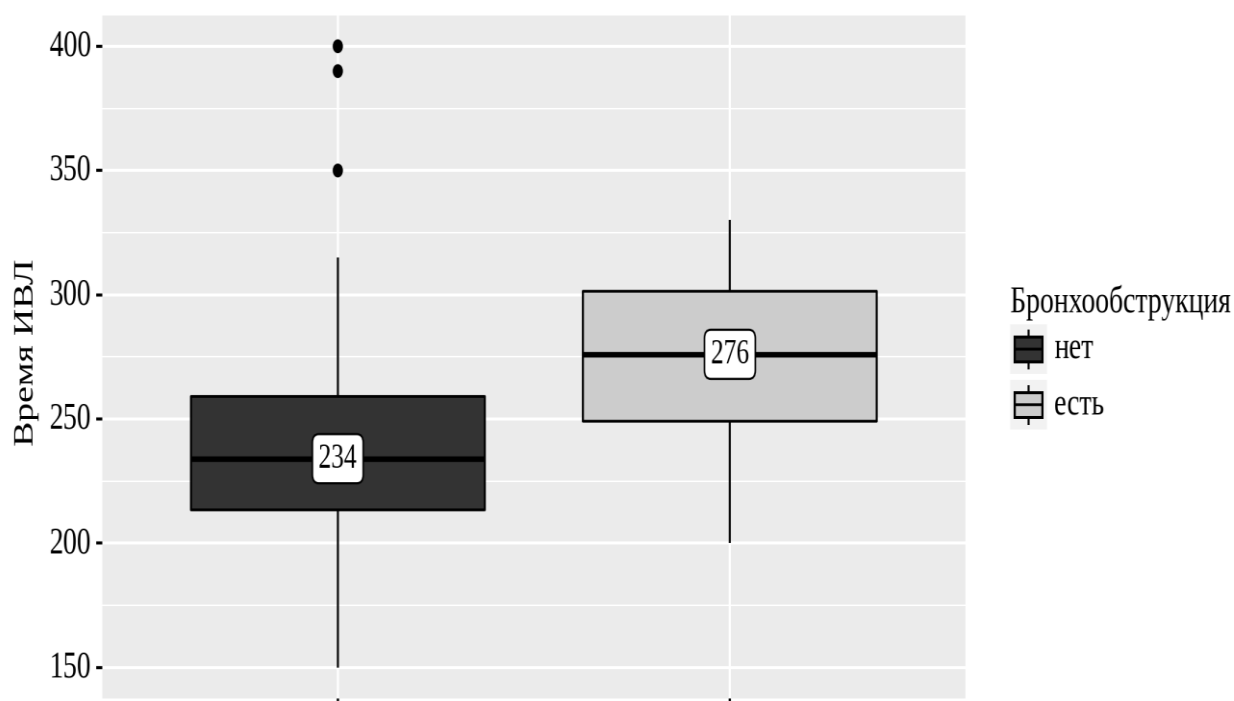


Рисунок 17. Анализ длительности ИВЛ в зависимости от частоты развития бронхообструкции.

Был выполнен анализ частоты развития пневмонии в зависимости от длительности послеоперационной респираторной поддержки (рисунок 18), было установлено, что количество случаев пневмонии увеличивается в зависимости от времени послеоперационной искусственной вентиляции легких ($p=0,0009$).

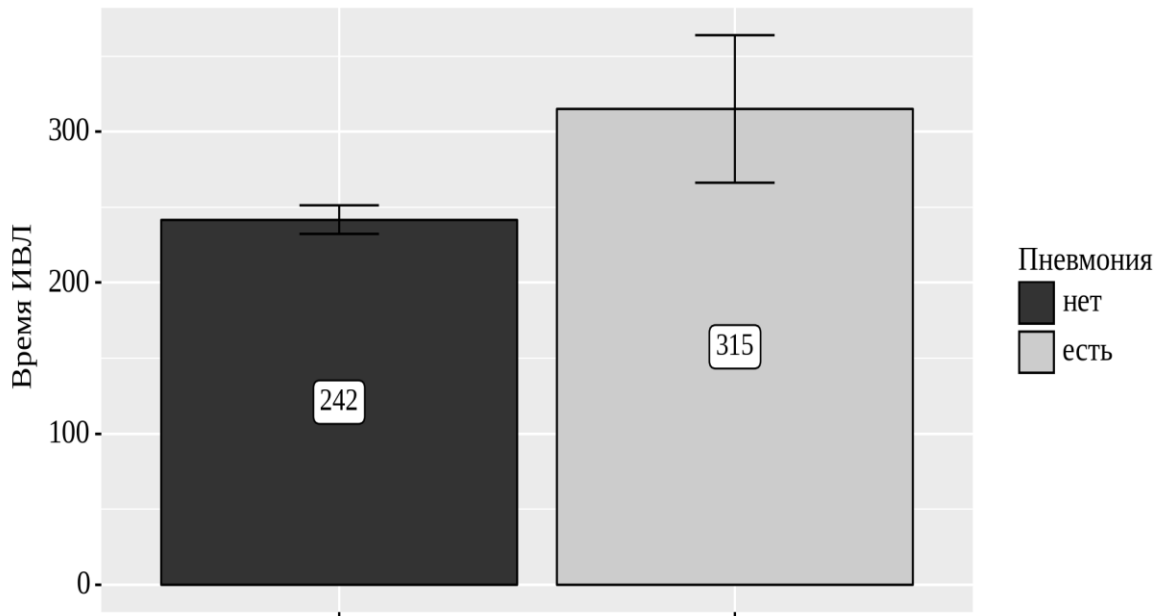


Рисунок 18. Количество случаев пневмонии в зависимости от длительности послеоперационной ИВЛ.

Таким образом, у пациентов с кардио-респираторной коморбидностью наиболее частым осложнением является бронхо-обструктивный синдром, выявленный в 21,3%. У больных, которым в процессе искусственного кровообращения проводили комбинацию методик ИВЛ в сочетании с малыми дыхательным объёмом и ингаляцией небулизированного будесонида, не было выявлено случаев развития пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома или острого повреждения легких. Риски развития обструкции были ниже у пациентов, получающих небулизированный будесонид в комбинации с ИВЛ малыми дыхательными объёмами, чем у больных, у которых заявленный способ не применялся. Время послеоперационного ИВЛ значительно сокращалось при применении комбинированной технологии защиты легких во время искусственного кровообращения, что не только уменьшает риски развития респираторных осложнений, но и снижает время нахождения в блоке интенсивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронное шунтирование является «золотым стандартом» лечения пациентов с ИБС, которое позволяет значительно увеличить продолжительность и качество их жизни. Вместе с тем наличие сопутствующих заболеваний является одним из важных факторов, ограничивающих эффективность и повышающих вероятность послеоперационных осложнений [8]. Так, например, по данным общества торакальных хирургов, коморбидность ИБС и метаболический синдром, увеличивает риск послеоперационных осложнений в полтора раза. Отмечено, что у данной категории больных чаще возникает необходимость в продленной ИВЛ, чем у пациентов без метаболического синдрома. Исследование с использованием шкалы Euroscore II показало, что риск осложнений коронарного шунтирования у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС увеличивается в 2 раза [108]. Установлено также, что риск смерти после коронарного шунтирования при данном варианте коморбидности возрастает на 60% [9, 83]. При кардиоваскулярной форме коморбидности, особенно при сочетании с артериальной гипертензией, гипертрофией миокарда левого желудочка и атеросклерозом сонных артерий риск послеоперационных осложнений увеличивается до 17% [20, 56]. Высокая вероятность осложнений и неблагоприятное течения госпитального периода после реваскуляризации миокарда у больных с коморбидной патологией определяет необходимость более тщательного гемодинамического контроля на всех этапах госпитального периода [31]. В рутинной клинической практике в качестве методов гемодинамического мониторинга в процессе хирургического вмешательства и послеоперационном периоде используют ЭГК-мониторинг, эхокардиографию, пульсоксиметрию, неинвазивное и инвазивное измерение артериального давления, постоянный мониторинг центрального венозного давления, катетеризацию правых отделов сердца катетером Свана-Ганца. Однако, общепринятые методы гемодинамического мониторинга имеют

существенные ограничения [24, 60, 175]. При коронарном шунтировании за короткий промежуток времени могут развиваться отек легких, сочетанная дисфункция миокарда, повышение сосудистого сопротивления и другие гемодинамические осложнения. Согласно современным данным, безопасность и эффективность катетеризации легочной артерии подвергается сомнению. Так как, данные, полученные с помощью катетера Свана-Ганца, могут быть не достоверными при нарушении диастолической податливости желудочков или внешнем препятствии к наполнению сердца [60]. В совокупности эти методы не обеспечивают в полной мере персонифицированный подход к оценке функционального состояния системы кровообращения у больных с высоким риском осложнений, ассоциированных с различными вариантами коморбидности.

В ряде работ показано, что использование современных технологий волюметрического и гемодинамического мониторинга существенно повышают эффективность ранней диагностики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [24, 26, 48, 175]. К данным технологиям относят метод транспульмональной термодилуции, применение которого позволяет детализовать параметры гемодинамического статуса больных, объективно оценить производительность миокарда, волевические индикаторы большого и малого кругов кровообращения и своевременно осуществлять их коррекцию. Данный метод позволяет также верифицировать доклинические признаки нарушений легочного капиллярного кровотока и прогнозировать развитие острых повреждений легких, что особенно важно у больных с тяжелыми формами коморбидности [60].

Подчеркивается, что увеличение кардиохирургической активности должно сопровождаться повышением требований к качеству отбора больных. Это особенно важно при сочетании ИБС с некоторыми вариантами коморбидной патологии, ограничивающей результативность коронарного шунтирования за счет возрастающей вероятности послеоперационных осложнений и смертности. К наиболее «агрессивным» факторам

операционного стресса при проведении коронарного шунтирования относят искусственное кровообращение, при проведении которого развиваются функционально-метаболические нарушения, обусловленные гипоперфузией тканей, формированием «задолжности по кислороду», накоплением в клетках недоокисленных продуктов метаболизма [53]. Коронарное шунтирование с применением искусственным кровообращением влияет одновременно на все компоненты системы транспорта кислорода: респираторный, циркуляторный гемический, тканевой [4]. Важнейшая роль в формировании дефицита кислородного обеспечения тканей в процессе выполнения коронарного шунтирования и в раннем послеоперационном периоде принадлежит респираторному компоненту, что обусловлено нарушением оксигенирующей функции легких на фоне реперфузии альвеолярной ткани и усиления внутрилегочного шунтирования крови. Патофизиологические последствия реперфузионных процессов связаны с накоплением внесосудистой жидкости в легких за счет увеличения проницаемости их капилляров и возрастающей вероятностью острых повреждений легких. Наличие определённых видов коморбидной патологии у больных ИБС существенно ухудшает исходный статус гемоциркуляции и может быть дополнительным фактором риска реперфузионных нарушений [90]. Именно поэтому, у больных данной категории выполнение коронарного шунтирования с искусственным кровообращением должно обеспечиваться более тщательным волюметрическим и гемодинамическим мониторингом. Транспульмональная термодилуция в комбинации с современными техническими возможностями анализа газового состава крови позволяет наиболее точно определить текущий статус системообразующих факторов транспорта кислорода: его доставку (DO_2), потребление (VO_2), коэффициент утилизации (KVO_2), фракцию легочного шунтирования крови (Qs/Qt). Использование такого подхода позволяет своевременно диагностировать и корректировать нарушения легочной гемодинамики и кислородного обеспечения тканей, что особенно

важно для пациентов с ИБС высокого риска, ассоциированного с тяжелой коморбидностью [20].

К одной из причин респираторных осложнений в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования относят острое повреждение легких, ассоциированные с искусственным кровообращением, вероятность развития которых у больных ХОБЛ существенно выше, чем среди лиц без лёгочной патологии [36, 110, 121]. Патофизиологические эффекты искусственного кровообращения связаны с системным воспалительным ответом клеток крови на контакт с контуром экстракорпорального кровообращения, что приводит к повреждению эндотелия легочных сосудов и альвеолярной ткани [151, 163]. В настоящее время общепринятым подходом при выполнении коронарного шунтирования 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 [15, 190].

Таким образом, патогенез острого повреждения легких 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.

Вышеизложенные факты определяют цель данного исследования, которая заключалась в определении патофизиологических закономерности развития острого повреждения легких на основе комплексных клинико-лабораторных и функциональных исследований у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением и оценке протективного потенциала небулизированного будесонида для их профилактики.

Для достижения поставленной цели был обследован 141 пациент с ИБС в возрасте от 53 до 77 лет (67 [59;74]), из них 60,6% мужчин и 39,4% женщин, поступивший в клинику для планового коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения.

Исследование состояло из 2 этапов, в первый этап вошли 66 больных, которые в зависимости от доминирования клинических проявлений сопутствующих заболеваний ранжированы на 3 подгруппы коморбидности: кардиоваскулярную, респираторную и метаболическую. Во втором этапе исследования участвовало 75 больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ II-III стадии, которые были разделены на три подгруппы. Больным первой из них ИВЛ во время искусственного кровообращения полностью прекращалась. У больных второй в период искусственного кровообращения проводилась малообъемная ИВЛ. В третьей группе в процессе искусственного кровообращения использовали комбинацию малообъемной ИВЛ с ингаляцией небулизированного будесонида.

Для осуществления поставленных задач были использованы клинические, лабораторные (анализатор газового состава крови и кислотно-основного состояния, атомно силовая микроскопия, твердофазного иммуноферментного анализа, анализатор гематологический), инструментальные данные (транспульмональная термодилуция, непрерывный анализ формы пульсовой волны, непрерывная пульсоксиметрия, электрокардиография).

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 существенное улучшение функционального статуса миокарда уже через сутки после его хирургической реваскуляризации ($p=0,03$). У пациентов с кардио-респираторной коморбидностью отсутствие положительной динамики этих показателей может быть обусловлено системными эффектами хронической артериальной гипоксемии и персистирующего воспаления, препятствующих восстановлению сократительной функции миокарда даже при возобновлении коронарного кровотока [29].

Результаты измерения индекса системного сосудистого сопротивления при непрерывном мониторинге существенно дополняют гемодинамический «портрет» больных ИБС. Так, на I этапе исследования у большинства из них отмечалось повышение данного показателя на фоне нормальных или сниженных значений сердечного индекса, что характерно для лиц пожилого возраста с артериальной гипертензией ($p=0,06$). После отхода от искусственного кровообращения у лиц с сосудистой и метаболической коморбидностью снижение индекса системного сосудистого сопротивления указывало на сокращение постнагрузки на левый желудочек и улучшение его насосной функции ($p=0,04$). При респираторной коморбидности показатель системного сосудистого сопротивления в раннем послеоперационном периоде превышал верхнюю границу нормативных значений, что может быть обусловлено более заметным ограничением дилатационного потенциала периферического артериального русла при сочетании ИБС и ХОБЛ ($p=0,04$).

В настоящее время измерение индекса глобального конечного диастолического объёма относят к наиболее точным технологиям оценки статической преднагрузки на сердце [49]. В нашем исследовании до перехода на искусственное кровообращение данный показатель у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ был достоверно ниже, чем в других подгруппах ($p=0,02$). В этих

случаях сокращение объема диастолического наполнения камер сердца может быть следствием более заметного ограничения венозного возврата и повышения легочного сосудистого сопротивления, индуцированного ремоделированием легочной ткани. Это подтверждалось результатами оценки динамической преднагрузки с помощью показателей вариабельность ударного объёма и вариабельность пульсового давления ($p=0,03$). Динамика их изменений в процессе ИВЛ свидетельствовала о том, что при респираторной коморбидности имеет место более значительное увеличение внутригрудного давления и снижение венозного возврата к сердцу, чем в подгруппах сравнения ($p=0,04$) [49, 153].

В нашем исследовании наибольшие значения индекса внесосудистой воды легких были зафиксированы при респираторной и метаболической коморбидности ($p=0,03$), что может быть обусловлено более выраженными нарушениями легочного кровообращения у этой категории больных. Ранее было показано, что увеличение давления в малом круге кровообращения приводит к эффекту «сита» легочных капилляров и провоцирует трансудацию жидкости в интерстиционную ткань [153, 200, 169]. К важным факторам патогенеза внесосудистой легочной гиперволемии относят синдром реперфузии легких. Согласно рандомизированным клиническим исследованиям, его основной причиной является предшествующая гипоперфузия легких, развивающаяся на фоне искусственного кровообращения [127, 159, 162]. Накоплению внесосудистой жидкости в легких способствует также вскрытие плевральных полостей, системный воспалительный ответ на искусственное кровообращение, избыточная трансфузионная терапия, ателектазирование базальных сегментов легких и микроангиопатия, ассоциированная с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [161].

Для раннего распознавания кардиогенного и некардиогенного отёка легких важное значение имеет оценка показателя индекса проницаемости легочных капилляров. Последний может значительно повышаться при острым

респираторном дистресс-синдроме, но оставаться в пределах референсных значений при кардиогенном отёке легких. Увеличение проницаемости легочных сосудов свидетельствует о синдроме «капиллярной утечки легких», что требует своевременного ограничения инфузионной терапии и назначения петлевых диуретиков. До оперативного лечения у больных с кардиореспираторной коморбидностью этот индекс был достоверно выше, чем в подгруппах сравнения ($p=0,02$), что указывало на исходно более высокую проницаемость легочных капилляров, обусловленную влиянием патогенетических факторов ХОБЛ. После отхода от искусственного кровообращения в подгруппах больных ИБС с сочетанием ХОБЛ и метаболическим синдромом отмечен рост этого показателя ($p=0,009$ и $p=0,01$ соответственно). Полученные результаты свидетельствуют о том, что факторы кардиохирургического стресса, в том числе искусственное кровообращение, являются триггерами патофизиологических реакций, способствующих увеличению проницаемости легочных сосудов и вероятности респираторных осложнений у этой категории больных.

Детализация циркуляторно-волемического статуса на основе транспульмональной термодилуции повышает эффективность риск-стратификации больных и точность прогнозирования возможных осложнений. Роль этих исследований возрастает при коморбидности ИБС, которая ассоциируется с фенотипическими особенностями кровообращения, что в случаях её респираторного и метаболического вариантов проявлялось более заметным увеличением внесосудистой жидкости в легких и проницаемости легочных капилляров ($p=0,009$ и $p=0,01$ соответственно).

Основная цель мониторинга физиологических функций в кардиохирургии состоит в получении своевременной информации о текущем статусе регионарного и системного кровообращения, тканевой потребности в кислороде и его реальной доставке. Показано, например, что при коронарном шунтировании значение сатурации, смешанной или центральной венозной крови на уровне 60% и менее увеличивает риск

внутригоспитальной летальности на 5,4% и чаще сопровождается интра- и послеоперационными осложнениями [54, 55]. Потребность в тщательном мониторинге параметров гемоциркуляции и транспорта кислорода существенно возрастает при коморбидности ИБС, исходно снижающей функциональные резервы этих систем. В нашем исследовании использование технологии транспульмональной термодилуции с расчетом отдельных показателей гемодинамики, волемического статуса легких и транспорта кислорода позволило верифицировать фенотипические особенности кровообращения и кислородного обеспечения тканей при различных вариантах коморбидности ИБС в процессе выполнения коронарного шунтирования и в ближайшем послеоперационном периоде. Рост легочного шунта (Q_s/Q_t) у больных ХОБЛ связан с резко выраженной эндотелиальной дисфункцией легочных сосудов, приводящей к нарушению регуляции их тонуса и препятствующей эффективной реализации рефлекса Эйлера-Лильестранда, что приводит к сохранению кровотока в невентилируемых альвеолах [80, 153]. После отхода от искусственного кровообращения увеличение венозной примеси может быть обусловлено также периферическим шунтированием в микроциркуляторном русле большого круга кровообращения с ограничением экстракции кислорода, что в нашем исследовании подтверждалось низким уровнем коэффициента экстракции кислорода (O_2ER) ($p=0,03$). Через 24 часа после оперативного лечения фракция веноартериального шунта у больных всех подгрупп 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 O_2 до начала коронарного шунтирования не выходил за рамки референсных значений, а уровень его потребления был умеренно снижен. Это может быть связано с фармакологическими эффектами комбинаций опиат-содержащих

препаратов, галогенированных ингаляционных анестетиков и миорелаксантов, снижающих потребность в энергообеспечении. На втором этапе исследования в подгруппах больных с респираторной коморбидностью отмечалось наиболее заметное снижение потребления кислорода, которое сохранялось и через 24 часа после коронарного шунтирования ($p=0,015$). Эти данные указывают на более высокий риск гипоксического повреждения тканей и полиорганной недостаточности у данной категории больных. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о неоднородности изменений циркуляторно-волемического статуса и транспорта кислорода у больных ИБС с различными вариантами коморбидности. Более заметное угнетение циркуляторного компонента кислородного транспорта имеет место у больных ХОБЛ за счет выраженного снижения контрактильной функции миокарда ($p=0,05$). Дисбаланс кардио-респираторных взаимодействий в этой когорте пациентов иллюстрировался более низкими параметрами доставки и потребления кислорода по сравнению с больными без легочной патологии. Респираторная коморбидность ИБС проявлялась также максимальным усилением внутрилегочного шунтирования крови, ухудшающей кислородное обеспечение тканей. Нарушения волемического статуса легких в результате повышения проницаемости легочных капилляров и накопления внесосудистой жидкости чаще фиксировались при респираторной и метаболической 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.

Данные литературы свидетельствуют о том, что одним из негативных последствий искусственного кровообращения является травматизация клеток крови, в результате чего нарушается их структура и функция [7]. Оценка функционально-морфологических свойств эритроцитов до и после

искусственного кровообращения, их сопоставление с показателями системы транспорта кислорода позволила уточнить значение этих клеток в реализации газотранспортной функции в ближайшем послеоперационном периоде.

Результаты исследования показали, что «деформационный стресс», индуцированный искусственным кровообращением, оказывает существенное влияние на биомеханические свойства эритроцитов, обеспечивающих способность этих клеток к микроциркуляции. Деформация их мембраны существенно ухудшает реологические свойства крови, активирует процессы сладжирования, микротромбообразования и способствует развитию послеоперационных осложнений [14, 74, 119, 203]. Кроме того, в условиях операционного стресса и системного воспалительного ответа ингибируется активность ферментативных систем эритроцитов, обеспечивающих внутриклеточный обмен веществ и способность транспортировать кислород [53, 55]. Важной особенностью исследования указанных процессов является необходимость учета дооперационного клинико-функционального статуса пациентов, который может оказывать существенное влияние на свойства эритроцитов и выраженность постперфузионных нарушений системы транспорта кислорода.

Последствия искусственного кровообращения затрагивают все звенья системы транспорта кислорода: гемический (выраженная анемия вследствие кровопотери и гемодилюции, гемолиз, механическое повреждение форменных элементов крови) [71, 159, 164, 188], тканевой (гипотермия, гипоперфузия и периферическое шунтирование крови) и циркуляторный (переход с пульсирующего кровотока на линейный). Однако, если циркуляторный компонент системы достаточно быстро нормализуется в первые часы после операции, респираторный компонент подвергается коррекции при помощи ИВЛ. Нарушения же тканевого и гемического компонентов системы транспортировки кислорода на начальных стадиях зачастую клинически невозможно различить на фоне адекватной ИВЛ и гемотрансфузионной терапии. В ряде научных работ продемонстрировано, что механическое

воздействие на эритроциты снижает их способность транспортировать кислород до клетки, что может быть значимым в патогенезе нарушения газообмена изменений свойстве мембраны клетки [7, 22, 44, 100, 102]. С помощью атомно-силовой микроскопии оценивались наноструктурные особенности нативных эритроцитов, измерить адгезивные свойства мембран клеток и создавались трехмерное изображение клетки. С помощью режима поточечного картирования наномеханических свойств эритроцитов, позволяет одновременно с микромеханическими свойствами изучить рельеф поверхности мембраны дискоцита. Установлены маркеры, характеризующие деформацию цитоскелета эритроцитов (увеличение объема, площади, диаметра и высоты бортика) и нарушение микромеханических свойств их мембраны (снижение продольной упругости и жесткости, увеличение силы адгезии и упруго-эластической деформации).

Таким образом, в ходе исследования установлены маркеры, характеризующие деформацию цитоскелета эритроцитов (увеличение объема, площади, диаметра и высоты бортика) и нарушение микромеханических свойств их мембраны (снижение продольной упругости и жесткости, увеличение силы адгезии и упруго-эластической деформации). Указанные изменения ассоциировались с нарушением доставки, потребления и утилизации кислорода, что иллюстрировалось результатами корреляционного анализа. Комплексный анализ наноструктурных показателей эритроцитов с помощью атомно силовой микроскопии и параметров системы транспорта кислорода расширяет представления о патофизиологических механизмах постперфузионных нарушений после коронарного шунтирования, выполненного в условиях искусственного кровообращения.

Одним из патофизиологических последствий реперфузионных процессов, ассоциированных с искусственным кровообращением, является накопление внесосудистой жидкости в легких за счет увеличения проницаемости их капилляров, что повышает вероятность острых

повреждений лёгких. Риск этих осложнений существенно возрастает при коморбидности ИБС и ХОБЛ, что определяет необходимость тщательного мониторинга волемиического статуса легких, который обеспечивается методом транспульмональной термодилуции [60, 113, 185]. В настоящем исследовании с помощью данной технологии были установлены особенности водного баланса лёгких при коморбидности ИБС и ХОБЛ в процессе выполнения коронарного шунтирования и в раннем послеоперационном периоде. Более высокие значения индекса внесосудистой воды легких и индекс проницаемости легочных сосудов у этой категории больных обусловлены повышением проницаемости капиллярного русла в результате патологической модификации легочной ткани за счет эмфизематозно-пневмосклеротических процессов, хронического системного воспаления и нарушения механизмов дренирования межклеточного пространства [201, 204]. Максимальный рост венозной примеси у больных ХОБЛ после отхода от искусственного кровообращения может быть обусловлен резко выраженной эндотелиальной дисфункцией лёгочных сосудов, препятствующей эффективной реализации рефлекса Эйлера-Лильестранда, что приводит к сохранению кровотока в невентилируемых альвеолах [146, 153, 164]. Превышение нормативных значений уровня легочного объёма крови у больных обеих подгрупп объясняется левожелудочковой недостаточностью на фоне ХСН III-IV стадии, а меньший объём кровенаполнения лёгких у больных ХОБЛ по сравнению с ИБС без лёгочной патологии ассоциируется с более выраженными проявлениями правожелудочковой недостаточности [60, 99, 123].

К ведущим патофизиологическим механизмам нарушения гемоциркуляции при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения относят системную воспалительную реакцию, медиаторы которой способны усиливать эндотелиальную дисфункцию, проницаемость легочных сосудов и провоцировать дисбаланс волемиического статуса лёгких. В нашем исследовании дискоординация цитокинового профиля была более выраженной при коморбидности ИБС

и ХОБЛ, что проявлялось резким подъёмом концентрации IL-6, относительно симметричным ответом его функционального антагониста IL-10 и сокращением секреции противовоспалительного медиатора TGF- β_1 . Известно, что IL-6 относится к ведущим провоспалительным цитокинам, участвующим в патогенезе стресс индуцированной системной воспалительной реакции [69, 96, 111]. Он усиливает воспалительный каскад, активацию эндотелиальных клеток, миграцию, пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, обладает прокоагулянтной и атерогенной активностью [160, 182]. Показано, что IL-6 способен угнетать продукцию TNF- α , а также стимулировать образование белков острой фазы и растворимых рецепторов для TNF- α [91, 96, 205]. Этот механизм может объяснять отсутствие заметного повышения концентрации TNF- α сразу после отхода от искусственного кровообращения и её более низкие значения по сравнению с контролем через сутки после коронарного шунтирования у больных обеих подгрупп. Увеличение общего количества лейкоцитов с возрастающей долей нейтрофилов и снижением лимфоцитов относится к «классическим» признакам воспаления различного генеза [37, 211, 183]. В нашем исследовании уровень лейкоцитов на II и III этапах исследования при коморбидности ХОБЛ и ИБС был выше, чем в группе сравнения ($p=0,04$; $p=0,03$ соответственно), что может объясняться их более высоким провоспалительным потенциалом у данной категории больных [37, 217, 211]. Отношение нейтрофилов к лимфоцитам является индикатором, позволяющим предсказать вероятность смерти у больных с острым коронарным синдромом и аритмиями [37,182]. В нашей работе резкое увеличение отношения нейтрофилов к лимфоцитам на II и III этапах исследования было обусловлено преимущественным снижением числа лимфоцитов. Одна из гипотез, объясняющих увеличение отношения у больных с сердечно-сосудистой патологией, связана с перемещением лимфоцитов из периферической крови в миокард с последующей его инфильтрацией, что было выявлено у лиц с острым инфарктом миокарда и острой сердечной недостаточностью.

В экспериментальных работах было показано, что стресс-индуцированная реакция лёгких проявляется в лейкоцитарной инфильтрации их паренхимы, разрушением микроциркуляторного русла, снижением функциональной активности сурфактанта [139, 142, 159]. Отношение тромбоцитов к лимфоцитам подобно отношению нейтрофилов к лимфоцитам является маркёром воспаления, увеличение которого более 150 у. е. коррелирует с неблагоприятным прогнозом больных с патологией кровообращения [37, 182]. В нашем исследовании 2-х кратный рост данного показателя у больных обеих групп через сутки после коронарного шунтирования указывает на высокий риск постперфузионных осложнений, связанных с искусственным кровообращением. Результаты корреляционного анализа могут свидетельствовать о патогенетической роли гиперцитокинемии (IL-6, IL-10, TGF- β_1), дисбаланса в соотношении нейтрофилов и лимфоцитов в нарушении волемического статуса лёгких и увеличении фракции легочного шунта. Взаимосвязь указанных явлений была более выраженной при коморбидности ХОБЛ и ИБС. Полученные данные позволяют предположить о целесообразности использования у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ в процессе коронарного шунтирования стресс-лимитирующих веществ, снижающих активность альтерирующих факторов.

В последние годы большинство исследований, посвящённых органопротекции при кардиохирургических операциях с искусственного кровообращения, сосредоточены на совершенствовании профилактических технологий постперфузионных повреждений миокарда и в меньшей степени – на предупреждении острых повреждений легких. Вместе с тем, частота развития лёгочных осложнений после операций на сердце остаётся достаточно высокой: плевральный выпот регистрируется у 40–80% пациентов, ателектазирование лёгочной ткани – у 50–90%, острая дыхательная недостаточность – у 8%, нозокомиальная пневмония – у 3–10%, а вентилятор-ассоциированная пневмония при продлённой ИВЛ – у 30% [84, 85, 190].

Ранее было показано, что при сочетании ХОБЛ и ИБС риск осложнённого течения госпитального периода возрастает в 2,1 раза, а снижение $ОФВ_1$ менее 60% от должных величин и увеличение остаточного объёма лёгких более 130%, повышают шансы продлённого ИВЛ в 2,5 раза [124, 162]. У больных ХОБЛ газообменная функция лёгких исходно ограничена бронхиальной обструкцией, гиперинфляцией, сокращением альвеолярной поверхности, увеличением мёртвого пространства, дисфункцией дыхательных мышц. В этих случаях уязвимость органов дыхания для реализации патогенных воздействий факторов кардиохирургического стресса резко возрастает. При этом острое повреждение легких является одним из самых опасных осложнений коронарного шунтирования, выполненных в условиях искусственного кровообращения. К субклиническим проявлениям острого повреждения легких относят дисбаланс волемического статуса лёгких, который развивается вследствие повышения проницаемости лёгочных сосудов [95, 166, 188]. Использование показателей волемического статуса лёгких и транспорта кислорода позволило оценить протективный потенциал малообъёмной ИВЛ в процессе искусственного кровообращения для защиты респираторной системы от комплекса повреждающих факторов системно воспалительной реакции и ишемии-реперфузии. Установлено, что у больных, получавших респираторную терапию, отход от искусственного кровообращения сопровождался снижением исходно повышенного уровня индекса внесосудистой воды легких. При этом в подгруппе сравнения наблюдалась противоположная тенденция и уровень индекса внесосудистой воды так и не достиг реверсных значений. Согласно литературным данным, увеличение индекса внесосудистой воды легких более 10 мл/кг является предиктором субклинического отёка лёгких, а при повышении индекса более 14 мл/кг риск летальных исходов резко возрастает [60, 133, 125].

В нашем исследовании использование малообъёмной ИВЛ у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС не ограничивало проницаемость лёгочных

капилляров и существенно не влияло на избыточный легочный объём крови. Формирование последнего было обусловлено системными и регионарными эффектами ХСН, связанными с застоем крови в большом и малом кругах кровообращения. Для более точного распознавания субклинического отёка легких существенную поддержку может оказать оценка индекса проницаемости легочных капилляров [60, 158]. В нашем исследовании использование малообъёмной ИВЛ для профилактики острого повреждения легких не продемонстрировала отчетливое снижение индекса проницаемости лёгочных капилляров ($p > 0,05$) после отхода от искусственного кровообращения и через сутки после него, в то время как в группе сравнения фиксировалась обратная тенденция, которая была в увеличении данного индекса. Стоит отметить, что в группе, где сохранялась минутная вентиляция тенденция была менее выраженная. Полученные результаты свидетельствуют о том, что малообъёмная ИВЛ в меньшей степени стабилизирует волемический статус лёгких и проницаемость легочных капилляров.

При комплексной оценке системообразующих факторов транспорта кислорода было установлено, что у больных ИБС и ХОБЛ при межгрупповом сравнении показатель доставки кислорода не имел статистически значимых различий. В отличие от индикатора потребления O_2 уровень которого на всех этапах исследования находился в референсном диапазоне, и был в обеих подгруппах умеренно снижен. Это может быть связано с фармакологическими эффектами комбинации опиат-содержащих препаратов, галогенизированных ингаляционных анестетиков и миорелаксантов, снижающих потребность в энергообеспечении. Эту гипотезу подтверждал и коэффициент экстракции кислорода, значения которого не выходили за границы физиологической нормы. Увеличение фракции легочного шунта после отключения искусственного кровообращения, возобновления ИВЛ и кровоснабжения лёгких из лёгочной артерии является одной из основных причин постперфузионного синдрома. В нашем исследовании венозная примесь после отхода от искусственного кровообращения и через сутки после

коронарного шунтирования у больных первой группы резко возрастала, что ассоциируется прежде всего с резким дисбалансом вентиляционно-перфузионных отношений в результате ателектазирования легочной ткани и её интерстициального отёка, являющихся структурной основой острого повреждения лёгких. При этом нормативный уровень шунта (Q_s/Q_t) у больных группы ИВЛ с редуцированными дыхательными объёмами во всех точках измерения может быть обусловлен эффектом малообъёмной ИВЛ, нивелирующим негативное воздействие на органы дыхания факторов острого повреждения легких. Реализация протективного потенциала такого взаимодействия обеспечивается двумя механизмами. Первый из них связан с предотвращением коллабирования лёгких после отключения ИВЛ в период искусственного кровообращения, а второй – поддержание постоянного положительного давления в конце выдоха. Использование ИВЛ с редуцированными дыхательными объёмами и положительное давление в конце выдоха позволяет рекрутировать альвеолы с недостаточной вентиляцией и улучшить кровоток в момент реперфузии легочной ткани [15, 34]. На более полную сохранность оксигенирующей функции лёгких в группе ИВЛ с редуцированными дыхательными объёмами указывал индекс оксигенации, который на всех этапах измерения находился в нормативном диапазоне. У больных этой группы без ИВЛ значения индекса оксигенации после отхода от искусственного кровообращения и через сутки после коронарного шунтирования варьировали от 240 до 290 у. е. Известно, что индекс оксигенации является дифференциально-диагностическим индикатором острого повреждения легких, в том числе, его наиболее тяжелой формы – острого респираторного дистресс-синдрома [36]. При этом значения респираторного индекса в диапазоне 200–300 у. е. свидетельствуют о высокой вероятности острого повреждения легких, а при индексе оксигенации менее 200 у. е. – об остром респираторном дистресс-синдроме. Несмотря на «уязвимость» индекса оксигенации в качестве единственного критерия острого повреждения легких, его диагностическая ценность может

существенно возрастать при комплексном анализе с индикаторами легочной волеми и транспорта кислорода.

Протективные эффекты сохраненной вентиляции в период искусственного кровообращения в процессе исследования документировались снижением уровня легочного шунта и результатами измерения биомеханических параметров легких. Так, у лиц группы ИВЛ редуцированными дыхательными объемами снижение сопротивления легочной ткани и увеличение её комплайенса сразу после искусственного кровообращения и через 2 часа после него свидетельствовало о реализации защитных эффектов ИВЛ во время искусственного кровообращения. При этом, у лиц группы без ИВЛ прирост показателей давления вдоха, давления плато, сопротивления, постоянной времени (5τ) и снижение комплайенса указывает на усиление бронхообструкции и формированием ателектазов под воздействием неблагоприятных факторов искусственного кровообращения: ишемии-реперфузии, локальной гипотермии, дисфункции сурфактанта, отсутствие вентиляции [68]. В этой группе сравнения прирост сопротивления в контуре ИВЛ требовал увеличения давления на вдохе для поддержания минутной вентиляции, что дополнительно подтверждает факт усиления обструкции дистальных бронхов и снижение комплайенса легких. Эти изменения свидетельствуют также об увеличении остаточного объема воздуха перед последующим аппаратным вдохом, что подтверждалось приростом постоянной времени.

Таким образом в настоящее время к основным профилактическим стратегиям, ограничивающим вероятность развитие острого повреждения легких при коронарном шунтировании с искусственным кровообращением, относят периоперационное введение системных стероидов, использование ИВЛ малыми дыхательными объемами, селективную лёгочную перфузию, модификацию контура аппаратов искусственного кровообращения [77, 78, 79].

В сравнительном анализе была оценена эффективность защиты лёгких на основе малообъёмной ИВЛ у больных ХОБЛ и ИБС. Полученные

результаты свидетельствуют о том, что протективные эффекты такой технологии проявлялись в снижении легочного шунтирования, ограничена накопления внесосудистой жидкость в легких без явного изменения проницаемости легочных сосудов и менее выраженное изменения в биомеханики дыхания.

В нашем исследовании комбинация аэрозольной терапии будесонидом и малообъемной ИВЛ преследовала 2 основные цели. Первая из них состояла в предотвращении коллабироваия лёгких после отключения от ИВЛ в период искусственного кровообращения и пережатия аорты, а вторая – в достижении синергичного эффекта за счёт увеличения депозиции ингалируемых частиц будесонида в респираторной системе (рисунок 20). Доставка аэрозольных препаратов зависит от «качества» регионарной лёгочной вентиляции и в плохо вентилируемых отделах лёгких депозиция ингалируемых веществ минимальна [179]. Использование малообъёмной ИВЛ с низкими значениями положительного давления в конце выдоха + 5 мбар в условиях стернотомии позволяет рекрутировать альвеолы с недостаточной регионарной вентиляцией и увеличивать доставку аэрозольных частиц в эти отделы лёгких. В ранее проведенных исследованиях было показано, что частицы аэрозоля с масс-медианными размерами 2 мкм достигают терминальных отделов дыхательных путей, где они оказывают более заметное протективное влияние на функцию легких, чем частицы обычного размера (около 5 мкм) [103]. Реализация противовоспалительных и ангиопротективных эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов на поверхности альвеол позволяет ограничить риск острого повреждения легких за счет нейтрализации медиаторов локального и системного воспалительного ответа, индуцированного альтерирующими факторами кардиохирургического стресса и искусственного кровообращения. Известно, что ингаляционные глюкокортикостероиды угнетают синтез физиологически активных метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриенов, тромбоксанов, эотаксинов, гепоксилинов), способствующих сокращению гладкой мускулатуры дыхательных путей, гиперсекреции слизи,

активации тромбоцитов, лейкоцитов и моноцитов, реализации воспалительного каскада и повышению проницаемости легочных капилляров [179]. В нашем исследовании использование будесонида у больных с кардиореспираторной коморбидностью ограничивало проницаемость лёгочных капилляров и объём внесосудистой воды легких, но не влияло на избыточный легочный объём крови. Формирование последнего было обусловлено гемодинамическими эффектами ХСН, связанными с застоем крови в большом и малом кругах кровообращения. Для более точного распознавания субклинического отёка легких существенную поддержку может оказать оценка индекса проницаемости легочных капилляров [60, 133, 190]. В нашем исследовании использование для профилактики острого повреждения легких небулизированного будесонида демонстрировало отчетливое снижение проницаемости легочных капилляров после отхода от искусственного кровообращения и через сутки после него, в то время как в группе сравнения фиксировалось отсутствие заметной динамики изменений данного показателя. Полученные результаты свидетельствуют о том, что будесонид стабилизирует волемический статус лёгких и проницаемость легочных капилляров.

При комплексной оценке системообразующих факторов транспорта кислорода было установлено, что показатель доставки O_2 после отхода от искусственного кровообращения и через сутки после его завершения у больных, получавших будесонид, был достоверно выше, чем в группе сравнения, что ассоциируется с большей сохранностью оксигенирующей функции лёгких. Протективные эффекты ингаляционных стероидов в нашем исследовании документировались снижением уровня легочного шунта и результатами измерения биомеханических параметров легких. Так, у лиц группы получавших будесонид снижение сопротивления легочной ткани на фоне увеличения её комплайенса сразу после искусственного кровообращения и через 2 часа после него свидетельствовало о реализации противовоспалительных эффектов будесонида. При этом, у лиц группы сравнения прирост показателей давление вдоха, давления плато,

сопротивление респираторной системы, постоянная времени τ и снижение комплайенса легочной ткани косвенно указывает на усиление бронхообструкции и формирование зон с коллабировавшими альвеолами под воздействием неблагоприятных факторов искусственного кровообращения: ишемии-реперфузии, локальной гипотермии, дисфункции сурфактанта [36, 194]. Об эффективности комбинированной защиты легких свидетельствовало отсутствие значимых изменений показателей инспираторного давления в дыхательных путях у больных, получавших будесонид. В группе сравнения прирост сопротивления в контуре ИВЛ требовал увеличения давления на вдохе для поддержания минутной вентиляции, что подтверждает факт усиления обструкции дистальных бронхов и снижение комплайенса легких. Эти изменения свидетельствуют также об увеличении остаточного объема воздуха перед последующим аппаратным вдохом, что подтверждалось приростом постоянной времени. Следствием этих процессов является формирование остаточного положительного давления в конце выдоха, чрезмерный рост которого может сопровождаться отрицательными респираторными и гемодинамическими эффектами, в том числе увеличением риска баротравмы лёгких и избыточным снижением индекса глобального конечного диастолического объёма и легочного объёма крови [3]. На более полную сохранность оксигенирующей функции лёгких в третьей подгруппе больных указывал индекс оксигенации, который на всех этапах измерения находился в нормативном диапазоне. У больных группы ИВЛ редуцированными объёмами значения индекса после отхода от искусственного кровообращения и через сутки после коронарного шунтирования варьировали от 290 до 310 у. е. Несмотря на уязвимость индекса оксигенации в качестве единственного критерия острого повреждения легких, его ценность может существенно возрастать при комплексном анализе с индикаторами легочной волемии и транспорта кислорода.

В нашем исследовании эффективность сочетания ингаляции будесонида и малообъемной ИВЛ указывало меньшее число респираторных осложнений и сокращение длительности ИВЛ.

В настоящее время отсутствуют убедительные данные доказательства преимущества малообъемной ИВЛ вовремя искусственного кровообращения для профилактики нарушений оксигенирующей функции легких и острого повреждения легких. В нашем исследовании было показано, что изолированная ИВЛ с редуцированными дыхательными объемами не позволяет достаточно оптимизировать волевический статус легких, транспорт кислорода и биомеханику легких в постперфузионном периоде коронарного шунтирования у больных коморбидностью ХОБЛ и ИБС. В нашем исследовании у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС была апробирована интраоперационная защита лёгких на основе комбинации небулизированного будесонида и малообъемной ИВЛ [65, 51, 141, 140].

На основании полученных результатов комплексного анализа гемодинамических и волевических показателей, оценки микромеханических свойств эритроцитов, и системного воспалительного ответа после искусственного кровообращения, разработаны концептуальные схемы, отражающие патогенетически значимые факторы развития острого повреждения легких у больных с коморбидностью ХОБЛ и ИБС и влияние на них технологии защиты легких на основе ингаляции небулизированного будесонида и малообъемная искусственная вентиляция легких в период искусственного кровообращения (рисунок 19, 20).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что протективные эффекты такой комбинации проявлялись в стабилизации волевического статуса лёгких за счет снижения проницаемости их капилляров и объема внесосудистой жидкости, улучшения оксигенирующей функции, сокращения числа респираторных осложнений и длительности ИВЛ в послеоперационном периоде. Проективная ИВЛ в период экстракорпорального кровообращения с комбинацией ингаляционного

введения будесонида ограничивает индексы внесосудистой воды лёгких, проницаемости лёгочных капилляров, фракцию легочного шунта и оказывает положительное воздействие на оксигенирующую функцию легких и их биомеханические параметры. Вместе с тем для разработки оптимальных алгоритмов использования ингаляционных глюкокортикостероидов, как средства защиты легких у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ при кардиохирургических операциях с экстракорпоральным кровообращением требуется дальнейшие исследования.



Рисунок 19. Концептуальная схема патогенеза возможного развития острого повреждения легких у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ, которым не проводится защита легких в процессе искусственного кровообращения.

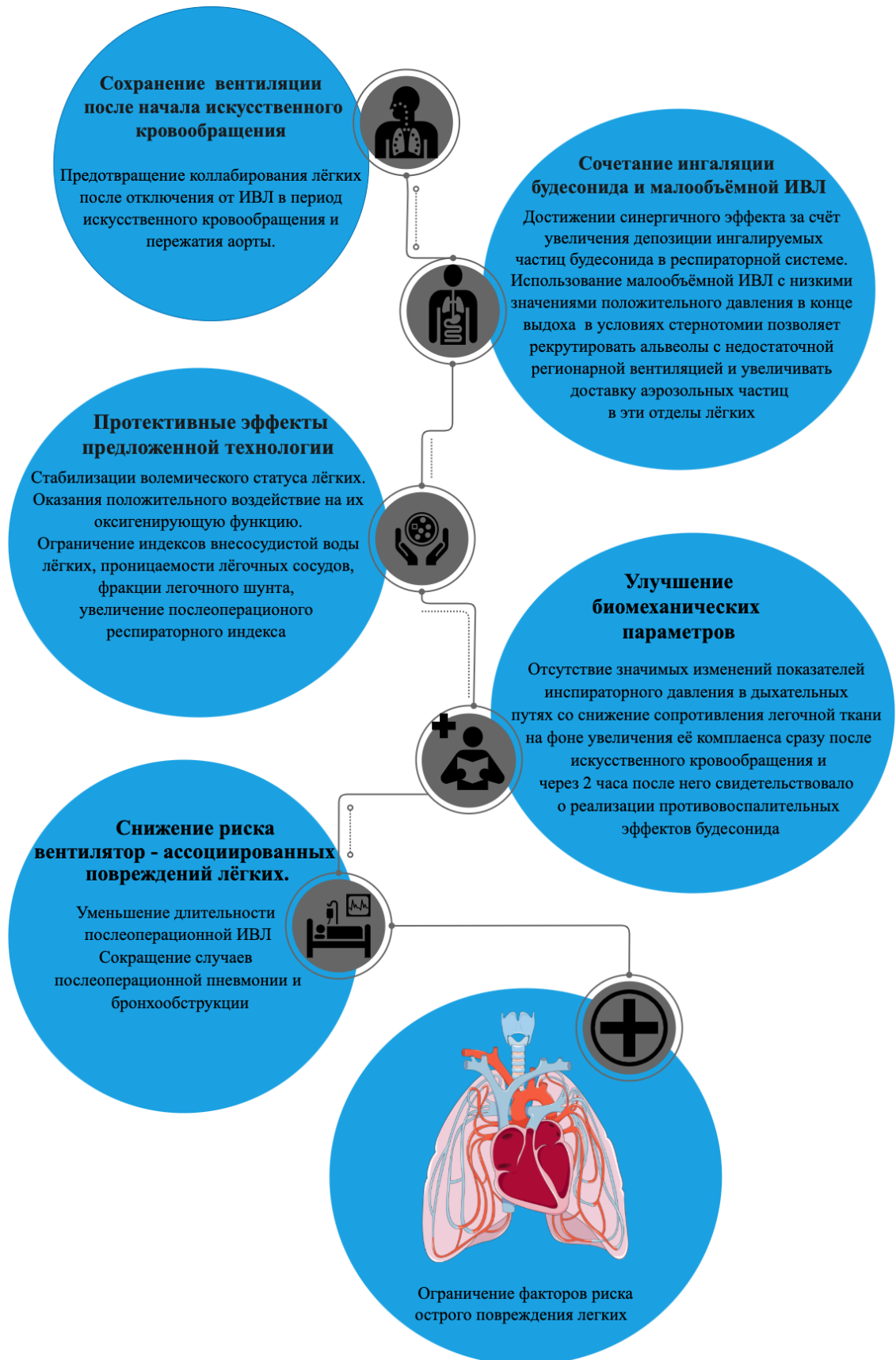


Рисунок 20. Концептуальная схема влияние небулизированного будесонида на риск развития острых повреждений легких у больных с коморбидностью ИБС и ХОБЛ.

ВЫВОДЫ

1. Комплексный анализ индикаторов гемодинамики и легочной волеми в процессе коронарного шунтирования с искусственным кровообращением и в раннем послеоперационном периоде показал, что у больных с сочетанием ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких 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 ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких 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 кардиореспираторной коморбидностью по сравнению с больными ишемической болезнью сердца 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 ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких комбинация малообъемной искусственной вентиляции легких и ингаляции небулизированного будесонида в период искусственного кровообращения снижает проницаемость лёгочных капилляров, объём внесосудистой воды легких, фракцию легочного шунта и улучшает оксигенирующую функцию легких в постперфузионном и раннем послеоперационном периодах коронарного шунтирования. Небулизированный будесонид оказывает благоприятное влияние на биомеханику дыхания в процессе искусственной вентиляции легких за счёт снижения сопротивления повышению комплайенса, что позволяет оптимизировать параметры искусственной вентиляции, 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 волемического статуса с целью детализации функционального статуса больного и оказания персонифицированной 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 СОКРАЩЕНИЙ

- ВСВЛ – внесосудистая вода легких
- ВУО – вариабельность ударного объема
- ГКДО – глобальный конечно–диастолический объем
- ГФИ – глобальная фракция изгнания
- ДВ – должная величина
- ДЗЛА – давления заклинивания легочной артерии
- ДИ – доверительный интервал
- ДЛА – давление в легочной артерии
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВГОК – индекс внутригрудного объема крови
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИГКДО – индекс конечного диастолического объёма
- ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
- ИК – искусственное кровообращение
- ИМТ – индекс массы тела
- ИПЛС – индекс проницаемости легочных сосудов
- ИССС – индекс системного сосудистого сопротивления
- ИФС – индекс функции сердца
- КШ – коронарное шунтирование
- ЛОК –легочный объем крови
- МС – метаболический синдром
- ОПЛ – острое повреждение легких
- ОРДС – острый респираторный дистресс–синдром
- ОФВ₁– объема форсированного выдоха за 1–ю секунду
- ПАБ –поражения периферических артериальных бассейнов
- СДЛА – систолическое давление лёгочной артерии
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- Тау (5τ) – постоянная времени тау

УИ – ударный индекс
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
Cpat–податливость (комплаинс) легочной ткани
CсO₂ – концентрация кислорода в альвеолокапиллярной крови
с_{та}O₂ – концентрация кислорода в артериальной крови
с_{tv}O₂ – концентрация кислорода в смешанной венозной крови
DO₂I – индекс доставки кислорода
E – упругость легочной ткани
FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой смеси
IL-6 – интерлейкин 6
IL-8 – интерлейкин 8
NLR – отношение нейтрофилов к лимфоцитам
P_{вд} – давление вдоха
P_{плато} – давление плато
P_aO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
P_aO₂/FiO₂ – 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
S_vO₂ – сатурация смешанной венозной крови, взятой из правого предсердия
TGF-β₁ – трансформирующий фактор роста–бета
TNF-α – фактор некроза опухоли альфа
VO₂I – индекс потребления кислорода
WBC – общее количество лейкоцитов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдоминальные осложнения после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения / М. Б. Ярустовский, М. В. Абрамян, Н. С. Назаров [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН «Сердечно–сосудистые заболевания» (Национальный медицинский исследовательский центр сердечно–сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава РФ). – 2018. – Т. 19, № 3. – С. 318–326.
2. Авдеев, С. Н. Аэрозольная терапия во время неинвазивной вентиляции легких / С. Н. Авдеев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 45–54. – URL: doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-2-45-54 (дата обращения: 04.10.2019).
3. Авдеев, С. Н. Патопфизиология обострений хронической обструктивной болезни легких / С. Н. Авдеев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 75–82.
4. Алгоритм отбора предикторов и прогнозирование фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования / Б. И. Гельцер, К. И. Шахгельдян, В. Ю. Рублев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 7. – С. 40–47.
5. Анестезиологическое обеспечение торакоскопических операций на легких и органах средостения / А. А. Кавочкин, М. А. Выжигина, Д. Г. Кабаков [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 113–122.
6. Атомно–силовая микроскопия в биомолекулярной аналитике: монография / под ред. Н. И. Потатуркиной-Нестеровой. – Ульяновск: Ульяновский государственный университет, 2018. – 128 с.
7. Атомно-силовая микроскопия в оценке механических свойств мембран эритроцитов при воздействии различных физико–химических агентов / Е. А. Шерстюкова, В. А. Иноземцев, А. П. Козлов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2021. – Т. 49, № 6. – С. 427–434.

8. Баздырев, Е. Д. Дисфункция респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового проведения коронарного шунтирования / Е. Д. Баздырев // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 65–78.

9. Баздырев, Е. Д. Респираторные осложнения коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких: монография / Е. Д. Баздырев, О. Л. Барбараш. – Кемерово: Кузбассвуиздат, 2018. – 131 с.

10. Байбурина, Г. А. Влияние коррекции свободнорадикального стресса на кортикоидную сигнализацию в почках крыс с различной резистентностью к гипоксии после остановки системного кровообращения / Г. А. Байбурина, А. Ф. Самигуллина, Г. А. Дроздова // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102, № 1. – С. 19–29.

11. Барбараш, О. Л. Острый коронарный синдром у пациентов с коронарным шунтированием в анамнезе. Обзор литературы / О. Л. Барбараш, Р. С. Тарасов, В. И. Ганюков // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 1. – С. 82–88.

12. Батюк, Л. В. Реологические свойства и механическая прочность мембран эритроцитов / Л. В. Батюк, Н. Н. Кизилова // Механика. Исследования и инновации. – 2021. – № 14 (14). – С. 5–10.

13. Белоцерковская, Ю. Г. Возможности клинического применения современных лазеров / Ю. Г. Белоцерковская // Медицинский совет. – 2020. – № 17. – С. 50–55.

14. Биофизические характеристики глубокого прогиба мембран эритроцитов в эритроцитарной взвеси / Е. А. Шерстюкова, А. М. Черныш, Е. К. Козлова, В. А. Сергунова // Жизнеобеспечение при критических состояниях : мат. 21-ой Всероссийской конференции с междунар. участием, г. Москва, 15–16 ноября 2019 г. – Москва, 2019. – С. 122.

15. Бобер, В. В. Защита легких при операциях с искусственным кровообращением / В. В. Бобер, С. Е. Домнин, В. В. Пичугин // Медицинский альманах. – 2017. – № 3 (48). – С. 123–127.

16. Бойцов, С. А. Сердечно–сосудистые заболевания в Российской Федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики / С. А. Бойцов, С. И. Проваторов // Вестник Росздравнадзора. – 2018. – № 5. – С. 12–18.

17. Борисенко, Д. В. Современные методы ограничения системного воспалительного ответа при коррекции врожденных пороков сердца у детей в условиях искусственного кровообращения / Д. В. Борисенко, А. А. Ивкин, Д. Л. Шукевич // Комплексные проблемы сердечно–сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 113–124.

18. Влияние интраоперационной нормоволемической гемодилюции на гемостаз, кровопотерю и показания к трансфузии донорских эритроцитов при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения / Н. А. Трекова, Д. А. Гуськов, Б. А. Аксельрод [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 5–13.

19. Влияние искусственного кровообращения на морфологические характеристики эритроцитов и газотранспортную функцию крови / Г. Г. Хубулава, Д. Ю. Романовский, А. М. Волков [и др.] // Вестник Российской военно–медицинской академии. – 2019. – № 2 (66). – С. 7–11.

20. Влияние коморбидной патологии возраста на госпитальные исходы пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию / О. Л. Барбараш, И. И. Жидкова, И. А. Шибанова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 58–64.

21. Влияние параметров респираторной поддержки на гемодинамический профиль пациентов, не имеющих выраженных расстройств кровообращения и газообмена в послеоперационном периоде коронарного шунтирования / И. Ю. Кашерининов, В. А. Мазурок, А. Е. Баутин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – № 6. – С. 431–435.

22. Возможности атомно–силовой микроскопии в изучении структурно–функциональных свойств клеток крови при остром коронарном синдроме / Н. Л. Цапаева, Е. В. Миронова, С. А. Чижик [и др.] // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2019. – Т. 3, № 1. – С. 568–575.

23. Возможности ингаляционной терапии по предупреждению обострений хронической обструктивной болезни легких. Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества / С. Н. Авдеев, А. С. Белевский, З. Р. Айсанов [и др.] // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 368–380.

24. Волемический 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.

25. Волемический 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.

26. Волков, Е. В. Опыт применения инвазивного гемодинамического мониторинга (PiCCO) в условиях ОРИТ / Е. В. Волков, А. В. Реза // Евразийское научное объединение. – 2019. – № 4–3. – С. 149–151.

27. Воспалительный континуум в патогенезе фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования / А. Р. Мингалимова, О. М. Драпкина, М. А. Сагиров [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 3094.

28. Гельфанд, Б. Р. Интенсивная терапия: национальное руководство / Б. Р. Гельфанд, И. Б. Заболотских. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2019. – С. 476–609.

29. Гельцер, Б. И. Дисфункция дыхательной мускулатуры и хроническая обструктивная болезнь лёгких / Б. И. Гельцер, И. Г. Курпатов, В. Н. Котельников // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 581–589.

30. Гематологические показатели у кардиохирургических пациентов в зависимости от стратегии экстракорпорального кровообращения / В. А. Дворянчикова, И. Н. Пасечник, Д. А. Тимашков [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 2. – С. 48–54.

31. 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.

32. Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии (обзор) / А. В. Понасенко, М. Ю. Сеницкий, М. В. Хуторная, О. Л. Барбараш // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13, № 6. – С. 48–59. – doi: 10.15360/1813–9779–2017–6–48–59.

33. Голочалова, А. В. Оптимизационная методика для расчета равновесной осесимметричной формы эритроцита / А. В. Голочалова, Э. Б. Кулумбаев // Прикладная математика & Физика. – 2019. – Т. 51, № 4. – С. 555–564.

34. Граблина, К. В. Защита легких при обеспечении кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением / К. В. Граблина, С. Е. Домнин // Медицинские этюды: сб. тез. Научной сессии молодых учёных и студентов, г. Нижний Новгород, 21–22 марта 2018 г. – Нижний Новгород, 2018. – С. 375–376.

35. Даньшина, В. В. Исследование материалов методом зондовой микроскопии в нанобиотехнологии : учебное пособие / В. В. Даньшина, Е. А. Рогачев. – Омск: Омский государственный технический университет (ОмГТУ), 2019. – 104 с.

36. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома: клинические рекомендации Общероссийской

общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / А. И. Ярошецкий, А. И. Грицан, С. Н. Авдеев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 2. – С. 5–39.

37. Диагностическая ценность клинического анализа крови при сердечно–сосудистых заболеваниях / А. М. Чаулин, Ю. В. Григорьева, Т. В. Павлова, Д. В. Дупляков // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 12. – С. 172–178.

38. Динамика изменений кровообращения в легких при развитии хронической дыхательной недостаточности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом / В. П. Золотницкая, О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, В. А. Волчков // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 5. – С. 553–560.

39. Динамика лабораторных маркеров повреждения миокарда и системного воспалительного ответа при коронарном шунтировании на работающем сердце и в условиях искусственного кровообращения у пациентов низкого риска / Л. С. Селимян, Д. Ш. Самуилова, В. Ю. Мерзляков [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 21–30.

40. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (2020–2021) / Ю. А. Карпов, О. Л. Барбараш, А. А. Бощенко [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2021. – № 3 (36). – С. 54–93.

41. Зюзин, С. О. Актуальность искусственного кровообращения в современной медицине / С. О. Зюзин, А. В. Голованов, М. А. Сидорова // Актуальные вопросы образования и науки: сб. науч. тр. Международной научно–практической конференции, г. Тамбов, 31 января 2018 г. – Тамбов : Юком, 2018. – С. 101–104.

42. Изменение и взаимосвязь показателей тканевого и циркуляторного компонентов системы транспорта кислорода в ближайшем послеоперационном периоде при операциях аортокоронарного шунтирования

/ И. Н. Пиксин, С. П. Бякин, В. П. Фоминых [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 6. – С. 551–555.

43. Изменение морфологии эритроцитов после действия монооксида углерода на кровь *in vitro* / Е. К. Козлова, В. А. Сергунова, А. П. Козлов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 7. – С. 669–675.

44. Изучение механических свойств поверхностного слоя эритроцитов крысы при действии рентгеновского излучения методом атомно–силовой микроскопии / И. А. Челнокова, А. Н. Шклярова, Н. Н. Веялкина, М. Н. Стародубцева // Радиобиология: современные проблемы : мат. Международной научно–практической конференции, г. Гомель, 24–25 сентября 2020 г. – Гомель, 2020. – С. 148–150.

45. Изучение с помощью атомно–силовой микроскопии свойств поверхности эритроцитов после действия на цельную кровь крысы электромагнитного поля сверхнизкой частоты / А. Н. Шклярова, И. А. Челнокова, Е. В. Цуканова [и др.] // Радиобиология: современные проблемы : мат. Международной(Беларусь), научно–практической конференции, г. Гомель, 24–25 сентября 2020 г. – Гомель : издатель А. Н. Вараксин, 2020. – С. 156–158.

46. Индекс функции сердца как возможный целевой показатель для коррекции гемодинамики при абдоминальном сепсисе (пилотное исследование) / С. А. Раутбарт, И. Н. Тюрин, А. А. Александровский, И. А. Козлов // Общая реаниматология. – 2021. – Т. 17, № 5. – С. 9–22.

47. Кардиореспираторные послеоперационные осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового коронарного шунтирования: связь с функцией легких / Е. Д. Баздырев, О. М. Поликутина, Н. А. Каличенко [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 85–97.

48. Катин, М. Л. Выбор тактики инфузионной терапии при трансплантации печени на основе мониторинга центральной гемодинамики методом транспульмональной термодилуции (клиническое

исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.24 : защищена 22.01.2020 / Катин Максим Леонидович ; Государственное учреждение «Минский научно–практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – Минск, 2019. – 20 с.

49. Киров, М. Ю. Применение волюметрического мониторинга на основе транспульмональной термодилуции при кардиохирургических вмешательствах / М. Ю. Киров, А. И. Ленкин, В. В. Кузьков // *Общая реаниматология*. – 2005. – Т. 1, № 6. – С. 70–79.

50. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // *Кардиология*. – 2018. – Т. 58, № 6S. – С. 8–158.

51. Княжеская, Н. П. Особенности использования небулайзеров в терапии хронических заболеваний легких / Н. П. Княжеская // *Российский медицинский журнал*. – 2017. – № 18. – С. 1317–1320.

52. Козлов, И. А. Биомеханика дыхания, внутрилегочная вода и оксигенирующая функция лёгких во время неосложнённых операций с искусственным кровообращением / И. А. Козлов, А. А. Романов // *Общая реаниматология*. – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 17–22.

53. Козлов, И. А. Особенности транспорта кислорода при нарушении оксигенирующей функции легких в ранние сроки после искусственного кровообращения / И. А. Козлов, А. А. Романов // *Общая реаниматология*. – 2009. – Т. 5, № 6. – С. 13.

54. Козлов, И. А. Септическая кардиопатия: спорные вопросы и перспективы / И. А. Козлов, И. Н. Тюрин // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 49–58.

55. Козлов, И. А. Центральная гемодинамика и транспорт кислорода при «мобилизации альвеол» в ранние сроки после искусственного

кровообращения / И. А. Козлов, А. А. Романов, Е. В. Дзыбинска // Общая реаниматология. – 2009. – № 5. – С. 20–25.

56. Коморбидная патология у больных ишемической болезнью сердца при коронарном шунтировании: опыт двух кардиохирургических центров / О. Л. Барбараш, В. Ю. Семенов, И. В. Самородская [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 3. – С. 6–13.

57. Корнев, В. И. Гемостаз при миниинвазивном искусственном кровообращении / В. И. Корнев, Д. А. Шелухин // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 84–97.

58. Косарев, В. В. Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких / В. В. Косарев, С. Бабанов // Врач. – 2015. – № 7. – С. 2–7.

59. Крачак, Д. И. Предикторы развития острого повреждения почек после выполнения кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения / Д. И. Крачак // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 153–158.

60. Кузьков, В. В. Инвазивный мониторинг гемодинамики : монография / В. В. Кузьков, М. Ю. Киров. – Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2015. – 391 с. – URL: [Nsicu.ruhttp://nsicu.ru](http://nsicu.ru) > book > monitoring_gemo (дата обращения: 04.10.2019).

61. Кузьмичкина, М. А. Причины, влияющие на трудоспособность пациентов, перенёвших операцию коронарного шунтирования (систематический обзор) / М. А. Кузьмичкина, В. Н. Серебрякова // Здравоохранение Российской Федерации. – 2021. – Т. 65, № 6. – С. 581–586.

62. Куницына, Ю. Л. Противовоспалительная терапия больных при хронической обструктивной болезни легких / Ю. Л. Куницына, Е. И. Шмелев // Пульмонология. – 2003. – № 2. – С. 111–116.

63. Лекманов, А. У. Мифы и реальность транспульмональной термодилуции у детей / А. У. Лекманов, Д. К. Азовский, Н. А. Пономарева // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 1. – С. 60–64.

64. Лещенко, И. В. Возможности и ограничения применения ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких / И. В. Лещенко // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 5. – С. 602–612.

65. Лещенко, И. В. Место небулайзерной терапии в клинической практике / И. В. Лещенко, В. Е. Евдокимов // Фарматека. – 2020. – Т. 27, № 5. – С. 29–37.

66. Локшина, Э. Э. Ингаляционная терапия у детей: новые возможности / Э. Э. Локшина, О. В. Зайцева // Пульмонология. – 2019. – Т. 29, № 4. – С. 499–507.

67. Мальцева, О. С. Периоперационная оценка факторов риска развития осложнений и летального исхода у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / О. С. Мальцева, П. К. Яблонский, К. М. Лебединский // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 38–45.

68. Марченков, Ю. В. Патофизиология реkrутирующей вентиляции и ее влияние на биомеханику дыхания (обзор литературы) / Ю. В. Марченков, В. В. Мороз, В. В. Измайлов // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 3. – С. 34–41.

69. Матриксные металлопротеиназы их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е. В. Маркелова, В. В. Здор, А. Л. Романчук, О. Н. Бирко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 2. – С. 11–22.

70. Моделирование риска развития респираторных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию / Е. Д. Баздырев, О. М. Поликутина, Ю. С. Слепынина [и др.] // Пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 200–210.

71. Нарушения функции внешнего дыхания и их влияние на клинический исход у кардиохирургических пациентов / Д. Н. Пономарев,

О. В. Каменская, А. С. Клинова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – № 6. – С. 4–12.

72. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений / З. Р. Айсанов, С. Н. Авдеев, В. В. Архипов, (...), Е. И. Шмелев, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 13–20. – doi: 10.18093/0869–0189–2017–27–1–13–20.

73. Оптимизация лечения больных ХСН с кардиопульмональной патологией / В. В. Евдокимов, А. Г. Евдокимова, К. И. Теблов [и др.] // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12, № 4. – С. 12–19.

74. Оценка интенсивности тканевого дыхания в условиях искусственного кровообращения на основании морфологии эритроцитов / Д. Ю. Романовский, А. М. Волков, А. В. Бирюков, [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – 18, № 3 (71). – С. 53–58.

75. Параллели между гемодинамическим профилем и активностью биомаркеров при различных формах острой сердечной недостаточности в раннем периоде после коронарного шунтирования / Д. А. Лалетин, А. Е. Баутин, В. Е. Рубинчик [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 27–33.

76. Патент № 2657823 Российская Федерация, МПК G01N 21/64 (2006.01), G01N 33/48 (2006.01). Способ подготовки эритроцитов для использования в флуоресцентной микроскопии: № 2017122658: заявл. 27.06.2017: опубл. 15.06.2018 / Щуплова Е. А., Черкасов С. В. ; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской Академии наук» (РФ). – Бюл. № 17. – 13 с.

77. Патент № 2681123 Российская Федерация, МПК А61Н 31/00 (2006.01), С01В 21/24(2006.01). Способ мультиорганной защиты при кардиохирургических вмешательствах, сопровождающихся циркуляторным арестом: № 2018111321; заявл. 29.03.2018; опубл. 04.03.2019 /

Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный Российской академии наук» (Томский НИМЦ) (РФ). – Бюл. № 7. – 8 с.

78. Патент № 2681124 Российская Федерация, МПК А61М 1/10, А61М 16/00, А61В 17/00. Способ органопротекции при кардиохирургических вмешательствах с искусственным кровообращением: № 2018102476; заявл. 22.01.2018; опубл. 04.03.2019 / Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный Российской академии наук» (Томский НИМЦ) (РФ). – Бюл. № 7. – 7 с.

79. Патент № 2753589 Российская Федерация, МПК G01N 33/49 (2006.01). Способ прогнозирования полиорганной недостаточности после операций на сердце, выполненных в условиях искусственного кровообращения: № 2020140540: заявл. 08.12.2020; опубл. 18.08.2021 / Григорьев Е. В., Понасенко А. В., Цепкина А. В. [и др.]; заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно–исследовательский институт комплексных проблем сердечно–сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ) (РФ). – Бюл. № 23. – 12 с.

80. Патофизиология сердечно–сосудистой системы / ред. Л. С. Лилли; пер. Д. М. Аронов, И. В. Филиппович. – 4–е изд., исправл. и перераб. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2016. – 735 с.

81. Плескова, С. Н. Изменения строения и фрактальной размерности эритроцитов под влиянием наночастиц магнетита (исследование с использованием атомно–силовой микроскопии) / С. Н. Плескова, Р. Н. Крюков, С. Ю. Зубков // Морфология. – 2018. – Т. 153, № 2. – С. 42–46.

82. Показатели респираторной функции в раннем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу ишемической болезни сердца в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце /

М. В. Зозуля, А. И. Ленкин, А. В. Сотников [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 4. – С. 54–60.

83. Предоперационная подготовка пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической обструктивной патологией легких к плановому коронарному шунтированию / Е. Д. Баздырев, О. М. Поликутина, Ю. С. Слепынина [и др.] // Пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 263–271.

84. Прогностическое значение ультразвукового контроля легких после кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения / Е. В. Фот, Н. Н. Изотова, М. В. Виноградов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 7. – С. 654–661.

85. Пшеничный, Т. А. Выбор режима искусственной вентиляции лёгких у кардиохирургических пациентов, оперируемых в условиях искусственного кровообращения: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.20 / Пшеничный Тимофей Андреевич ; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2019. – 126 с.

86. Реваскуляризация миокарда у больных хроническими формами ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / В. К. Зафираки, К. В. Скалецкий, Е. Д. Космачева [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 1. – С. 51–55.

87. Региональные различия показателей смертности от кардиологических причин в России: роль особенностей статистического учета / О. М. Драпкина, И. В. Самородская, И. С. Явелов, В. В. Кашталап, О. Л. Барбараш // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 7. – С. 163–171.

88. Результаты наблюдения за пациентами с сопутствующими заболеваниями респираторной системы в течение 1 года после плановой реваскуляризации миокарда / Е. Д. Баздырев, Н. А. Каличенко, О. М. Поликутина [и др.] // Пульмонология. – 2019. – № 2. – С. 189–198.

89. Респираторная тактика во время искусственного кровообращения при кардиохирургических операциях / А. Ю. Кириллов, А. Г. Яворовский, М. А. Выжигина [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 40–47.

90. Роль неравномерной оксигенации крови и других условий перфузии в патогенезе гемолиза при операциях с искусственным кровообращением / С. П. Чумакова, В. М. Шипулин, О. И. Уразова [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 22–29.

91. Роль сывороточных цитокинов в патогенезе системного воспалительного ответа после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения / А. С. Головкин, В. Г. Матвеева, М. В. Хуторная [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 48–55.

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

93. Синдром низкого сердечного выброса в кардиохирургии / Д. Н. Мерекин, В. В. Ломиворотов, С. М. Ефремов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47, № 3. – С. 276–297.

94. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии / Л. А. Кричевский, В. Ю. Рыбаков, А. А. Дворянкин, Д. Н. Проценко // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 3. – С. 94–102. – URL: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202103194> (дата обращения: 04.10.2021).

95. Снижение сроков лечения в ОРИТ при целенаправленной терапии сердечной недостаточности в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств / Д. А. Лалетин, А. Е. Баутин, В. Е. Рубинчик [и др.] // Доктор. Ру. – 2015. – № 15–16 (116–117). – С. 60–65.

96. Состояние системы цитокинов у пациентов с геморрагическими осложнениями после аортокоронарного шунтирования / Е. В. Шкорик, А. А. Силаев, Б. И. Гельцер, Е. П. Турмова // Российский алергологический журнал. – 2017. – Т. 14, № S1. – С. 206–209.

97. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование / С. А. Бойцов, И. В. Самородская, Н. Н. Никулина [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 9. – С. 53–59.

98. Сыркина, А. Г. Мониторинг центральной гемодинамики у ациентов с кардиогенным шоком / А. Г. Сыркина, В. В. Рябов // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93, № 4. – С. 502–508.

99. Терапия Терлипрессином вазоплегического синдрома при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением / Л. А. Кричевский, А. А. Дворядкин, В. Ю. Рыбаков [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 4. – С. 34–40.

100. Ультраструктурные особенности и свойства эритроцитарной мембраны у пожилых лиц / Е. А. Сладкова, Н. И. Жернакова, М. Ю. Скоркина, А. А. Гоищенко // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – № 3 (71). – С. 66–69.

101. Факторы риска продлённой искусственной вентиляции лёгких в кардиохирургии / С. В. Крашенинников, И. А. Беляев, С. К. Божеску [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62, № 6. – С. 419–423.

102. Федосеев, С. А. Особенности исследования поверхности эритроцитов методом атомно–силовой микроскопии / С. А. Федосеев // Естественнонаучные основы медико–биологических знаний: тез. докл. III Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с междунар. участием, г. Рязань, 29 апреля 2021 г. – Рязань: Рязанский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, 2021. – С. 144–147.

103. Фесенко, О. В. Возможности современных меш–небулайзеров / О. В. Фесенко // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 11. – С. 52–54.

104. Хроническая обструктивная болезнь легких – предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов после реваскуляризации миокарда / Е. Д. Баздырев, О. М. Поликутина, Ю. С. Слепынина, Н. П. Гарганеева, О. Л. Барбараш // CardioСоматика. – 2018. – Т. 9, № 4. – С. 5–10.

105. Целенаправленная инфузионная терапия критических состояний. Обзор литературы / Н. О. Хромачева, А. А. Кузьменко, Е. В. Фот [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 4, № 38. – С. 10–16.

106. Цитокины как индукторы постперфузионной системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных с различной продолжительностью коронарной патологии / С. П. Чумакова, О. И. Уразова, В. М. Шипулин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 260–268.

107. Цой, А. Н. Фармакодинамика и клиническая эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных с обострением бронхиальной астмы / А. Н. Цой, Л. С. Аржакова, В. В. Архипов // Пульмонология. – 2002. – № 3. – С. 88–92.

108. Чаулин, А. М. Коморбидность: хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно–сосудистые заболевания / А. М. Чаулин, Ю. В. Григорьева, Д. В. Дупляков // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 26–31.

109. Шкала прогнозирования риска ранних абдоминальных осложнений после коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения / Д. В. Белов, Д. В. Гарбузенко, А. А. Фокин [и др.] // Грудная и сердечно–сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 61, № 3. – С. 190–196.

110. Эфрос, Л. А. Факторы, оказывающие влияние на отдаленную выживаемость после коронарного шунтирования (обзор) / Л. А. Эфрос, И. В. Самородская // Сибирский медицинский журн. – 2013. – Т. 28, № 2. – С. 7–14.

111. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference / M. M. Levy, M. P. Fink, J. C. Marshall, E. Abraham [et al.] // Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 29, № 4. – P. 530–538.

112. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery / A. Wahba, M. Milojevic, C. Boer [et al.] // *Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery*. – 2020. – T. 57, № 2. – C. 210–251.

113. A comparison of amount and speed of deposition between the PARI LC STAR® jet nebulizer and an investigational eFlow® nebulizer / A. L. Coates, M. Green, K. Leung [et al.] // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* – 2011. – Vol. 24, № 3. – P. 157–163.

114. Additional spirometry criteria predict postoperative complications after coronary artery bypass grafting (CABG) independently of concomitant chronic obstructive pulmonary disease. When is off-pump CABG more beneficial? / K. L. Maria, N. Edward, M. Zakliczyński [et al.] // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2009. – Vol. 119, № 9. – P. 550–557.

115. Aerosolised surfactant generated by a novel noninvasive apparatus reduced acute lung injury in rats / Y. Sun, R. Yang, J. G. Zhong [et al.] // *J. Crit. Care*. – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. R31.

116. Aerosolized measles and measles-rubella vaccines induce better measles antibody booster responses than injected vaccines: randomized trials in Mexican schoolchildren / J. V. Bennett, F. J. de Castro, J. L. Valdespino-Gomez [et al.] // *Bull. World Health. Organ.* – 2002. – Vol. 80, № 10. – P. 806–812. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2567652/pdf/12471401.pdf>. (date application: 04.12.2019).

117. Ari, A. Inhalation therapy in patients receiving mechanical ventilation: an update / A. Ari, J. B. Fink, R. Dhand // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* – 2012. – Vol. 25, № 6. – P. 319–332.

118. Association of chronic lung disease with treatments and outcomes patients with acute myocardial infarction / J. R. Enriquez, J. A. de Lemos, S. V. Parikh [et al.] // *Am. Heart. J.* – 2013. – Vol. 165, № 1. – P. 43–49.

119. Atomic force microscopy for molecular structure elucidation / L. Gross, B. Schuler, N. Pavliček [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – Vol. 57, № 15. – C. 3888–3908.

120. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury / S. Wan, M. B. Izzat, T. W. Lee [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – Vol. 68, № 1. – P. 52–56.

121. Ball, L. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery / L. Ball, F. Costantino, P. Pelosi // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 386–392.

122. Banerjee, S. Acetylcysteine for patients requiring mucous secretion clearance: a review of clinical effectiveness and safety / S. Banerjee, S. Mc Cormack. – Ottawa (ON) : Canadian Agency Drugs Technologies Health (CADTH), 2019. – 22 p. – URL:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31503431/>
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546019/pdf/Bookshelf_NBK546019 (date application: 04.12.2020).

123. Bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of eighteen targeted drugs or drug combinations for pulmonary arterial hypertension / S. Wang, M. Yu., X. Zheng, S. A. Dong // *Drug. Deliv.* – 2018. – Vol. 25, № 1. – P. 1898–1909.

124. British Thoracic Society guideline for bronchiectasis in adults / A. T. Hill, A. L. Sullivan, J. D. Chalmers [et al.] // *BMJ Open Respir. Res.* – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. e000348.

125. Cardiopulmonary bypass reduction of bronchial blood flow: A potential mechanism for lung injury in a neonatal pig model / C. Schlensak, T. Doenst, S. Preuber [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – Vol. 123, № 6. – P. 1199–1205.

126. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management / G. Campo, R. Pavasini, M. Malagù [et al.] // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 147–157.

127. Clark, S. C. Lung injury after cardiopulmonary bypass / S. C. Clark // *Perfusion.* – 2019. – Vol. 21, № 4. – P. 225–228.

128. Clinical relevance of ventilation during cardiopulmonary bypass in the prevention of postoperative lung dysfunction / J. Gagnon, D. Laporta, F. Béique [et al.] // *Perfusion*. – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 205–210.

129. Continuous positive airway pressure versus noninvasive pressure support ventilation to treat atelectasis after cardiac surgery / P. Pasquina, P. Merlani, J. M. Granier [et al.] // *Anesthesia. Analgesia*. – 2004. – Vol. 99, № 4. – P. 1001–1008.

130. Continuous pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass prevents lung injury in infants / T. Suzuki, T. Fukuda, T. Ito [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 69, № 2. – P. 602–606.

131. Coronary arteries bypass grafting surgery in elderly patients / F. Sabzi, H. Kazerani, A. Jalali [et al.] // *J. Tehran. Heart Cent.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 76–88.

132. Current status of off-pump coronary artery bypass grafting in patients with multiple coronary artery disease compared with on-pump coronary artery bypass grafting: the Korean National cohort study / H. J. Kim, J. E. Chung, J. S. Jung [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2018. – Vol. 66, № 6. – P. 470–476.

133. Dabbagh, A. Cardiovascular monitoring in postoperative care of adult cardiac surgical patients / A. Dabbagh // *Postoperative critical care for adult cardiac surgical patients* / eds. A. Dabbagh, F. Esmailian, S. Aranki. – 2nd ed. – Springer, Cham, 2018. – C. 143–204.

134. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis / H. Chrystyn, J. van der Palen, R. Sharma [et al.] // *NPJ. Prim. Care Respir. Med.* – 2017. – Vol. 27, № 1. – P. 22.

135. Dhand, R. Considerations for optimal inhaler device selection in chronic obstructive pulmonary disease / R. Dhand, T. Cavanaugh, N. Skolnik // *Cleve Clin. J. Med.* – 2018. – Vol. 85, № 2, suppl. 1. – P. 19–27.

136. Dhand, R. How should aerosols be delivered during invasive mechanical ventilation? / R. Dhand // *Respir. Care*. – 2017. – Vol. 62, № 10. – P. 1343–1367.

137. Dhand, R. Nebulisers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol / R. Dhand // *Respir. Care.* – 2002. – Vol. 47, № 1. – P. 1406–1416. – URL: <http://www.rcjournal.com/contents/12.02/12.02.1406.pdf> (date application: 07.04.2022).

138. Disease burden of COPD in China: a systematic review / B. Zhu, Y. Wang, J. Ming [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2018. – Vol. 13. – C. 1353–1364.

139. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision / C. Castellani, A. J. A. Duff, S. C. Bell [et al.] // *Fibros.* – 2018. – Vol. 17, № 2. – P. 153–178.

140. Edge, R. Vibrating mesh nebulizers for patients with respiratory conditions: clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines / R. Edge, R. Butcher. – Ottawa (ON) : Canadian Agency Drugs Technologies Health (CADTH), 2019. – 20 p. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546785/> (date application: 04.08.2019).

141. Effect of formulation on the stability and aerosol performance of a nebulized antibody / R. Respaud, D. Marchand, C. Parent [et al.] // *Mabs.* – 2014. – Vol. 6. – P. 1347–1355.

142. Effect of open-lung vs conventional perioperative ventilation strategies on postoperative pulmonary complications after on-pump cardiac surgery: the PROVECS randomized clinical trial / D. Lagier, F. Fischer, W. Fournier [et al.] // *Intensive Care Medicine.* – 2019. – Vol. 45, № 10. – P. 1401–1412.

143. Effects of repetitive use and cleaning techniques of disposable jet nebulizers on aerosol generation / T. A. Standaert, G. L. Morlin, J. Williams–Warren [et al.] // *Chest.* – 1998. – Vol. 114, № 2. – P. 577–586.

144. Efficacy and safety of inhaled alpha1-antitrypsin in patients with severe alpha1-antitrypsin deficiency and frequent exacerbations of COPD / J. Stolk, N. Tov, K. R. Chapman [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54, № 5. – P. 1900673 [1–10 p.].

145. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial / S. Abdellatif, A. Trifi, F. Daly [et al.] // *Ann. Intensive Care.* – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 26.

146. Endothelial dysfunction following coronary artery bypass grafting: influence of patient and procedural factors / J. Hadem, R. Rossnick, B. Hesse [et al.] // *Herz.* – 2020. – Vol. 45, № 1. – P. 86–94.

147. Enhanced recovery after surgery pathway for patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial / M. Li, J. Zhang, T. J. Gan [et al.] // *Eur. J. Cardio-thoracic. Surgery.* – 2018. – Vol. 54, № 3. – P. 491–497.

148. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers / J. Boe, J. H. Dennis, B. R. O'Driscoll [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 18, № 1. – P. 228–242.

149. Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass / P. Massoudy, S. Zahler, B. F. Becker [et al.] // *Chest.* – 2001. – Vol. 119, № 1. – P. 31–36.

150. Girbes, A. R. Pharmacological treatment of sepsis / A. R. Girbes, A. Beishuizen, R. J. Strack van Schijndel // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 355–361.

151. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. The 2020 GOLD Science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease / D. M. G. Halpin, G. J. Criner, A. Papi [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2021. – Vol. 203, № 1. – P. 24–36.

152. Gowda, A. A. Reliability of vibrating mesh technology / A. A. Gowda, A. D. Cuccia, G. C. Smaldone // *Respir. Care.* – 2017. – Vol. 62, № 1. – P. 65–69.

153. Grippi, M. A. Pulmonary pathophysiology / M. A. Grippi. – Philadelphia (Pennsylvania, USA) : Lippincott Williams & Wilkins, 1996. – 337 p.

154. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass / Y. J. Gu, W. van Oeveren, C. Akkerman [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1993. – Vol. 55, № 4. – P. 917–922.

155. Hess, D. R. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma / D. R. Hess // *Respir. Care.* – 2008. – Vol. 53, № 6. – P. 699–723. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18501026/> (date application: 04.12.2020).

156. Hess, D. R. Aerosol therapy during noninvasive ventilation or high – flow nasal cannula / D. R. Hess // *Respir. Care.* – 2015. – Vol. 60, № 6. – P. 880–891.

157. Hess, D. R. Nebulizers: principles and performance / D. R. Hess // *Respir. Care.* – 2000. – Vol. 45, № 6. – P. 609–622.

158. Hill, N. S. Inhaled therapies for pulmonary hypertension / N. S. Hill, I. R. Preston, K. E. Roberts // *Respir. Care.* – 2015. – Vol. 60, № 6. – P. 794–802.

159. Hirao, S. Rat cardiopulmonary bypass models to investigate multi–organ injury / S. Hirao, H. Masumoto, K. Minatoya // *Clin. Surg.* – 2017. – Vol. 2. – Article ID: 1509. – URL: <http://www.clinicsinsurgery.com/abstract.php?aid=2948> (date application: 07.12.2020).

160. Immunodepression after CPB: cytokine dynamics and clinics after pediatric cardiac surgery – a prospective trial / G. Justus, C. Walker, L. M. Rosenthal [et al.] // *Cytokine.* – 2019. – Vol. 122. – P. 154018. – doi: 10.1016/j.cyto.2017.03.017.

161. Impact of diabetes mellitus on human erythrocytes: atomic force microscopy and spectral investigations / S. M. AlSalhi, S. Devanesan, K. E. AlZahrani [et al.] // *Int. J. Environmental Res. Public Health.* – 2018. – Vol. 15, № 11. – P. 23.

162. Impact of major non–cardiac complications on outcome following cardiac surgery procedures: logisticregression analysis in a very recent patient cohort / P. B. Rahmanian, A. Kröner, G. Langebartels [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. 319–327.

163. Incidence and risk factors of pulmonary complications after cardiopulmonary bypass / A. Naveed, H. Azam, H. G. Murtaza [et al.] // *Pak. J. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 33, № 4. – P. 993–996. – URL: <https://doi.org/10.12669/pjms.334.12846> (date application: 07.10.2021).

164. Induction of mitochondrial dysfunction in patients under cardiopulmonary bypass: preliminary results / A. Gnoni, A. Ballini, R. Trentadue [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019 – Vol. 23, № 18. – P. 8115–8123.

165. Inhaled aerosolized insulin ameliorates hyperglycemia-induced inflam– matory responses in the lungs in an experimental model of acute lung injury / W. Fan, K. Nakazawa, S. Abe [et al.] // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. R83.

166. Inhaled alpha 1–antitrypsin: gauging patient interest in a new treatment / R. Monk, M. Graves, P. Williams, C. Strange // *COPD.* – 2013. – Vol. 10, № 4. – P. 411–415.

167. Intraoperative mechanical ventilation and postoperative pulmonary complications after cardiac surgery / M. R. Mathis, N. M. Duggal, D. S. Likosky [et al.] // *Anesthesiology.* – 2019. – Vol. 131, № 5. – P. 1046–1062.

168. Intraoperative ventilation strategy during cardiopulmonary bypass attenuates the release of matrix metalloproteinases and improves oxygenation / L. Beer, J. M. Warszawska, P. Schenk [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2015. – Vol. 195, № 1. – P. 294–302.

169. Kallet, R. H. Hyperoxic acute lung injury / R. H. Kallet, M. A. Matthay // *Respir. Care.* – 2012. – Vol. 58, № 1. – P. 123–141. – doi:10.4187/respcare.01963.

170. Lavorini, F. New inhaler devices – the good, the bad and the ugly / F. Lavorini, G. A. Fontana, O. S. Usmani // *Respiration.* – 2014. – Vol. 88, № 1. – P. 3–15.

171. Low–tidal volume mechanical ventilation against no ventilation during cardiopulmonary bypass in heartsurgery (MECANO): a randomized controlled trial // L. S. Nguyen, P. Estagnasie, M. Merzoug [et al.] // *Chest.* – 2021. – Vol. 159, № 5. – P. 1843–1853.

172. Lung perfusion during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: is it necessary? / E. A. Gabriel, L. R. Fagionato, M. P. Katsumi [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 7, № 6. – P. 1089–1095.

173. Lung protection strategies during cardiopulmonary bypass affect the composition of bronchoalveolar fluid and lung tissue in cardiac surgery patients /

R. Maltesen, K. Buggeskov, C. Andersen [et al.] // *Metabolites*. – 2018. – Vol. 4, № 54. – P. 1–15.

174. Mali, S. Pulmonary complications following cardiac surgery / S. Mali, H. Haghaninejad // *Arch. Med. Sci. Atheroscler Dis.* – 2019. – Vol. 33, № 4. – P. e280–e285.

175. Management with guidance of minimally invasive cardiac output monitoring (PiCCO®) in coronary artery bypass surgery and postoperative results / G. Bostan, F. G. Özcan, S. Demirgan [et al.] // *Bagcilar. Med. Bull.* – 2019. – Vol. 4, № 4. – C. 86–92.

176. McCarthy, S. D. Future trends in nebulized therapies for pulmonary disease / S. D. McCarthy, H. E. González, B. D. Higgins // *J. Pers. Med.* – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 37.

177. Melani, A. S. Nebulized corticosteroids in asthma and COPD. An Italian appraisal / A. S. Melani // *Respir. Care*. – 2012. – Vol. 57, № 7. – P. 1161–1174. – URL: <http://rc.rcjournal.com/content/57/7/1161> (date application: 21.09.2020).

178. Microcirculatory response during on–pump versus off–pump coronary artery bypass graft surgery / M. Bienz, D. Drullinsky, L.–M. Stevens [et al.] // *Perfusion*. – 2016. – Vol. 31, № 3. – P. 207–215.

179. Mohamed, H. S. Effect of nebulized budesonide on respiratory mechanics and oxygenation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: randomized controlled study / H. S. Mohamed, M. M. Meguid // *Saudi J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 9–14. – URL: <https://doi.org/10.4103/1658-354X.197369> (date application: 09.07.2020).

180. Morphological changes in erythrocytes of people with type 2 diabetes mellitus evaluated with atomic force microscopy: a brief review / P. Loyola–Leyva, A. Marco, F. J. González [et al.] // *Micron*. – 2018. – Vol. 105. – P. 11–17.

181. Nebulized heparin for patients under mechanical ventilation: an individual patient data meta–analysis / G. J. Glas, N. A. Serpa, J. Horn [et al.] // *Ann. Intensive Care*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 33.

182. Neutrophil counts, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and systemic inflammatory response index (SIRI) Predict Mortality after off-pump coronary artery bypass surgery / T. Urbanowicz, M. Michalak, A. Olasinska [et al.] // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 7. – P. 1124 [16 p.]. – URL: <https://doi.org/10.3390/cells11071124> (date application: 03.04.2022).

183. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review / T. Bhat, S. Teli, J. Rijal [et al.] // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 55–59.

184. O’Callaghan, C. The science of nebulised drug delivery / C. O’Callaghan, P. W. Barry // *Thorax*. – 1997. – Vol. 52, № 2. – P. 31–44.

185. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity / J. C. Cleveland, A. L. W. Shroyer, A. Y. Chen [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 72, № 4. – P. 1282–1289.

186. Off-pump coronary artery bypass is associated with improved risk-adjusted outcomes / M. E. Plomondon, J. C. Cleveland, S. T. Ludwig [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 72, № 1. – P. 114–119.

187. Perioperative ventilatory management in cardiac surgery / M. O. Fischer, B. Courteille, P. G. Guinot [et al.] // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, № 9. – P. 1–7.

188. Postcardiopulmonary bypass hypoxemia: a prospective study on incidence, risk factors, and clinical significance / Y. G. Weiss, G. Merin, E. Koganov [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesthesia*. – 2000. – Vol. 14, № 5. – P. 506–513.

189. Predictive value of SYNTAX score II for clinical outcomes in octogenarian undergoing percutaneous coronary intervention / E. Kurniawan, F. H. Ding, Q. Zhang [et al.] // *J. Geriatric. Cardiology*. – 2016. – Vol. 13, № 9. – P.733–739. – doi: 10.11909/j.issn.1671–5411 (дата обращения: 2016.09.014).

190. Predictors of prolonged mechanical ventilation after on-pump coronary artery bypass grafting / K. Natarajan, S. Patil, N. Lesley, B. Ninan // *Ann. Card. Anaesth.* – 2006. – Vol. 9, № 1. – P. 31–36.

191. Prevalence and clinical impact of systemic inflammatory reaction after cardiac surgery / E. Squicciarro, C. Labriola, P. G. Malvindi [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2019. – Vol. 33, № 6. – P. 1682–1690.

192. Pulmonary protection strategies in cardiac surgery: are we making any progress? / E. AlJaaly, M. Zakkar, F. Fiorentino, G. D. Angelini // *Oxid. Med. Cell. Longevity.* – 2015. – Vol. 2015. – Article ID: 416235. – URL: [/doi.org/10.1155/2015/416235](https://doi.org/10.1155/2015/416235) (date application: 07.10.2019).

193. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery and development of a preoperative risk score / N. Allou, R. Bronchard, J. Guglielminotti [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42, № 5. – P. 1150–1156.

194. Routine practice in mechanical ventilation in cardiac surgery in Italy / E. Bignami, A. di Lullo, F. Saglietti [et al.] // *J. Thoracic Dis.* – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. 1571–1579. – URL: <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.03.04> (date application: 07.10.2021).

195. Roy, A. Aerosol delivery devices for obstructive lung diseases / A. Roy, R. A. Pleasants, D. R. Hess // *Respir. Care.* – 2018. – Vol. 63, № 6. – P. 708–733.

196. Sabzi, F. Predictors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting / F. Sabzi, A. H. Zokaei, A. R. Moloudi // *Clin. Med. Insights Cardiol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 67–75.

197. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome / D. F. McAuley, J. G. Laffey, C. M. O’Kane [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, № 18. – P. 1695–1703.

198. Skaria, S. Omron NE U22: comparison between vibrating mesh and jet nebulizer / S. Skaria, G. C. Smaldone // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.* – 2010. – Vol. 23, № 3. – P. 173–180.

199. Steroids in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis / N. Dvirnik, E. P. Belley-Cote, H. H. Devereaux [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2018. – Vol. 120, № 4. – P. 657–667.

200. Study on the risk factors of postoperative hypoxemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting / Q. Ji, Y. Mei, X. Wang [et al.] // *Circulat. J.* – 2008. – Vol. 72, № 12. – P. 1975–1980.

201. Sugita, J. Systemic inflammatory stress response during cardiac surgery / J. Sugita, K. Fujiu // *Int. Heart J.* – 2018. – Vol. 59, № 3. – P. 457–459.
202. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes [et al.] // *Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 580–637.
203. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 / A. Rhodes, L. Evans, W. Alhazzani [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 3. – P. 486–552.
204. Systemic inflammatory response syndrome after surgery: mechanisms and protection / A. Margraf, N. Ludwig, A. Zarbock [et al.] // *Anesthesia. Analgesia.* – 2020. – Vol. 131, № 6. – P. 1693–1707.
205. The effect of melatonin on the serum level of interleukin 6 and interleukin 9 in coronary artery bypass grafting surgery / R. Jouybar, M. Setoodeh, Z. F. Sarav [et al.] // *J. Anesthesiol.* – 2020. – Vol. 58, № 1. – P. 3–44.
206. The impact of COPD on early results after cardiac surgery / N. Atmani, A. Seghrouchni, Y. Moutakiallah [et al.] // *Cardiol. Cardiovascular. Med.* – 2018. – Vol. 2, № 1. – P. 1–9.
207. The impact of lung ventilation on some cytokines after coronary artery bypass grafting / V. Toikkanen, T. Rinne, R. Nieminen [et al.] // *Scand. J. Surg.* – 2017. – Vol. 106, № 1. – P. 87–93.
208. The role of nebulized therapy in the management of COPD: evidence and recommendations / R. Dhand, M. Dolovich, B. Chipps [et al.] // *COPD.* – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 58–72.
209. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) / M. Singer, C. S. Deutschman, C. Seymour [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 8. – P. 801–810.
210. Thinking inside the box: nebulizer care, safe storage, and risk of infection in cystic fibrosis / L. Alexander, J. Carson, J. McCaughan [et al.] // *J. Bras. Pneumol.* – 2020. – Vol. 46, № 2. – P. e20190226.

211. Total and differential white blood cell counts predict eight-year incident coronary heart disease in elderly Japanese-American men: the Honolulu Heart Program / S. Karino, B. J. Willcox, S. Lo [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 238, № 2. – P. 153–158.

212. Ultrastructural changes in red blood cells in aortic dissection patients under extracorporeal circulation: atomic force microscopy study / L. Deng, H. Yang, W. Meng [et al.] // *Int. J. Artif. Organs*. – 2018. – Vol. 41, № 8. – P. 452–459.

213. Use of a vital capacity maneuver to prevent atelectasis after cardiopulmonary bypass / L. Magnusson, V. Zemgulis, A. Tenling [et al.] // *Anesthesiol.* – 1998. – Vol. 88, № 1. – P. 134–142.

214. Validation of transpulmonary thermodilution variables in hemodynamically stable patients with heart diseases / M. P. Hilty, D. P. Franzen, C. Wyss [et al.] // *Ann. Intensive Care*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 86.

215. Ventilation during cardiopulmonary bypass did not attenuate inflammatory response or affect postoperative outcomes / A. B. Durukan, H. A. Gurbuz, N. Salman [et al.] // *Cardiovasc. J. Africa*. – 2013. – Vol. 24, № 6. – P. 224–230.

216. Visser, M. J. E. Atomic force microscopy: the characterisation of amyloid protein structure in pathology / M. J. E. Visser, E. Pretorius // *Curr. Topics Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 19, № 32. – P. 2958–2973.

217. White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-American and White men and women: atherosclerosis risk in communities study / C. D. Lee, A. R. Folsom, F. J. Nieto [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2001. – Vol. 154, № 8. – P. 758–764.

218. Why do on-pump patients live longer? / N. King, V. Mann // *Aging*. – 2018. – Vol. 10, № 10. – P. 2553–2554.

219. Workshop report: aerosol delivery to spontaneously breathing tracheostomized patients / A. Berlinski, A. Ari, P. Davies [et al.] // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.* – 2017. – Vol. 30, № 4. – P. 207–222.