

ОКСИД АЗОТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОКСЕМИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЕ (предварительное сообщение)

А. Е. Баландюк, Д. В. Вершута, И. А. Козлов

ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов РОСЗДРАВА, Москва

Nitric Oxide for the Prevention and Treatment of Arterial Hypoxemia During Operations on the Ascending Aorta (a Preliminary Report)

A. E. Balandyuk, D. V. Vershuta, I. A. Kozlov

Research Institute of Transplantology and Artificial Organs, Russian Ministry of Health, Moscow

Целью настоящего исследования был анализ эффективности ингаляционного оксида азота (иNO) для профилактики и лечения интраоперационных расстройств газообмена при операциях на восходящей аорте с гипотермической остановкой кровообращения. В исследование включили 22 пациента в возрасте 16–67 лет. Исследование выявило, что во время операций с гипотермической остановкой кровообращения применение иNO значительно улучшает артериальную оксигенацию. Предварительные данные дают основание полагать, что профилактическое назначение иNO во время ИК улучшает клиническое течение пациентов после операций с гипотермической остановкой кровообращения.

The present study was undertaken to analyze the efficacy of inhaled nitric oxide (iNO) in the prevention and treatment of intraoperative gas-exchange disorders during operations on the ascending aorta with hypothermal circulatory arrest. The study included 22 patients aged 16–67 years. It revealed that the use of iNO substantially improved arterial oxygenation at surgery with hypothermal circulatory arrest. The preliminary findings suggest that the preventive use of iNO during extracorporeal circulation improves the clinical course of patients after surgery with hypothermal circulatory arrest.

Операции на восходящей аорте, выполняемые в условиях гипотермической остановки кровообращения, не являются частыми в практике кардиохирургии, однако остаются одними из наиболее сложных и высокотравматичных [1]. Традиционно кардиоанестезиологи при обеспечении этих операций уделяют повышенное внимание профилактике ишемического повреждения головного мозга, почек и других паренхиматозных органов. Это не относится к легочной паренхиме, хотя частота послеоперационных нарушений функции дыхания в рассматриваемой клинической ситуации достигает 30% [1]. О высоком риске тяжелой интраоперационной и послеоперационной дыхательной недостаточности свидетельствует и наш опыт, причем в значимом числе наблюдений именно выраженные нарушения оксигенирующей функции легких (ОФЛ) являлись фактором замедления послеоперационной реабилитации больных.

Вполне очевидно, что, несмотря на гипотермическую защиту, легочная паренхима во время остановки кровообращения и последующего возобновления искусственного кровообращения (ИК) подвергается ишемически-реперфузионному повреждению. Клиническая картина изменений при

этом может быть во многом сходна с повреждением легких, описанном при их трансплантации [2]. В этой ситуации рассматривают патогенетическую обоснованность назначения ингаляционного оксида азота (иNO). Эффективность иNO для коррекции расстройств газообмена не вызывает сомнений [3]. Активно изучают эту лечебно-профилактическую меру при трансплантации легких [4]. Опыт назначения иNO для коррекции и, возможно, профилактики нарушений ОФЛ при операциях на восходящей аорте с гипотермической остановкой кровообращения до настоящего времени отсутствует.

Изложенное определило цель настоящего исследования: оценить эффективность иNO для лечения и профилактики интраоперационного нарушения ОФЛ при операциях с гипотермической остановкой кровообращения.

Материалы и методы

Обследовали 22 больных (12 мужчин и 10 женщин) в возрасте 16–67 (49±3) лет, оперированных с ИК по поводу аневризмы восходящей аорты по методике Бентала-де Боно. У 12 (54,5%) больных выполнили одновременное протезирование аортального клапана. Всех пациентов оперировали в условиях многокомпонентной общей анестезии (фентанил, мидазолам или диазепам, пропופол, изофлюран или энфлюран, панкурониум или векурониум) с ИВЛ (аппараты Servo 900C или Ohmeda 8200). В

Интраоперационная динамика ИО и общеклинические показатели у обследованных больных ($M \pm m$)

Показатель	Значения показателей в группах		
	1-я	2-я	3-я
ИО, мм рт. ст., этапы:			
I	410±43	419±56	402±40
II	200±42 [#]	209±23 [#]	355±35 ^{*,**}
III	189±15 [#]	350±75 [*]	385±40 [*]
Длительность послеоперационной ИВЛ, ч	137±28	30,5±4,6 [*]	20±1,2 ^{*,**}
Длительность послеоперационной госпитализации, сут	46±6	24±2 [*]	15±4 ^{*,**}

Примечание. [#] — достоверность отличий ($p < 0,05$) ИО по сравнению с этапом I; ^{*} — $p < 0,05$ по сравнению с группой 1; ^{**} — $p < 0,05$ по сравнению с группой 2.

отделении интенсивной терапии для ИВЛ использовали аппарат Servo 900S. Интраоперационную ИВЛ проводили с дыхательным объемом 9–12 мл/кг, частотой дыханий (ЧД) 11–14 мин⁻¹, соотношением вдох/выдох 1:1 и положительным давлением в конце вдоха +3–7 см вод. ст. ИК проводили по методике, принятой в институте. Перед основным этапом оперативного вмешательства гипотермию углубляли до 14°C и ИК прекращали. Во время гипотермической остановки кровообращения перфузию мозга осуществляли с объемной скоростью 150–250 мл/мин. Основные показатели гемодинамики контролировали с помощью мониторинговых комплексов UCW («Spacelab»).

Больных разделили на 3 группы. В 1-й группе больных ($n=7$) иNO не использовали. Пациентам 2-й группы ($n=8$) после выявления нарушений ОФЛ назначали иNO в концентрации 7–20 ppm (13,7±3 ppm). Нарушением ОФЛ считали значения индекса оксигенации PaO₂/FiO₂ (ИО) менее 300 мм рт.ст. Длительность иNO-терапии составила 118±11 мин. Больным 3-й группы ($n=7$) после начала ИК начинали высокочастотную (ВЧ) ИВЛ с ЧД 110 мин⁻¹ и минутным объемом дыхания 1 л. После перехода на ВЧ ИВЛ в дыхательный контур начинали ингаляцию иNO в дозе 5 ppm. После восстановления сердечной деятельности продолжали объемную ИВЛ в обычном режиме и ингаляцию иNO в дозе 7–10 ppm. Длительность иNO-терапии составила 194±24 мин.

Длительность ИК в 1-й группе составила 214±52 мин, ишемии миокарда — 134±34 мин, остановки кровообращения — 53±8 мин; во 2-й группе, соответственно, 195±8, 127±20 и 46±6 мин; в 3-й — 168±18, 115±15 и 50±4 мин ($p > 0,05$ при межгрупповых сравнениях).

Контроль газового состава крови проводили с помощью анализаторов ABL 705 и OSM-3 (Radiometer). На основании полученных данных рассчитывали ИО.

Состояние ОФЛ оценивали на этапах: I — после начала операции (исход), II — 15 мин после окончания нагнетания крови из аппарата ИК, III — конец операции.

Оценивали длительность послеоперационной ИВЛ и госпитализации.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением *t*-критерия Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У больных 1-й группы (см. таблицу) после ИК отмечали двукратное снижение ИО, которое сохранялось до конца операции. Среднее значение ИО было ниже 200 мм рт. ст., что свидетельствует о существенном нарушении ОФЛ. Во 2-й группе после ИК наблюдали аналогичную закономерность, однако на фоне иNO-терапии ИО восстанавливался до уровня, близкого к исходному. В 3-й группе пациентов статистически значимых изменений ИО в интраоперационном периоде не было. При межгрупповом сравнении отметили, что после ИК ИО

был наибольшим в 3-й группе и не выходил за пределы величин, принятых за нижнюю границу нормы (ИО — 300 мм рт. ст.).

Длительность послеоперационной ИВЛ в 1-й группе колебалась от 31 до 264 ч, во 2-й — от 23 до 52 ч и в 3-й — 15–25 ч. Средняя продолжительность ИВЛ (см. таблицу) оказалась наибольшей в 1-й группе и наименьшей в 3-й.

Таким образом, по результатам настоящего исследования, включающего в себя ограниченные выборки клинических наблюдений, можно предположить, что ишемически-реперфузионное повреждение легочной паренхимы является значимым фактором нарушения ОФЛ и удлинения послеоперационной ИВЛ. Известно, что при операциях с ИК легкие подвергаются патологическим воздействиям, вследствие образования биологически активных медиаторов и их высвобождения из поврежденных клеток крови, активации комплемента, агрегации тромбоцитов, секвестрации в легких гранулоцитов и моноцитов. Повреждается сурфактантная система легких, возникают микроателектазы. Однако ишемию-реперфузию легочной паренхимы не рассматривают в качестве значимого фактора развития нарушений ОФЛ, поскольку даже во время полного ИК сохраняется кровоток в системе бронхиальных артерий. Операции на восходящей аорте, в этом аспекте, имеют принципиальную особенность — полное прекращение кровоснабжения легких.

В настоящее время описан синдром реперфузионного повреждения легких при их трансплантации. Синдром характеризуется неспецифическим повреждением альвеол, отёком легких и нарушением ОФЛ [2, 4]. Клинические проявления могут колебаться в широких пределах — от умеренной артериальной гипоксемии до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), требующего значительных усилий для поддержания артериальной оксигенации на приемлемом уровне.

Гипотермическую остановку кровообращения выполняют при значительной гипотермии (14°C и ниже). Это условие считается необходимым для снижения метаболической активности неперфузируемых органов. Известно, что активность основных ферментозависимых метаболических процессов снижается в 1,5–2 раза при

понижении температуры на каждые 10°C [5]. Тем не менее, остаточные обменные процессы сопровождаются активацией медиаторов воспаления, приводящих к запуску воспалительного каскада и развитию клинически значимого реперфузионного повреждения легких [2]. Важную роль играет ускорение перекисного окисления липидов в результате анаэробного метаболизма [2]. Кроме того, гипотермия влияет на обмен кальция, увеличивая его выброс из внутриклеточного депо и повышая проницаемость мембран для внеклеточного кальция [5]. Установлено, что при аноксии в легких снижается уровень эндогенного NO [6]. Вполне вероятно, что причиной резкого нарушения ОФЛ в рассматриваемой клинической ситуации является сочетание общеизвестных патогенетических факторов, характерных для ИК, и механизмов, реализующих ишемически-реперфузионное повреждение легочной паренхимы, в частности, эндотелия легочных сосудов.

Эндогенный оксид азота, наряду с вазодилатирующим, обладает многими физиологическими

эффектами [7]. В настоящее время не вызывает сомнений эффективность иNO, как селективного вазодилатора малого круга, для снижения внутрилегочного шунтирования крови и уменьшения постнагрузки правого желудочка [3, 8]. Относительно недавно исследователи начали уделять пристальное внимание целесообразности назначения иNO для профилактики ишемически-реперфузионного повреждения легких [2, 4].

Заключение

Наши предварительные данные дают основание считать оправданным интраоперационное назначение иNO при операциях с гипотермической остановкой кровообращения. Вместе с тем, полагаем, что для окончательных выводов необходимы развернутые исследования, включающие катетеризацию малого круга, оценку интраоперационной механики дыхания, уровня внесосудистой воды легких, а возможно и биопсию последних. Нуждается в уточнении и структура периоперационных легочных осложнений.

Литература

1. *Kouchoukos N. T., Masetti P., Rokkas C. K., Murphy S. F.* Hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Ann. Thorac. Surg.* 2002; 74: S1885–S1887.
2. *De Perrot M., Liu M., Waddell T. K., Keshavjee S.* Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 490–511.
3. *Козлов И. А., Понцов В. Н., Алфёров А. В.* Коррекция нарушений метаболизма оксида азота – новое патогенетическое направление интенсивной терапии в трансплантационной и сердечной хирургии. *Вестн. трансплантологии и искусственных органов* 2002; 3: 28–39.
4. *Meade M. O., Granton J. T., Matte-Martyn A. et al.* A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1483–1489.
5. *Clavien P. A., Harvey P. R., Strasberg S. M.* Preservation and reperfusion injuries in liver allografts: an overview and synthesis of current studies. *Transplantation* 1992; 53: 957–978.
6. *Le Cras T. D., McMurtry I. F.* Nitric oxide production in the hypoxic lung. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2001; 280: L575–L582.
7. *Meyer K. C., Love R. B., Zimmerman J. J.* The therapeutic potential of nitric oxide in lung transplantation. *Chest* 1998; 113: 1360–1371.
8. *Козлов И. А., Кричевский Л. А.* Анестезиологическое обеспечение хирургической коррекции пороков клапанов сердца в сочетании с реваскуляризацией миокарда. *Анестезиология и реаниматология* 2000; 5: 48–53.

Поступила 02.05.06