

На правах рукописи



Трофимов Роман Дмитриевич

**КОРРЕКЦИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ И СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ НА ЭТАПАХ
АНЕСТЕЗИИ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА
ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА КЛАПАНАХ СЕРДЦА**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт Петербург

2026

Работа выполнена на кафедре анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Нижний Новгород)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Пичугин Владимир Викторович**

Официальные оппоненты:

Рыбка Михаил Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по анестезиологии и реаниматологии Института кардиохирургии им. В.И. Бураковского.

Баутин Андрей Евгеньевич - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии Института сердца и сосудов.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «18» мая 2026 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Пшениснов К.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Концепция системного воспалительного ответа (СВО) как неспецифической комплексной реакции организма на экзогенное или эндогенное воздействие была сформулирована в 1991 г. (Bone R.C. et al., 1992). Одной из частых причин развития СВО являются кардиохирургические операции, выполняемые в условиях искусственного кровообращения (ИК) (Squicciarro E. et al., 2019), при этом частота его возникновения достигает 22,0–27,5% (Kirklin J.K. et al., 1983). СВО рассматривается как важный патогенетический фактор развития дисфункции органов и тканей, повреждения сосудистого русла и нарушений регуляторных систем (Понасенко А.В. и соавт., 2017; Litmathe J. et al., 2011).

Важную роль в формировании СВО играет активация нейтрофилов и моноцитов, сопровождающаяся высвобождением активных форм кислорода и цитотоксических ферментов, таких как эластаза и миелопероксидаза, что приводит к развитию оксидативного стресса и осложняет течение интраоперационного и раннего послеоперационного периодов (Кричевский Л.А. и соавт., 2021; Butler J. et al., 1993).

Несмотря на существование методов профилактики процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), большинство из них применяется преимущественно в интраоперационном периоде. В то же время ряд фармакологических агентов способен оказывать защитное действие и после воздействия повреждающего фактора, вызывая эффект посткондиционирования (Kaur S. et al., 2009). По данным современных метаанализов (Azem K. et al., 2024; Muenster S. et al., 2024), использование ингаляционного оксида азота (iNO) может способствовать снижению частоты серьезных осложнений.

В связи с этим разработка методов коррекции оксидативного стресса, состояния эритроцитов и эндотелиальной дисфункции с применением оксида азота при операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения является актуальной научно-практической задачей.

Степень разработанности темы исследования

Анализ литературных данных, посвященных применению газообразного оксида азота во время ИК и в ближайшем послеоперационном периоде, позволяет сделать ряд выводов: в настоящее время изучению роли оксида азота как универсального трансмиттера в развитии различных патологических состояний уделяется значительное внимание. Известно, что оксид азота вызывает расслабление гладких мышц сосудов, участвует в защите от ишемических и реперфузионных повреждений, выполняет функции нейромедиатора, а также регулирует процессы апоптоза и пролиферации клеток.

Современные исследования показывают, что терапевтическая доставка оксида азота в кровь сопровождается образованием соединений, способных транспортироваться в виде тиоловых групп, либо действовать опосредованно

через нитриты и нитраты, концентрация которых повышается при воздействии NO. Данный механизм объясняет внелегочные эффекты газообразного оксида азота. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о его эффективности в профилактике ишемических и реперфузионных повреждений.

Для кардиохирургии особый интерес представляют эффекты оксида азота, направленные на ингибирование оксидативного стресса, коррекцию эндотелиальной дисфункции и повреждения эритроцитов, развитие которых наблюдается во время ИК и сохраняется в раннем послеоперационном периоде. Однако количество исследований, посвященных данной проблеме, остается ограниченным. Большинство работ рассматривает применение оксида азота только во время ИК и оценивает его влияние преимущественно на отдельные органы, тогда как вопросы профилактики системных патофизиологических нарушений (оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция и нарушения функции эритроцитов), остаются недостаточно изученными.

Цель исследования

Повысить эффективность методов коррекции оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и нарушения состояния эритроцитов при операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения путем применения оксида азота на этапах анестезии и ближайшего послеоперационного периода.

Задачи исследования

- 1 Изучить состояние показателей оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов при стандартном обеспечении операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения.
- 2 Оценить эффективность применения оксида азота на этапах анестезии на показатели оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов при операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения.
- 3 Оценить эффективность применения оксида азота в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших операции на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения.
- 4 Разработать эффективную технологию коррекции нарушений оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов на основе применения оксида азота на этапах анестезии, и ближайшего послеоперационного периода.

Научная новизна исследования

Впервые проведена комплексная оценка показателей оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов при стандартном обеспечении операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения.

Впервые проведена оценка эффективности применения оксида азота на этапах анестезии на показатели оксидативного стресса, эндотелиальной

дисфункции и состояния эритроцитов при операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения.

Впервые проведена оценка эффективности применения оксида азота в раннем послеоперационном периоде у больных, перенесших операции на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения.

Впервые разработана эффективная технология коррекции показателей оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов на основе применения оксида азота на этапах анестезии и ближайшего послеоперационного периода.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование позволило повысить эффективность коррекции показателей оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов, являющихся патофизиологической основой возникновения органных повреждений, при выполнении операций на сердце с искусственным кровообращением у пациентов с клапанной патологией, в чем состоит его как теоретическая значимость, так и практическая ценность для кардиоанестезиологии.

В результате исследования были получены ответы на ряд вопросов об эффективности применения оксида азота в концентрации 40 ppm на этапах анестезии и ближайшего послеоперационного периода, и его влияния на показатели оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и нарушения состояния эритроцитов у пациентов с клапанными пороками левых отделов сердца, в чем заключается теоретическая значимость работы. Продемонстрировано, что применение оксида азота в концентрации 40 ppm во время операции обеспечивало выраженное торможение процессов активации перекисного окисления липидов, повышение антиокислительной активности крови, повышало энергетический баланс эритроцитов и снижало их агрегацию, снижало количество циркулирующих эндотелиальных клеток. Ингаляция оксида азота с концентрацией 40 ppm в течение 3-х дней после операции в комбинации с назначением препарата в ходе операции обеспечивала выраженный эффект торможения активации ПОЛ, повышала антиокислительную активность крови, повышала энергетический баланс эритроцитов и снижала их агрегацию, значительно снижала количество циркулирующих эндотелиальных клеток, оказывая тем самым протективное воздействие на развитие органных повреждений и предупреждая развитие послеоперационных осложнений.

Выполненное исследование значимо и для практической кардиоанестезиологии. Разработана новая технология коррекции показателей оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов путем применения оксида азота во время анестезии и послеоперационном периоде, позволяющая более эффективно предупреждать послеоперационные осложнения, результаты подтверждены биохимическими и клиническими критериями течения периоперационного периода.

Методология работы и методы исследования

Выполнено рандомизированное, одноцентровое, проспективное исследование эффективности методов применения оксида азота для коррекции оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и нарушения состояния эритроцитов при операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения у пациентов, находившихся на лечении в ГБУЗ НО «НИИ-Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева» в период с сентября 2023 по май 2025 гг. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ГБУЗ НО «НИИ-Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева» (протокол № 6 от 08.07.2024).

Обследовано 149 пациентов в возрасте от 45 до 79 лет, которым выполнены операции по поводу клапанных пороков сердца.

Для оценки эффективности исследуемых технологий проводили исследование изменения интенсивности свободно-радикального окисления липидов в плазме и эритроцитах, состояние эритроцитов и состояние эндотелиальной системы; учитывали клинические показатели течения послеоперационного периода у больных. Анализ всех показателей проводили на VIII этапах: 1 – на момент поступления в операционную; 2 – через 5 мин после начала ИК; 3 – на 60 мин ИК; 4 – после завершения ИК; 5 – при поступлении в ОРИТ; 6-8 - на 1-3^{-и} сутки после операции. Исследовали длительность ИВЛ в послеоперационном периоде, продолжительность лечения в ОРИТ и стационаре, частоту послеоперационных осложнений (ОССН, ОДН, СПОН), госпитальную летальность.

Положения, выносимые на защиту:

1. Стандартная технология анестезии, искусственного кровообращения и ведения послеоперационного периода при операциях на клапанах сердца не предупреждает активации повреждающих факторов (процессов липопероксидации, снижения антиокислительной активности, изменения эритроцитов и нарастания эндотелиальной дисфункции), возникающих в ходе операции и продолжающихся в послеоперационном периоде.
2. Включение в комплекс анестезиологического обеспечения и ведения послеоперационного периода у больных с клапанными пороками сердца при операциях с искусственным кровообращением оксида азота способствует профилактике органических повреждений и снижает число послеоперационных осложнений.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Представлено достаточное количество клинических наблюдений (149 пациентов), работа выполнена на высоком методологическом уровне, что подтверждает достоверность выводов и практических рекомендаций, которые сформулированы в работе.

По теме диссертации опубликовано 9 работ, 3 из них представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени

кандидата наук, в том числе 2 публикации индексируются в международной базе Scopus, 1 из которых входит в реферативную базу Web of Science.

Результаты работы доложены и обсуждены на: Всероссийской научно-практической конференции «Прогнозирование и профилактика осложнений в кардиохирургии» (Нижний Новгород, 2024); XXX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2024); XXXI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2025); XXVI Всероссийской конференции «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 2024); Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России 2024 (Санкт-Петербург, 2024).

Личный вклад автора в получении научных результатов

Лично автором был разработан дизайн работы, проведен отбор пациентов для исследования, их подготовка к оперативному вмешательству, осуществлялось проведение терапии оксидом азота в интра- и послеоперационном периоде, проведение анестезии, ИК во время операции на сердце. Было проведено наблюдение за оперированными пациентами в послеоперационном периоде. Диссертантом самостоятельно был выполнен статистический анализ полученных данных исследования, а также интерпретация результатов.

Внедрение результатов исследования

Предложенная оригинальная технология применяется в клинической практике отделений анестезиологии и реанимации ГБУЗ НО «НИИ-Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А. Королева» (Нижний Новгород). Теоретические и практические результаты, полученные в ходе исследования, используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Исследование состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, которые изложены на 134 страницах печатного текста и содержит 17 рисунков и 7 таблиц. Указатель литературы включает 149 источников, из которых 33 – отечественных и 116 – зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн – рандомизированное, одноцентровое, проспективное исследование, выполненное в ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России на базе ГБУЗ НО «НИИ-Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева» в период с сентября 2023 по май 2025 гг. Одобрено этическим комитетом ГБУЗ НО «НИИ-Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева» (протокол № 6 от 08.07.2024).

Обследовано 149 пациентов, которым были выполнены операции на клапанах сердца и сочетанные вмешательства в условиях искусственного кровообращения. Все пациенты были разделены на три группы: I (контроль, n = 53): использовали стандартный протокол анестезии и ИК; II (n = 43) – в контур АИК осуществляли подачу оксида азота (40 ppm); III (n = 53) – подача оксида азота во время ИК (40 ppm) и ингаляции в течение трёх дней после операции. Во время всех операций применяли нормотермическое ИК, с целью защиты миокарда использовали комбинированную фармакохолодовую кристаллоидную кардиоплегию раствором «Custadiol». Характеристика больных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Демографическая характеристика пациентов

Показатель	1 группа (n = 53)	2 группа (n = 43)	3 группа (n = 53)
Мужчины	22 (41,5%)	23 (53,5%)	29 (54,7%)
Женщины	31 (58,5%)	20(46,5%)	24(45,3%)
Возраст (лет)	62,3±5,5	61,1±1,6	60,1±8,5
Функциональный класс (NYHA): III	51 (96,2%)	35 (81,4%)	45(84,9%)
Функциональный класс (NYHA): IV	2 (3,8%)	8 (8,6%)	8 (15,1%)
ФВ ЛЖ (%)	52,5±1,9	50,1±1,3	51,8±1,7

Методика применения оксида азота в интра- и послеоперационном периоде

У пациентов II и III групп подачу оксида азота в линию доставки газов в оксигенатор АИК осуществляли с использованием плазмохимической установки синтеза оксида азота (аппарат «Тианокс», Россия). Дозирование оксида азота осуществляли с помощью встроенного монитора генерирующего устройства. Подачу оксида азота начинали с момента выхода на расчетную производительность перфузии и продолжали до момента окончания ИК. Величина подаваемого оксида азота составляла 250-300 мл/мин с концентрацией $44,50 \pm 0,72$ ppm в потоке свежего кислорода. Средняя концентрация NO_2 составила $0,2-1,1$ ($0,80 \pm 0,06$) ppm.

После окончания операции и перевода пациента в ОРИТ пациентам 3-й группы в течение 3 суток осуществляли ежедневные 30-ти минутные ингаляции оксидом азота (20 ppm): при проведении ИВЛ – подавали NO в линию вдоха аппарата ИВЛ, при самостоятельном дыхании – через лицевую маску в потоке свежего кислорода (5 л/мин).

Методы оценки эффективности методик применения NO

С целью оценки эффективности применения оксида азота во время операций с ИК и в послеоперационном периоде анализировали следующие показатели: интенсивность свободно-радикального окисления липидов в плазме оценивали по содержанию молекулярных продуктов ПОЛ — диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов, а также оснований Шиффа (ОШ); интенсивность ПОЛ в эритроцитах – по содержанию МДА и активности каталазы в эритроцитах; состояние эритроцитов – по агрегации и

электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ), также исследовали изменения концентрации АТФ, 2,3-ДФГ в эритроцитах; состояние эндотелиальной системы – по изменению количества циркулирующих эндотелиоцитов. Также учитывались клинические показатели течения послеоперационного периода у больных.

Исследования всех показателей проводили на VIII этапах: 1 – сразу после доставки пациента в операционную; 2 – через 5 мин после начала ИК; 3 – на 60 мин ИК; 4 – по окончании ИК; 5 – по окончании операции и перевода в ОРИТ; 6 – на 1-е послеоперационные сутки; 7 – на вторые послеоперационные сутки; 8 – на третьи послеоперационные сутки. Исследовали клинические показатели – длительность ИВЛ, продолжительность лечения в ОРИТ и стационаре, частоту послеоперационных осложнений (ОССН, ОДН, СПОН), госпитальную летальность.

Статистический анализ проводили при помощи программ Microsoft Excel 2007, Биостатистика (Vers. 4.03) и «Statistica-6. Результаты исследования были обработаны в соответствии с правилами вариационной статистики. Характер распределения данных оценивали с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для данных, соответствующих закону о нормальном распределении, вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку средней арифметической (m). Для проверки достоверности отличий между средними величинами в исследуемых группах проводили дисперсионный анализ (ANOVA – Analysis of Variation) с помощью сравнения дисперсий этих групп (Algina, J., Olejnik, S., 2003). При проведении методов множественного сравнения применяли параметрический критерий – критерий Стьюдента для множественных сравнений. Для внутригрупповых сравнений с исходными показателями использовали непараметрический статистический тест - критерий Вилкоксона. Результаты всех тестов считали достоверными при значении выше критического т.е. $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка эффективности применения оксида азота в ходе анестезии и искусственного кровообращения на показатели оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов

Динамика уровня диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа в плазме крови на этапах исследования показана в таблице 2.

Анализ динамики продуктов перекисного окисления липидов показал выраженную активацию оксидативного стресса у пациентов **контрольной группы**. К моменту окончания операции содержание ДК увеличивалось на 23,1%, а оснований Шиффа – на 95,8% по сравнению с исходным уровнем. В **исследуемой группе** (подача оксида азота во время искусственного кровообращения), напротив, отмечено статистически значимое снижение содержания ДК и ТК на 21,4% и 27,3% соответственно, тогда как уровень оснований Шиффа не отличался от исходного. При сравнении групп к концу

операции содержание ДК и ТК, а также оснований Шиффа у пациентов исследуемой группы было статистически значимо ниже соответствующих показателей контрольной группы на 31,3%, 23,8% и 46,2%.

Таблица 2 – Изменения диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа у больных 2-х групп на этапах исследования

Показатель/ Группа	Этап исследования				
	1	2	3	4	5
	Диеновые конъюгаты (отн. ед)				
1 группа	0,26 ± 0,03	0,26 ± 0,02	0,24 ± 0,01	0,24 ± 0,01	0,32 ± 0,02**
2 группа	0,28 ± 0,02	0,28 ± 0,01	0,29 ± 0,02	0,26 ± 0,02	0,22 ± 0,01* **
	Триеновые конъюгаты (отн. ед)				
1 группа	0,22 ± 0,02	0,23 ± 0,04	0,21 ± 0,02	0,20 ± 0,03	0,21 ± 0,01
2 группа	0,22 ± 0,04	0,20 ± 0,02	0,19 ± 0,02	0,20 ± 0,04	0,16 ± 0,02* **
	Основания Шиффа (отн. ед)				
1 группа	208,8 ± 10,9	206,4 ± 10,1	202,6 ± 9,5	235,9 ± 10,5	408,9 ± 10,7**
2 группа	204,0 ± 13,5	224,2 ± 11,9	209,9 ± 10,2	210,0 ± 10,2	220,1 ± 11,8*

*- статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между группами на этапах исследования, ** - статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с исходными данными (1 этап)

Динамика активности каталазы эритроцитов также демонстрировала существенные межгрупповые различия. У пациентов **контрольной группы** во время операции значимых изменений активности фермента не наблюдалось, однако к концу операции отмечено её снижение на 24,1% по сравнению с предыдущим этапом и на 35,0% относительно исходного уровня. У пациентов **исследуемой группы**, напротив, регистрировалось выраженное увеличение активности каталазы во время искусственного кровообращения: с началом ИК показатель возрастал на 83,0%, к 60-й минуте ИК — на 98,0%, к окончанию ИК — на 100,0%, оставаясь выше исходного уровня и к концу операции (на 39,2%). При этом начиная с этапа начала искусственного кровообращения и до окончания операции выявлялись статистически значимые различия между группами.

Полученные данные подтверждались динамикой уровня МДА в эритроцитах. У пациентов **контрольной группы** наблюдалось выраженное повышение показателя уже с начала искусственного кровообращения: уровень МДА увеличивался до 204% от исходного, к 60-й минуте ИК — до 396%, к окончанию ИК — до 401%, снижаясь лишь к концу операции, но оставаясь выше исходного уровня на 147%. В **исследуемой группе** также отмечался рост данного показателя, однако его выраженность была значительно меньшей: с началом ИК уровень МДА повышался на 90%, к 60-й минуте ИК — на 62%, к окончанию ИК — на 48%, а к концу операции — на 23% по сравнению с исходным уровнем. На всех этапах искусственного кровообращения выявлялись статистически значимые различия между группами.

Исследование показателей энергетического обмена эритроцитов показало, что у пациентов **контрольной группы** содержание АТФ во время операции и искусственного кровообращения существенно не изменялось. В **исследуемой группе**, напротив, отмечалось выраженное увеличение уровня АТФ: с началом ИК показатель возрастал на 86%, к 60-й минуте ИК — на 113%, к окончанию ИК — на 161%, оставаясь выше исходного уровня и к концу операции (на 39,2%). Различия между группами были статистически значимыми на всех этапах искусственного кровообращения.

Изменения содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах носили сходный характер в обеих группах. У пациентов **контрольной группы** отмечалось снижение показателя с началом ИК до 67% от исходного уровня, к 60-й минуте ИК — до 63%, к окончанию ИК — также до 63%, с частичным восстановлением к концу операции до 76% от исходного уровня. В **исследуемой группе** снижение было несколько более выраженным (до 56%, 53% и 53% от исходного уровня соответственно), однако статистически значимых различий между группами на этапах искусственного кровообращения выявлено не было.

Анализ функциональных свойств эритроцитов показал отсутствие статистически значимых изменений ЭФПЭ и агрегации эритроцитов как в **контрольной**, так и в **исследуемой** группе на этапах операции и искусственного кровообращения. Межгрупповые различия по данным показателям также не достигали статистической значимости.

Исследование количества циркулирующих эндотелиальных клеток выявило статистически значимое снижение показателя в обеих группах на протяжении операции. У пациентов **контрольной группы** уменьшение количества клеток составило 18,1% с началом ИК, 23,1% к 60-й минуте ИК, 50,0% к окончанию ИК и 51,4% к концу операции. В **исследуемой группе** снижение было более выраженным и достигало 24,3%, 30,4%, 49,2% и 69,1% от исходного уровня соответственно. При этом начиная с этапа начала искусственного кровообращения и до окончания операции отмечались статистически значимые различия между группами.

Оценка эффективности применения оксида азота в послеоперационном периоде на показатели оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов

Динамика содержания продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови больных представлена в таблице 3.

У больных **контрольной группы** к моменту окончания операции отмечено статистически значимое увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов: ДК — в 1,2 раза, оснований Шиффа — в 2 раза по сравнению с исходным уровнем. При этом содержание оснований Шиффа не возвращалось к дооперационным значениям даже к концу третьих суток послеоперационного периода.

У пациентов **II группы** (подача оксида азота во время искусственного кровообращения) к моменту окончания операции содержание ДК, ТК и

оснований Шиффа было статистически значимо ниже исходного уровня и показателей контрольной группы на 31,3%, 23,8% и 46,2% соответственно. Однако в послеоперационном периоде уровни ДК и ТК возвращались к исходным значениям, а содержание оснований Шиффа оставалось несколько повышенным. Статистически значимых различий показателей ПОЛ между 2 и контрольной группами в послеоперационном периоде не выявлено.

Таблица 3 – Изменения диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа у больных 2-х групп на этапах исследования

Группа	Этап исследования				
	1	2	3	4	5
Диеновые конъюгаты (отн. ед)					
1 группа	0,26 ± 0,04	0,32 ± 0,02	0,26 ± 0,02	0,27 ± 0,01	0,26 ± 0,01
2 группа	0,28 ± 0,02	0,22 ± 0,01*	0,28 ± 0,02*	0,27 ± 0,01	0,28 ± 0,01
3 группа	0,28 ± 0,02	0,22 ± 0,01*	0,22 ± 0,01*	0,21 ± 0,02*	0,21 ± 0,02
Триеновые конъюгаты (отн. ед)					
1 группа	0,22 ± 0,02	0,21 ± 0,01	0,22 ± 0,02	0,26 ± 0,04	0,24 ± 0,01
2 группа	0,22 ± 0,04	0,16 ± 0,02*	0,22 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,24 ± 0,01
3 группа	0,22 ± 0,04	0,16 ± 0,02*	0,15 ± 0,01*	0,14 ± 0,02*	0,15 ± 0,03*
Основания Шиффа (отн. ед)					
1 группа	208,8 ± 10,9	408,9 ± 10,7	262,6 ± 10,9	232,1 ± 9,9	230,7 ± 10,5
2 группа	204,0 ± 13,5	220,1 ± 11,8*	232,6 ± 9,9	230,1 ± 9,5	232,7 ± 0,5
3 группа	204,0 ± 13,5	220,1 ± 11,8*	198,1 ± 10,7*	196,4 ± 11,7*	183,9 ± 9,9*

*- статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между группами на этапах исследования

У пациентов **III группы** (подача оксида азота во время искусственного кровообращения и в течение 3 суток после операции) на этапе окончания операции показатели ПОЛ также были статистически значимо ниже исходных значений и данных контрольной группы. В течение трёх суток послеоперационного периода содержание ДК и ТК, а также оснований Шиффа оставалось статистически значимо ниже аналогичных показателей контрольной и II групп. Таким образом, применение оксида азота в интра- и послеоперационном периоде сопровождалось более выраженным снижением как первичных и вторичных, так и конечных продуктов ПОЛ.

Анализ активности каталазы эритроцитов показал, что у пациентов **контрольной группы** к концу операции наблюдалось её статистически значимое снижение с дальнейшим уменьшением активности в течение трёх послеоперационных суток. У больных **II группы** отмечено повышение активности каталазы к концу операции, однако в послеоперационном периоде происходило постепенное снижение показателя. У пациентов **III группы**, напротив, отмечался рост активности каталазы к концу операции с сохранением значений на уровне исходных показателей в последующие сутки. При этом начиная с первых послеоперационных суток выявлялись статистически значимые различия между III группой и пациентами I и II групп.

Динамика уровня МДА в эритроцитах у пациентов **контрольной группы** характеризовалась выраженным увеличением к концу операции (до 147% от исходного уровня) с нормализацией лишь к третьим послеоперационным суткам. У пациентов **II группы** значимых изменений до окончания операции не отмечено, однако в первые двое суток после операции наблюдалось умеренное повышение показателя. У больных **3-й группы** статистически значимых изменений уровня МДА на протяжении всего периода наблюдения не выявлено.

Изменение содержания АТФ в эритроцитах у пациентов **контрольной группы** не сопровождалось статистически значимыми изменениями. У больных **II группы** отмечено увеличение содержания АТФ к концу операции с последующим постепенным снижением показателя в послеоперационном периоде. У пациентов **III группы** выявлен выраженный рост содержания АТФ к концу операции и сохранение повышенных значений на протяжении трёх суток послеоперационного периода, при этом начиная с первых суток отмечались статистически значимые различия между группами.

Динамика содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах у пациентов **I и II групп** характеризовалась статистически значимым снижением показателя к концу операции и сохранением пониженных значений на протяжении трёх послеоперационных суток. У пациентов **III группы** также отмечалось снижение показателя к концу операции, однако в послеоперационном периоде наблюдалось его постепенное повышение с достижением исходных значений к третьим суткам.

Анализ показателя ЭФПЭ показал, что у пациентов **I и II групп** статистически значимое увеличение наблюдалось лишь на вторые и третьи сутки после операции. У пациентов **III группы** более высокие значения показателя отмечались уже с момента окончания операции и сохранялись на протяжении всего послеоперационного периода.

У пациентов **контрольной группы** к окончанию операции отмечено статистически значимое увеличение агрегации эритроцитов, сохранявшееся на протяжении трёх суток послеоперационного периода. У больных **II группы** к концу операции наблюдалось снижение агрегации, однако в послеоперационном периоде показатель несколько превышал исходные значения. У пациентов **III группы** снижение агрегации эритроцитов сохранялось на протяжении всего послеоперационного периода, достигая минимальных значений к третьим суткам.

Изменение количества циркулирующих эндотелиальных клеток во всех группах характеризовалось статистически значимым снижением по сравнению с исходным уровнем. При этом у пациентов **II и III групп** уменьшение количества клеток было более выраженным, чем у больных **контрольной группы**, на всех этапах послеоперационного периода.

Клинические исходы операций

Статистически значимых различий между группами по продолжительности ИВЛ и лечения в стационаре не выявлено. Отмечена

статистически значимая более короткая продолжительность пребывания в ОРИТ, а также частота развития ОССН, ОДН и СПОН у пациентов II и III групп по сравнению с контрольной. Случаев острого послеоперационного инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов исследуемых групп не было. Характеристики послеоперационного периода представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Течение послеоперационного периода

Характеристики	1 группа (n=53)	2 группа (n=43)	3 группа (n=53)
Длительность ИВЛ, ч	10,0±1,7	8,1±1,6	7,2±1,8
ОССН (n/%)	5 (9,4%)	0 (0%)	0 (0%)*
ОДН (n/%)	3 (5,7%)	0 (0%)	0 (0%)*
СПОН (n/%)	3 (5,7%)	0 (0%)	0 (0%)*
Длительность лечения в ОРИТ, ч	48,0±2,2	31,3±1,5*	27,3±1,2*
Продолжительность пребывания в стационаре, дни	11,7±2,0	11,0±2,0	11,5±2,5

*- статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) между группами

ВЫВОДЫ

1. При стандартном анестезиологическом обеспечении операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения наблюдается активация процессов перекисного окисления липидов, снижение антиокислительной активности крови, уменьшение энергетического потенциала и усиление агрегации эритроцитов, а также увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток.
2. Указанные патофизиологические изменения развиваются во время искусственного кровообращения и сохраняются на протяжении первых трёх суток послеоперационного периода.
3. Применение оксида азота в концентрации 40 ppm во время операции обеспечивает торможение процессов перекисного окисления липидов, повышение антиокислительной активности крови, улучшение энергетического состояния эритроцитов, снижение их агрегации и уменьшение количества циркулирующих эндотелиальных клеток.
4. Ингаляция оксида азота в концентрации 40 ppm в течение трёх суток послеоперационного периода в сочетании с его применением во время операции усиливает антиоксидантный эффект, повышает энергетический потенциал эритроцитов, снижает их агрегацию и количество циркулирующих эндотелиальных клеток, оказывая протективное влияние и снижая риск послеоперационных осложнений.
5. Разработанная технология коррекции оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и состояния эритроцитов с использованием оксида азота (40 ppm) на этапах анестезии и раннего послеоперационного

периода обеспечивает эффективную защиту при выполнении операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью предупреждения активации процессов перекисного окисления липидов, снижения антиокислительной активности крови, уменьшения энергетического потенциала и усиления агрегации эритроцитов, а также увеличения количества циркулирующих эндотелиальных клеток в ходе искусственного кровообращения рекомендуется подача оксида азота в контур аппарата искусственного кровообращения.
2. Подачу оксида азота следует осуществлять в газонесущую линию, направленную к оксигенатору аппарата искусственного кровообращения, в концентрации 40 ppm на протяжении всего времени перфузии.
3. Для профилактики указанных патофизиологических изменений в послеоперационном периоде рекомендуется проведение ингаляционной терапии оксидом азота.
4. В послеоперационном периоде ингаляции оксида азота целесообразно проводить в концентрации 40 ppm в течение трёх суток после операции.
5. При проведении ингаляционной терапии у пациентов на искусственной вентиляции лёгких оксид азота следует подавать в инспираторную часть аппарата ИВЛ, а при самостоятельном дыхании — через лицевую маску.
6. Продолжительность одной процедуры ингаляционной терапии оксидом азота в послеоперационном периоде должна составлять не менее 30 минут.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Представляется целесообразным изучение эффективности применения оксида азота в предоперационном периоде с определением оптимального режима и продолжительности ингаляционной терапии, исследование динамики метаболитов оксида азота (нитритов и нитратов) для разработки научно обоснованных рекомендаций по его клиническому применению.

Дальнейшего изучения требует влияние экзогенного оксида азота на показатели эндотелиальной системы. Перспективным направлением также является исследование возможности подачи оксида азота в кровь при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Влияние оксида азота и молекулярного водорода на окислительные, антиоксидантные и агрегационные показатели эритроцитов при операциях в условиях искусственного кровообращения / А.В. Дерюгина, В.В. Пичугин, Д.А. Данилова, **Р.Д. Трофимов**, А.С. Старшов, М.А. Доронина, С.Е. Домнин, Е.В. Таранов, С.А. Жилаев, Ю.Д. Бричкин // **Клиническая физиология кровообращения**. – 2024, 21 (1). – С. 45–55. (ВАК)
2. Исследование эффективности применения оксида азота во время и после операций на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения / В.В. Пичугин, А.В. Дерюгина, В.Д. Селемир, А.В. Богущ, **Р.Д. Трофимов**, А.С. Старшов, Е.В. Сандалкин, И.А. Пахомов, С.А. Жилаев,

Е.А. Князева // **Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.** – 2025, 40(2). – С. 44-52 (SCOPUS)

3. Enhanced Organ Protection During Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery: Synergistic Effects of Nitric Oxide and Hydrogen Therapy / Vladimir Pichugin, Alexandr Volvach, Anna Deryugina, Victor Selemir, Stepan Domnin, Sergey Fedorov, Darya Danilova, Artem Starshov, **Roman Trofimov** // **Journal of Cardiac Surgery** Volume 2025, Article ID 6749229, 12 pages <https://doi.org/10.1155/jocs/6749229> (SCOPUS, Web of Science)

Другие печатные работы по теме диссертации

1. Влияние оксида азота на показатель эндотелиальной дисфункции при длительном искусственном кровообращении / А.С. Старшов, **Р.Д. Трофимов**, С.Е. Домнин, Е.В. Таранов, Д.А. Данилова, А.В. Дерюгина, В.В. Пичугин // Сборник тезисов съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. СПб.: «Человек и его здоровье». – 2024. – С. 255-256.

2. Влияние оксида азота на функциональное состояние эритроцитов при длительном искусственном кровообращении / **Р.Д. Трофимов**, А.С. Старшов, С.Е. Домнин, Е.В. Таранов, Д.А. Данилова, А.В. Дерюгина, В.В. Пичугин // Сборник тезисов съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. СПб.: «Человек и его здоровье». – 2024. – С. 881-882.

3. Оценка эффективности оксида азота в предупреждении изменений функционального состояния эритроцитов и эндотелиальной дисфункции при длительном искусственном кровообращении / **Р.Д. Трофимов**, А.С. Старшов, С.Е. Домнин, Е.В. Таранов, Д.А. Данилова, А.В. Дерюгина, В.В. Пичугин // В книге: Жизнеобеспечение при критических состояниях. Сборник тезисов XXVI Всероссийской конференции с международным участием; 19-й Всероссийской конференции с международным участием; VI Научно-практической конференции. М., 2024. – С. 104-105.

4. Влияние оксида азота, применяемого в ходе искусственного кровообращения и в послеоперационном периоде, при операциях на клапанах сердца / А.В. Богуш, А.В. Дерюгина, В.В. Пичугин, **Р.Д. Трофимов**, Е.В. Сандалкин, И.А. Пахомов, С.А. Жилиев // Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2025) Сборник тезисов – электронное издание СПб.: 2025. – С. 48-49.

5. До- или послеоперационное применение оксида азота с целью коррекции нарушений в ходе длительного искусственного кровообращения: когда целесообразнее? / В.В. Пичугин, А.В. Богуш, **Р.Д. Трофимов**, С.А. Жилиев, И.А. Пахомов, А.С. Старшов, Ю.Д. Бричкин // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания», 2025. – Т.26, №6. – С. 152.

6. Окислительный стресс и оксид азота при операциях с искусственным кровообращением / Е.А. Князева, А.В. Дерюгина, **Р.Д. Трофимов**, В.В. Пичугин // В книге: Волгамед. Сборник тезисов XI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Нижний Новгород, 2025. – С. 267-268.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АИК	– аппарат искусственного кровообращения
АКШ	– аортокоронарное шунтирование
ДЛАСр.	– среднее давление в легочной артерии
ДО	– дыхательный объем
ДК	– диеновые конъюгаты
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИК	– искусственное кровообращение
КДО	– конечно-диастолический объем
КОС	– кислотно-основное состояние
КСО	– конечно-систолический объем
ЛА	– легочная артерия
ЛЖ	– левый желудочек
МОК	– минутный объем кровообращения
ОДН	– острая дыхательная недостаточность
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ОС	– оксидативный стресс
ОССН	– острая сердечно-сосудистая недостаточность
ОШ	– основания Шиффа
СПОН	– синдром полиорганной недостаточности
СВО	– системный воспалительный ответ
ТК	– триеновые конъюгаты
ФВ	– фракция выброса
ФК	– функциональный класс
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦВД	– центральное венозное давление
ЧД	– частота дыханий
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	– электрокардиография
ЭхоКГ	– эхокардиография
НУНА	– Нью-Йоркская Ассоциация Сердца