

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ОКСИДОМ АЗОТА И ВОДОРОДОМ КАК СТРАТЕГИЯ ОРГАНОПРОТЕКЦИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

Дерюгина А. В.¹, Пичугин В. В.^{2,3}, Богуш А. В.³, Полозова А. В.¹,
Таранов Е. В.³, Жиляев С. А.^{2,3}, Пахомов И. А.³

¹Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И.Лобачевского

²Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

³Научно-исследовательский институт – Специализированная кардиохирургическая клиническая больница имени академика Б.А.Королева Нижний Новгород, Россия

Введение. Кардиохирургические операции с искусственным кровообращением (ИК) сопряжены с высоким риском послеоперационных осложнений [1], ключевым механизмом которых является гипоперфузия органов на фоне системной воспалительной реакции и окислительного стресса [2]. Актуальным направлением является разработка новых технологий органопротекции с использованием медицинских газов. Оксид азота (NO) обладает вазодилатирующими свойствами [3], а молекулярный водород (H₂) является уникальным селективным антиоксидантом [4]. Однако эффективность и механизмы их комбинированного применения остаются недостаточно изученными.

Цель. Оценка синергического протективного эффекта сочетанной подачи NO и H₂ при кардиохирургических операциях с ИК.

Методы исследования. В представленном рандомизированном исследовании, включившем 123 пациента, оценивался протективный эффект изолированной и комбинированной подачи оксида азота (NO, 40 ppm) и водорода (H₂, 2 об%) непосредственно в экстракорпоральный контур. Пациенты были разделены на четыре группы: контрольная, группа с изолированным применением NO, группа с изолированным применением H₂ и группа с комбинированным применением NO+H₂. Всем пациентам проводилась интраоперационное транспищеводное эхокардиографическое исследование, при помощи ультразвуковой системы PHILIPS CX50 с датчиком X7-2t. У пациентов оценивали динамику высокочувствительного тропонина I на анализаторе PATHFAST, проводили регистрацию биохимических показателей с помощью модульного анализатора «COBAS B121», интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови оценивали на спектрофотометре СФ-2000, агрегацию эритроцитов и содержание циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭК) определяли методом оптической микроскопии. Также у пациентов оценивали клинические исходы.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования продемонстрировали, что комбинация NO и N₂ обеспечивала выраженный синергический полиорганный протективный эффект, который превосходил действие каждого из газов по отдельности. При оценке сократительной функции миокарда было установлено, что в контрольной группе фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) снижалась на 14% от исходных значений, тогда как при моновоздействии NO или N₂ показатель сохранялся на исходном уровне, а при сочетанном действии газов статистически значимо увеличивался ($p \leq 0,05$), что свидетельствует об улучшении сократительной способности миокарда.

Анализ повреждения сердечной мышцы по уровню высокочувствительного тропонина I показал, что в ходе операции этот маркер значительно возрастал во всех группах, однако степень его роста была минимальной в группе с комбинированным применением NO и N₂. Через 12 часов после операции максимальное увеличение тропонина I регистрировалось в контрольной группе, а минимальное в группе NO+N₂. Выявленная динамика сохранялась и на последующих сроках наблюдения. Оценка ферментативной активности продемонстрировала различия в исследуемых группах: активность АСТ в контрольной группе возросла в 3,5 раза, в группах с изолированным NO или N₂ – в 2,7 раза, а при сочетанном введении газов – только в 2 раза. Активность АЛТ в контроле повысилась в 2 раза, при моновоздействии газов – в 1,5 раза, а при комбинации NO+N₂ не изменилась от исходных значений. Содержание билирубина увеличивалось в контроле и при моновоздействии, но сохранялось на исходном уровне при сочетанном использовании газов. Креатинин в контрольной группе вырос на 20%, тогда как в остальных группах значимо не изменялся. Эти данные убедительно демонстрируют, что сочетанное действие NO и N₂ обеспечивает мультиорганный протективный эффект, защищая печень и почки от ишемически-реперфузионного повреждения.

Клинические исходы также подтвердили эффективность разрабатываемой технологии. Среднее время искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при комбинированном применении NO+N₂ сократилось практически в 2 раза по сравнению с контрольной группой. Острая сердечная недостаточность и полиорганная недостаточность регистрировались только в контрольной группе, тогда как дыхательная недостаточность в группе с изолированным N₂ встречалась в 3 раза реже, чем в контроле. Общее время госпитализации во всех исследуемых группах с применением медицинских газов было достоверно меньше, чем в контрольной группе.

В качестве возможных механизмов реализации выявленных эффектов были проведены исследования динамики окислительного стресса и функционального состояния эндотелиоцитов. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по концентрации диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК) и оснований Шиффа (ОШ). В контрольной группе на протяжении всего ИК регистрировалось значимое повышение всех

этих продуктов, напротив, при использовании H_2 , NO и особенно их комбинации уровень продуктов ПОЛ был значимо ниже значений контрольной группы. Наибольшее снижение ДК, ТК и ОШ наблюдалось при сочетанном действии газов к окончанию операции. Это доказывает, что слабое антиоксидантное действие NO дополняется выраженным антиоксидантным эффектом H_2 , и именно синергия этих газов обеспечивает максимальное ограничение окислительного стресса.

Ограничение ПОЛ, в свою очередь, позволяло восстановить функциональные свойства эритроцитов и эндотелиоцитов. Было показано, что агрегация эритроцитов значительно снижалась при использовании медицинских газов, тогда как в контрольной группе этот показатель увеличивался. Содержание циркулирующих эндотелиоцитов (ЦЭК) снижалась во всех группах, но наиболее значительно при сочетанном использовании газов.

Выводы. Сочетанное применение оксида азота и молекулярного водорода в контуре искусственного кровообращения обеспечивает комплексную полиорганную защиту за счет взаимодополняющих механизмов: NO реализует вазодилатацию и улучшает микроциркуляцию, а H_2 обеспечивает мощное антиоксидантное действие, ограничивая перекисное окисление липидов. В итоге это приводит к улучшению сократительной функции миокарда, снижению повреждения сердца, печени и почек, уменьшению времени ИВЛ, предотвращая тяжелые послеоперационные осложнения и сокращая сроки госпитализации. Полученные результаты убедительно демонстрируют, что комбинированная газовая терапия является перспективной стратегией органопротекции при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК.

Работа выполнена при поддержке РНФ в рамках научного проекта № 25-15-20083.

ЛИТЕРАТУРА

5. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), tumor necrosis factor alpha protein (TNF- α), heme oxygenase-1 (HO-1) gene expressions during cardiopulmonary bypass / Y. Ayıkgöz, M. Salih Aydın, N. Kankılıç, E. Temiz // Gene. – 2021. – Vol. 790. – Art. 145690. – doi: 10.1016/j.gene.2021.145690.
6. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress. / M. Zakkar, G. Guida, M. S. Suleiman, G. D. Angelini. // Oxid Med Cell Longev. – 2015. – Vol. 2015. – Art. 189863. – doi: 10.1155/2015/189863.
7. Sulfhydryl-dependent dimerization and cGMP-mediated vasodilatation / D. Dou, X. Zheng, L. Ying [et al.] // J Cardiovasc Pharmacol. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 1-5. – doi: 10.1097/FJC.0b013e3182813865.
8. Bedard, K. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. / K. Bedard, K. H. Krause // Physiol Rev. – 2007. – Vol. 87, № 1. – P. 245-313. – doi: 10.1152/physrev.00044.2005.