

УДК 616.12-005.4:616.132.2-089.819.5:612.127.4]-092.4
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-97-106>

Эффекты оксида азота на показатели активности симпатoadренальной системы пациентов с ишемической болезнью сердца при операции коронарного шунтирования

Реброва Т.Ю., Подоксенов Ю.К., Корепанов В.А., Чурилина Е.А.,
Каменщиков Н.О., Муслимова Э.Ф., Ворожцова И.Н., Афанасьев С.А.

*Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а*

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить динамику лабораторных показателей активности симпатoadренальной системы и показателя β -адренореактивности мембран эритроцитов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с клиническими формами артериальной гипертензии (АГ) высокого кардиоваскулярного риска на этапах выполнения операции коронарного шунтирования с анестезиологическим обеспечением, включающим применение оксида азота (NO).

Материалы и методы. В рандомизированное исследование с параллельным распределением были включены 36 пациентов (из них 66,7% – мужчины; средний возраст 68 [63; 70] лет) с диагнозом ИБС с клиническими формами АГ высокого кардиоваскулярного риска. Согласно показаниям пациентам были выполнены плановые операции коронарного шунтирования (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК). Пациенты были рандомизированы в основную и контрольную группы. Пациенты основной группы интраоперационно получали NO в концентрации 80 ppm первоначально в ингаляционный контур, а затем в контур ИК. Пациентам контрольной группы операция КШ была выполнена в условиях стандартной искусственной вентиляции легких и ИК. Всем пациентам перед подключением ИК, в конце ИК и через 1 сут после операции КШ выполняли комплекс клинических и лабораторно-инструментальных исследований согласно стандартам медицинской практики, оценивали β -адренореактивность мембран эритроцитов (β -АРМэ) и определяли концентрацию в плазме крови норадреналина и адреналина методом ИФА.

Результаты. На дооперационном этапе и спустя 1 сут после операции КШ сформированные группы не различались по клиническим и биохимическим показателям. На дооперационном этапе медианы показателей β -АРМэ в основной и контрольных группах незначительно превышали верхнюю границу нормы и значимо не различались. Выполнение КШ не сопровождалось изменениями показателя β -АРМэ у пациентов в контрольной группе. Интраоперационная дозация NO также не отразилась на уровне β -АРМэ. Через 1 сут после операции КШ не отмечено как межгрупповых различий β -АРМэ, так и значимых изменений показателя на сроках наблюдения в отдельно взятой группе. У пациентов контрольной и основной групп выявлено значимое повышение уровня адреналина и норадреналина спустя 1 сут после операции КШ по сравнению с исходным уровнем. В то же время не получено межгрупповых различий по уровню катехоламинов как до ИК, так и через сутки после операции КШ.

Заключение. Использование NO с целью органопротекции не влияет на уровень β -АРМэ и динамику медиаторного ответа симпатической системы на стресс у больных ИБС, имеющих клинические формы АГ высокого кардиоваскулярного риска, при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения.

✉ Реброва Татьяна Юрьевна, rebrova@cardio-tomsk.ru

Ключевые слова: оксид азота, коронарное шунтирование, адренореактивность эритроцитов, адреналин, норадреналин

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, № государственной регистрации 122020300183-4.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на включение в исследование. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 208 от 20.01.2021).

Для цитирования: Реброва Т.Ю., Подоксенов Ю.К., Корепанов В.А., Чурилина Е.А., Каменщиков Н.О., Муслимова Э.Ф., Ворожцова И.Н., Афанасьев С.А. Эффекты оксида азота на показатели активности симпатоадреналовой системы пациентов с ишемической болезнью сердца при операции коронарного шунтирования. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(3):97–106. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-97-106>.

Effects of nitric oxide on sympathoadrenal system activity in patients with ischemic heart disease in coronary artery bypass grafting

Rebrova T.Yu., Podoksenov Yu.K., Korepanov V.A., Churilina E.A., Kamenshchikov N.O., Muslimova E.F., Vorozhtsova I.N., Afanasiev S.A.

*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences
111a Kievskaya St., 634012 Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To investigate changes in laboratory parameters of sympathoadrenal system activity and β -adrenergic receptor reactivity of erythrocyte membranes (β -ARMe) in ischemic heart disease (IHD) patients with clinical forms of arterial hypertension of high cardiovascular risk during coronary artery bypass grafting with anesthetic management including nitric oxide.

Materials and methods. In this randomized study with parallel distribution, 36 patients (male – 66.7%; average age – 68 [63; 70] years) with IHD and clinical forms of arterial hypertension of high cardiovascular risk were enrolled. According to the indications, all patients underwent elective coronary artery bypass grafting (CABG) using extracorporeal circulation (ECC). Patients were randomly divided into the main and control groups. Patients of the main group intraoperatively received NO at the concentration of 80 ppm first in the breathing circuit and then in the ECC circuit. Patients of the control group underwent CABG with standard mechanical lung ventilation and ECC. Before connecting to the ECC, at the end of ECC, and 1 day after CABG, all patients underwent clinical, laboratory, and instrumental tests in accordance with the clinical standards, β -ARMe was assessed, and the concentration of norepinephrine and epinephrine in the blood plasma was determined by ELISA.

Results. At the presurgical stage and 1 day after CABG, the groups did not differ in clinical and biochemical parameters. At the presurgical stage, the median values of β -ARMe in the main and control groups slightly exceeded the upper limits of normal and did not differ significantly. CABG was not accompanied by changes in β -ARMe in the control group. Intraoperative NO donation also did not affect the level of β -ARMe. One day after CABG, neither intergroup differences in β -ARMe nor significant changes in the parameter during follow-up in each group were noted. In both control and main groups, a significant increase in the levels of epinephrine and norepinephrine was detected 1 day after CABG compared to the baseline level. At the same time, there were no intergroup differences in the level of catecholamines either before ECC or 1 day after CABG.

Conclusion. In cardiac surgery with extracorporeal circulation, the use of NO for the purpose of organ protection does not affect the level of β -ARMe and changes in the mediator response of the sympathetic system to stress in patients with IHD and clinical forms of hypertension of high cardiovascular risk.

Keywords: nitric oxide, coronary artery bypass grafting, β -adrenergic receptor reactivity of erythrocyte membranes, epinephrine, norepinephrine

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of the article.

Source of financing. The study was carried out within the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, state registration No. 122020300183-4.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study protocol was approved by the Bioethics Committee at the Cardiology Research Institute of Tomsk NRMC (Minutes No. 208 dated January 20, 2021).

For citation: Rebrova T.Yu., Podoksenov Yu.K., Korepanov V.A., Churilina E.A., Kamenshchikov N.O., Muslimova E.F., Vorozhtsova I.N., Afanasiev S.A. Effects of nitric oxide on sympathoadrenal system activity in patients with ischemic heart disease in coronary artery bypass grafting. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(3):97–106. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-97-106>.

ВВЕДЕНИЕ

Использование техники искусственного кровообращения (ИК) существенно расширило возможности инвазивных вмешательств на сердце. Однако применение ИК повышает риск повреждения других жизненно важных органов [1, 2]. В значительной мере это связано с образованием активных форм кислорода, которые приводят к повреждению мембранных структур эндотелия и клеточных компонентов крови [3, 4]. Искусственное кровообращение наряду с другими негативными факторами, сопровождающимися обширными хирургическими вмешательствами, обуславливает развитие у пациента периоперационного стресса. Хорошо известно, что в организме симпатoadренальная система (САС) активируется при стрессовых реакциях, выполняя адаптационно-трофическую функцию [5, 6]. Большинство пациентов, у которых оперативное вмешательство требует использования ИК, имеют хроническую форму ишемической болезни сердца (ИБС), сочетанную с артериальной гипертензией (АГ). Показано, что у таких пациентов характерно преобладание симпатической регуляции над парасимпатической. Это обуславливает поддержание в крови пациентов стабильно высоких концентраций катехоламинов. Гиперсимпатикотония наряду с изменениями липидного бислоя клеточных мембран под влиянием хронической сосудистой патологии запускает ремоделирование рецепторного аппарата клеток, представленного многокомпонентными комплексами трансмембранных и мембран-связанных белков. В ранее проведенных исследованиях показано, что уровень β -адренореактивности мембран эритроцитов (β -АРМэ) достаточно полно отражает не только состояние β -адренорецепторов (β -АР) эритроцитов, но и общую β -адреноре-

активность организма, а также ее изменение в процессе лечения основного заболевания. [7, 8].

Одним из новых подходов к органопротекции при использовании ИК во время хирургических операций на сердце является применение оксида азота (NO). Использование NO осуществляется путем введения доноров NO, индукторов NO-синтазы или внесения в ингаляционный контур газообразного NO. В зависимости от используемой концентрации NO может оказывать повреждающий или протекторный эффект [9]. Несмотря на публикации последних 10 лет [10–12], фундаментальные патофизиологические механизмы реализации органопротективных эффектов и безопасность экзогенного NO в условиях ИК продолжают изучаться.

Цель исследования – изучить динамику лабораторных показателей активности симпатoadренальной системы и показателя β -адренореактивности мембран эритроцитов у больных ИБС с клиническими формами АГ высокого кардиоваскулярного риска на этапах выполнения операции коронарного шунтирования с анестезиологическим обеспечением, включающим применение оксида азота.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рандомизированное исследование с параллельным распределением были включены 36 пациентов, из них 24 (66,7%) – мужчины. Средний возраст в выборке составил 68 [63; 70] лет. У всех пациентов была диагностирована ИБС с клиническими формами АГ высокого кардиоваскулярного риска.

При формировании выборки руководствовались следующими критериями включения: диагноз ИБС с клиническими формами АГ высокого кардиоваскулярного риска, плановая операция коронарного шунтиро-

вания (КШ), шунтирование 2–4 сосудов в условиях ИК, возраст старше 18 лет, добровольное информированное согласие пациента в письменной форме.

Критериями невключения в исследование служили: отсутствие согласия пациента, онкологические заболевания в анамнезе, критическое состояние до оперативного вмешательства, получение за 3 сут до оперативного вмешательства препаратов норадреналина, адреналина, допамина, фракция выброса левого желудочка <30%, гемотрансфузии за последние 4 мес до операции, метгемоглобинемия (врожденная и приобретенная), геморрагический диатез, внутричерепное кровоизлияние, тяжелая левожелудочковая недостаточность (класс NYHA IV).

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 208 от 20.12.2021). Все пациенты подписали информированное согласие. Согласно показаниям, пациентам были выполнены операции КШ в условиях ИК. Пациенты были рандомизированы на две группы: основную и контрольную. Пациенты основной группы интраоперационно получали NO первоначально в ингаляционный контур, а затем в контур ИК. Пациентам контрольной группы операция КШ была выполнена в условиях стандартной искусственной вентиляции легких и ИК.

Пациенты основной и контрольной групп не различались по клинко-демографическим показателям (табл. 1).

Анестезиологическое обеспечение перед операцией включало премедикацию наркотическими анальгетиками, бензодиазепинами и антигистаминными препаратами. Для индукции анестезии использовали фентанил (3,0–5,0 мкг/кг) и пропофол (1,5 мкг/кг). Для нервно-мышечной блокады использовали пипекурония бромид (0,1 мг/кг). Анестезию поддерживали ингаляцией севофлурана (2–3 об.%) и инфузией фентанила (3,0–5,0 мкг/кг/ч). Искусственную вентиляцию легких проводили аппаратом Drager Primus (Drager AG, Германия) по полузакрытому контуру в режиме Controlled Mandatory Ventilation с управляемым объемом с $FiO_2 = 0,3$ и выше в зависимости от клинической ситуации. Для измерения центрального венозного давления и проведения инфузионно-трансфузионной терапии выполняли катетеризацию центральной вены. Мониторирование АД и забор артериальной крови для анализа кислотно-основного состояния и газового состава крови осуществляли через катетеры, установленные в лучевые артерии справа и слева. Для поддержания анестезии во время ИК выполняли инфузию пропофола через дозатор в дозе 4 мг/кг/ч, а также инфузию фентанила (3,0–5,0 мкг/кг/ч).

Таблица 1

Клинко-демографическая характеристика пациентов			
Показатель	Основная группа, n = 18	Контрольная группа, n = 18	p
Возраст, лет, Me [25; 75]	68 [36; 70]	68 [61; 70]	0,849
Мужчины, n (%)	12 (66,7 %)	12 (66,7%)	1
Женщины, n (%)	6 (33,3%)	6 (33,3%)	1
ИМТ, кг/м ² , M ± SD	31,7 ± 4,79	30,7 ± 5,30	0,555
ФВ ЛЖ, %, Me [25; 75]	60 [46; 65]	56 [45; 65]	0,924
НРС, n (%)	4 (22,2 %)	7 (38,9 %)	0,471
ФП, n (%)	4 (22,2 %)	3 (16,7 %)	1
СН ФК I, n (%)	1 (5,6 %)	1 (5,6 %)	0,850
СН ФК II, n (%)	6 (33,3 %)	4 (22,2 %)	0,850
СН ФК III, n (%)	11 (61,1 %)	13 (72,2 %)	0,850
ПИКС, n (%)	11 (61,1 %)	13 (72,2 %)	0,725
ГБ 3-й степени, n (%)	18 (100 %)	18 (100 %)	1
ХСН ФК (NYHA) I, n (%)	2 (11,1 %)	2 (11,1 %)	0,510
ХСН ФК (NYHA) II, n (%)	7 (38,9 %)	11 (61,1 %)	0,510
ХСН ФК (NYHA) III, n (%)	9 (50,0 %)	5 (27,8 %)	0,510
СД, n (%)	7 (38,9 %)	5 (27,8 %)	0,725
ХБП С1, n (%)	1 (5,6 %)	3 (16,7 %)	0,139
ХБП С2, n (%)	7 (38,9 %)	12 (66,7 %)	0,139
ХБП С3а, n (%)	9 (50,0 %)	3 (16,7 %)	0,139
ХБП С4, n (%)	1 (5,6 %)	0 (0,0%)	0,139
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	79,8 ± 13,2	62,2 ± 13,9	0,0004
Курение, n (%)	11 (61,1 %)	7 (38,9 %)	0,318

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; НРС – нарушения ритма сердца; ФП – фибрилляция предсердий; СН – стенокардия напряжения; ФК – функциональный класс; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ГБ – гипертоническая болезнь; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

В процессе выполнения операции КШ проводили расширенный интраоперационный мониторинг состояния пациентов, который включал: непрерывный анализ электрокардиограммы (ЭКГ), капнометрию, капнографию, инвазивное измерение АД, пульсоксиметрию, измерение диуреза, термометрию с установлением термодатчика в ротоглотку, а также мониторинг показателей концентрации NO/NO₂. Для оценки адекватности проведения анестезии и ИК осуществляли мониторинг показателей кислотно-основного статуса, гематокрита, гемоглобина и лактата, используя анализатор STAT PROFILE Critical Care Xpress (Nova Biomedical, США).

Искусственное кровообращение проводили аппаратом фирмы Stockert (Stockert GmbH, Германия) в непальсирующем режиме. Перфузионный индекс составил 2,5 л/мин/м². Подключение к ИК осуществляли по стандартной методике по схеме «аорта – правое предсердие». Для обеспечения ги-

покоагуляции до ИК вводили гепарин в дозе 3 мг/кг с поддержанием времени активированного свертывания >480 с. Во время ИК поддерживали температуру в ротоглотке 35,5–36,6 °С, уровень гемоглобина в крови ≥ 80 г/л, среднее артериальное давление 50–80 мм рт. ст. Защита миокарда достигалась путем перфузии восходящей аорты или коронарной артерии (в случаях аортальной недостаточности) холодным (5–8 °С) кристаллоидным раствором (Custodiol НТК-Bretschneider; Dr Franz Köhle rChemie GmbH, Bensheim, Германия) в дозе 3 мл/кг в течение 6–8 мин согласно инструкции производителя. Использовалась локальная гипотермия с ледяной кашцей. После окончания ИК выполняли инактивацию гепарина протамином из расчета 1 : 1.

Пациентам основной группы сразу после интубации трахеи осуществляли интраоперационную доставку NO в концентрации 80 ppm в контур наркозно-дыхательного аппарата и далее после начала ИК – в контур экстракорпоральной циркуляции. После отлучения от ИК доставку NO вновь возобновляли в контур наркозно-дыхательного аппарата в концентрации 80 ppm до завершения оперативного вмешательства. Доставку и мониторинг NO/NO₂ осуществляли с помощью образца установки плазмохимического синтеза NO АПТ-NO-01 (Tiano, РФЯЦ-ВНИИЭФ, предприятие Госкорпорации «Росатом», г. Саров, Россия). Максимально допустимой концентрацией NO₂ в основной группе считали 2 ppm.

Всем пациентам на сроках проведения операции КШ перед подключением и в конце ИК, 1-е сут после операции КШ выполняли комплекс клинических и лабораторно-инструментальных исследований согласно стандартам медицинской практики. На этих же сроках оценивали β -адренореактивность организма на основании измерения показателя β -АРМэ с использованием набора реагентов «Бета-АРМ-Агат» (ООО «Агат-Мед», Россия, <https://www.agat.ru/documents/instructions/4994/>). Метод основан на факте торможения гемолиза эритроцитов, помещенных в гипоосмотическую среду, в присутствии селективного β -адреноблокатора. Согласно протоколу производителя, величины β -АРМэ у 93% практически здоровых лиц находятся в диапазоне 2,0–20,0%, что отражает повышение осморезистентности эритроцитов в результате связывания адреноблокатора с β -АР. Более высокие величины β -АРМэ отражают сниженную осморезистентность эритроцитов и, следовательно, меньшую степень связывания адреноблокатора с β -АР за счет снижения количества рецепторов на мембране клеток или их десенситизации.

Для оценки активности САС в плазме крови пациентов обеих групп перед подключением ИК и через

1 сут после операции КШ определяли концентрацию норадреналина и адреналина с использованием ИФА наборов для количественного определения катехоламинов (IBL CatCombi ELISA, Германия).

Статистическую обработку результатов проводили в программе Statistica 10.0. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка, так как количество пациентов в исследуемой выборке составило менее 50 человек. При нормальном распределении непрерывные переменные представляли в виде средней величины и стандартного отклонения – $M \pm SD$, в отсутствие нормального распределения – в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей – $Me [25; 75]$. Качественные данные выражали в абсолютных и относительных величинах – n (%). Сравнение количественных показателей в независимых выборках осуществляли с помощью t -теста для нормально распределенных величин либо U -теста Манна – Уитни для величин, распределение которых отличалось от нормального. Сравнение количественных показателей в зависимых выборках осуществляли с помощью t -теста для нормально распределенных величин либо теста Вилкоксона для величин, распределение которых отличалось от нормального. Для сравнения двух выборок по качественным признакам использовали точный критерий Фишера. Критическим уровнем значимости принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 2 представлены показатели, характеризующие периоперационный период. Проведение процедуры донации NO в ингаляционный, а затем в перфузионный контур приводило к увеличению длительности операции, не достигшей статистической значимости. Основная и контрольная группы не различались по длительности ИК, времени пережатия аорты, объему интраоперационной потери крови. Группы были сопоставимы по уровню АД до подключения ИК и во время ИК. Также не выявлено межгрупповых различий по показателям кислотно-основного статуса, гематокрита, гемоглобина и лактата на этапах проведения операции КШ.

В табл. 3 представлены результаты определения клинико-биохимических показателей крови в основной и контрольной группах.

Видно, что в нашем исследовании хирургические вмешательства не привели к значимым межгрупповым различиям. Наряду с этим в обеих группах зафиксировано значимое повышение КФК, КФК-МВ, АСТ, АЛТ и снижение общего белка по истечении 1-х сут после операции КШ по сравнению с дооперационным периодом.

Таблица 2

Характеристика периоперационного периода			
Показатель	Основная группа, <i>n</i> = 18	Контрольная группа, <i>n</i> = 18	<i>p</i>
Длительность операции, мин, <i>Me</i> [25; 75]	300 [260; 330]	270 [240; 300]	0,058
Длительность ИК, мин, <i>M</i> ± <i>SD</i>	95,50 ± 25,50	82,00 ± 15,04	0,062
Время пережатия аорты, мин, <i>M</i> ± <i>SD</i>	58,75 ± 18,67	48,50 ± 15,47	0,089
Ср. АД до ИК, мм рт. ст., <i>M</i> ± <i>SD</i>	104,59 ± 40,56	122,73 ± 36,83	0,128
Ср. АД во время ИК, мм рт. ст., <i>M</i> ± <i>SD</i>	56,29 ± 6,89	53,35 ± 5,23	0,064
Кровоточность при операции, мл, <i>Me</i> [25; 75]	1000 [800; 1000]	1000 [800; 1000]	0,949
Показатели гомеостаза на этапах операции КШ			
До подключения ИК			
pH, <i>Me</i> [25; 75]	7,39 [7,37; 7,43]	7,40 [7,37; 7,41]	0,646
Лактат, ммоль/л, <i>Me</i> [25; 75]	1,1 [0,9; 1,4]	1,1 [0,9; 1,4]	1
Hb, г/л, <i>Me</i> [25; 75]	130 [123; 141]	132 [120; 137]	0,812
Hct, %, <i>M</i> ± <i>SD</i>	36,90 ± 3,75	38,44 ± 3,38	0,216
Конец ИК			
pH, <i>Me</i> [25; 75]	7,41 [7,38; 7,40]	7,38 [7,37; 7,42]	0,223
Лактат, ммоль/л, <i>Me</i> [25; 75]	1,5 [1,3; 2,1]	1,4 [1,0; 1,6]	0,064
Hb, г/л, <i>Me</i> [25; 75]	94,5 [85,0; 101,0]	95,0 [87,0; 101,0]	0,776
Hct, %, <i>M</i> ± <i>SD</i>	25,61 ± 3,18	27,00 ± 3,14	0,197
Конец операции КШ			
pH, <i>Me</i> [25; 75]	7,35 [7,35; 7,40]	7,38 [7,37; 7,40]	0,448
Лактат, ммоль/л, <i>Me</i> [25; 75]	1,5 [1,2; 2,1]	1,4 [1,1; 1,6]	0,107
Hb, г/л, <i>Me</i> [25; 75]	100,5 [92,0; 108,0]	103,5 [93,0; 112,0]	0,579
Hct, %, <i>M</i> ± <i>SD</i>	27,56 ± 3,22	28,89 ± 3,46	0,239
1-е сут после КШ			
pH, <i>Me</i> [25; 75]	7,42 [7,40; 7,44]	7,43 [7,38; 7,44]	0,591
Лактат, ммоль/л, <i>Me</i> [25; 75]	1,9 [1,5; 2,1]	1,8 [1,5; 2,3]	0,739
Hb, г/л, <i>Me</i> [25; 75]	104 [92; 115]	106 [86; 119]	0,800
Hct, %, <i>M</i> ± <i>SD</i>	30,13 ± 3,99	29,57 ± 4,79	0,702

Примечание. Ср. АД – среднее артериальное давление; pH – водородный показатель или показатель кислотности; Hb – гемоглобин; Hct – гематокрит.

Таблица 3

Динамика клинических и биохимических показателей крови на этапах исследования			
Показатель	Основная группа, <i>n</i> = 18	Контрольная группа, <i>n</i> = 18	<i>p</i>
До проведения КШ			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, <i>M</i> ± <i>SD</i>	7,19 ± 1,76	7,52 ± 2,32	0,637
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, <i>M</i> ± <i>SD</i>	240,78 ± 71,89	223,61 ± 50,25	0,412
СОЭ, мм/ч, <i>Me</i> [25; 75]	6 [4; 15]	6 [5; 8]	0,832
КФК, ед/л, <i>Me</i> [25; 75]	73 [47; 120]	93 [76; 127]	0,223
КФК-МВ, ед/л, <i>Me</i> [25; 75]	19 [16; 24]	20 [15; 24]	0,899
Глюкоза, ммоль/л, <i>Me</i> [25; 75]	5,9 [5,3; 6,5]	7,2 [5,7; 7,9]	0,101
Мочевина, ммоль/л, <i>Me</i> [25; 75]	5,7 [5,0; 6,7]	4,3 [4,2; 7,8]	0,250
Креатинин, мкмоль/л, <i>Me</i> [25; 75]	94 [87; 119]	82 [76; 88]	0,001
СРБ, мг/л, <i>Me</i> [25; 75]	5,1 [1,2; 13,2]	3,5 [1,0; 12,4]	0,486
Общий белок, г/л, <i>M</i> ± <i>SD</i>	70,3 ± 6,1	72,9 ± 9,1	0,399
АЛТ, ед/л, <i>Me</i> [25; 75]	18,2 [16,0; 23,0]	21,8 [10,0; 42,6]	0,569
АСТ, ед/л, <i>Me</i> [25; 75]	18,6 [13; 24,9]	22,4 [16; 26]	0,429
Билирубин общий, мкмоль/л, <i>Me</i> [25; 75]	12,8 [10,0; 18,7]	11,6 [9,7; 19,5]	0,857
1-е сут после КШ			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, <i>M</i> ± <i>SD</i>	11,59 ± 3,01, * <i>p</i> = 0,035	11,22 ± 2,99, * <i>p</i> = 0,48	0,719
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, <i>M</i> ± <i>SD</i>	183,44 ± 71,68, * <i>p</i> = 0,678	165,89 ± 47,31, * <i>p</i> = 0,834	0,392
КФК, ед/л, <i>Me</i> [25; 75]	754 [558; 993], * <i>p</i> = 0,001	783 [569; 1250], * <i>p</i> = 0,001	0,564
КФК-МВ, ед/л, <i>Me</i> [25; 75]	34 [32; 43], * <i>p</i> = 0,001	35 [28; 42], * <i>p</i> = 0,045	0,817
Глюкоза, ммоль/л, <i>Me</i> [25; 75]	9,2 [7,6; 10,9], * <i>p</i> = 0,036	9,7 [8,2; 11,6], * <i>p</i> = 0,05	0,643

Показатель	Основная группа, $n = 18$	Контрольная группа, $n = 18$	p
Мочевина, ммоль/л, $Me [25; 75]$	7,1 [5,9; 8,3], * $p = 0,002$	6,6 [5,8; 8,3], * $p = 0,449$	0,607
Креатинин, мкмоль/л, $Me [25; 75]$	104,5 [84,0; 133,0], * $p = 1,0$	94,0 [76,0; 116,0], * $p = 0,05$	0,211
СРБ, мг/л, $Me [25; 75]$	149 [128; 169], * $p = 0,000$	139 [115; 160], * $p = 0,000$	0,628
Общий белок, г/л, $M \pm SD$	53,67 \pm 4,89, * $p = 0,001$	53,33 \pm 5,61, * $p = 0,013$	0,875
АЛТ, ед/л, $Me [25; 75]$	35 [27; 46], * $p = 0,009$	32 [15; 43], * $p = 0,239$	0,646
АСТ, ед/л, $Me [25; 75]$	57 [39; 68], * $p = 0,001$	53 [43; 72], * $p = 0,002$	0,962
Билирубин общий, мкмоль/л, $Me [25; 75]$	10,7 [8,6; 18,7], * $p = 0,802$	12,1 [8,7; 27,7], * $p = 0,795$	0,681

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаргатаминотрансфераза; КФК – креатинфосфокиназа; КФК-МВ – сердечная фракция креатинфосфокиназы; p – уровень значимости различий показателей между группами. * p – уровень значимости различий показателя между сроками наблюдения в группе.

Повышение активности сывороточных биомаркеров клеточного повреждения и снижение общего белка в послеоперационном периоде, несомненно, обусловлены большим объемом оперативного вмешательства на тканях грудной клетки и сердца. Значимое повышение концентрации мочевины в плазме крови в послеоперационном периоде было зафиксировано только в основной группе пациентов. Однако это не привело к значимому межгрупповому различию на этом этапе наблюдения.

В табл. 4 представлены клинические показатели пациентов основной и контрольной групп, отражаю-

щие течение их раннего послеоперационного периода. Согласно представленным данным, использование оксида азота при выполняемом хирургическом вмешательстве не приводило к появлению статистически значимых межгрупповых различий. Однако обращает на себя внимание факт отсутствия интраоперационных инфарктов миокарда и олигоанурии в основной группе. Напротив, в контрольной группе частота встречаемости инфаркта миокарда и олигоанурии составила по 22,2%. В силу небольшой выборки межгрупповые различия не достигли критического уровня значимости.

Таблица 4

Характеристика раннего послеоперационного периода			
Показатель	Основная группа, $n = 18$	Контрольная группа, $n = 18$	p
Ревизия, n (%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)	1
Интраоперационные осложнения, n (%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)	1
Продолжительность ИВЛ, мин, $Me [25; 75]$	550 [395; 1040]	480 [390; 625]	0,517
Наложение трахеостомы, n (%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)	1
Пневмония, n (%)	4 (22,2%)	6 (33,3%)	0,711
ДН (потребность в кислородной поддержке), n (%)	3 (16,7%)	4 (22,2%)	1
Диурез на 1-е сут после операции, мл, $Me [25; 75]$	3275 [2350; 3900]	3550 [2400; 3900]	0,874
Олигоанурия (<0,5 мл/кг/ч), n (%)	0 (0,0%)	4 (22,2%)	0,104
ОИМ, n (%)	0 (0,0%)	4 (22,2%)	0,104
ФП в послеоперационном периоде, n (%)	3 (16,7%)	7 (38,9%)	0,264
Делирий, n (%)	3 (16,7%)	3 (16,7%)	1
ОНМК, n (%)	1 (5,6%)	2 (11,1%)	1
Стул (сут после операции), $Me [25; 75]$	4 [3; 4]	4 [3; 5]	0,319
Койко-дней в ОРИТ, $Me [25; 75]$	1 [1; 6]	1 [1; 6]	1
Койко-дней в стационаре, $Me [25; 75]$	17,5 [16,0; 26,0]	19,5 [16,0; 31,0]	0,527

Примечание. ДН – дыхательная недостаточность; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Результаты оценки концентрации в крови пациентов катехоламинов отражены на рисунке. В нашем исследовании у пациентов контрольной группы выявлено значимое повышение уровня адреналина через 1 сут после операции по сравнению с уровнем до подключения аппарата ИК ($p = 0,005$). Повышение адреналина в послеоперационном пери-

оде зафиксировано и в основной группе ($p = 0,003$) (рис. 1, а). При этом медианы концентрации адреналина в основной группе до операции и через сутки после были выше по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля. Однако эти различия все же не достигали статистической значимости ($p = 0,063$ и $p = 0,095$ соответственно).

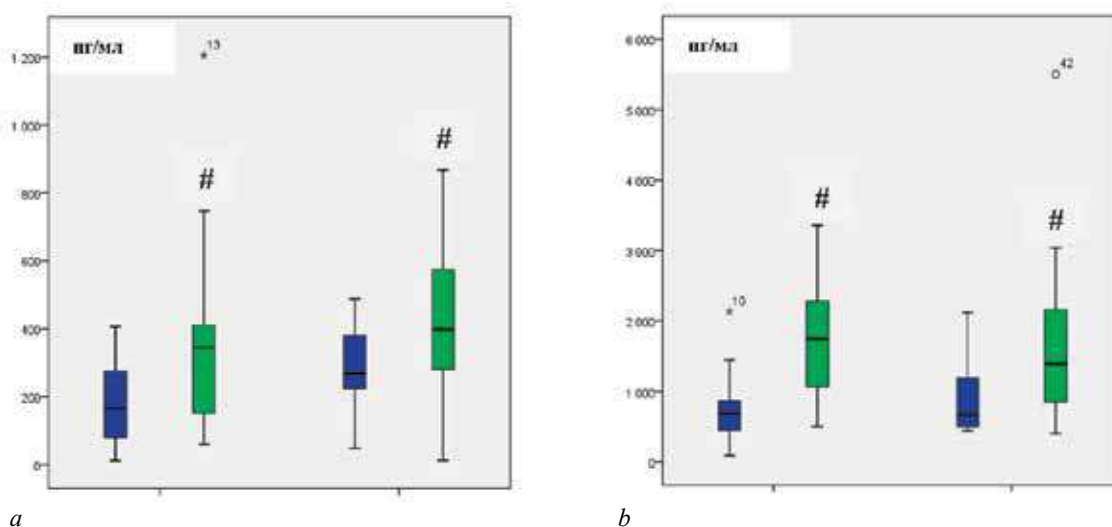


Рисунок. Концентрация адреналина (а) и норадреналина (b) в основной и контрольной группе пациентов на этапах выполнения операции коронарного шунтирования: # наличие значимого различия показателя в группе на этапах наблюдения, ■ – перед подключением ИК; ■ – через 1 сут после операции КШ

Аналогичная динамика уровня норадреналина на сроках до ИК и через 1 сут после операции была отмечена в контрольной группе ($p < 0,001$) и основной группе ($p = 0,006$) (см. рис. b). При этом группы не различались по уровню норадреналина как до ИК ($p = 0,318$), так и через 1 сут после операции ($p = 0,560$).

Значения показателя β -АРМэ представлены в табл. 5 и отражают как его исходные уровни, так и последующие изменения. Видно, что для обеих групп пациентов исходные значения β -АРМэ находились на верхней границе референсного диапазона. Выполнение операции КШ не сопровождалось значимыми изменениями β -АРМэ на этапе окончания операции и через 1 сут после ее окончания. Интраоперационная донация NO не вызвала значимых изменений исследуемого показателя у пациентов основной группы в операционном и постоперационном периоде.

Таблица 5

Показатель β -АРМэ у пациентов при донации оксида азота в ходе операции коронарного шунтирования, Me [25; 75]			
Срок наблюдения	Основная группа, n = 18	Контрольная группа, n = 18	p
До КШ	21,9 [14,3; 26,1]	21,2 [13,3; 26,2]	0,972
В конце КШ	18,6 [13,5; 34,2]	20,8 [15,3; 27,5]	0,851
Через 1 сут после КШ	25,3 [18,8; 42,7] * $p = 0,169$	21,0 [14,3; 30,9] * $p = 0,838$	0,187

Примечание. КШ – коронарное шунтирование; β -АРМэ – β -адренореактивность мембран эритроцитов; p – уровень значимости различий между группами.

*p – уровень значимости различий параметра внутри группы на этапах до КШ и через 1 сут после КШ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Перевод организма пациента на искусственное кровообращение является неотъемлемым этапом проведения операции КШ и повышает риск развития повреждения жизненно важных органов [13, 14]. Одним из новых подходов к органопroteкции является применение оксида азота. Эффекты NO носят дозозависимый характер, что обусловлено образованием физиологически активных метаболитов NO и его взаимодействием с различными молекулярными мишенями [9, 10]. В частности, для кардиомиоцитов показано, что активация iNOS или донация NO подавляет β -адренергически стимулированную функцию риадиноновых рецепторов через цГМФ-независимый путь [15]. Этот механизм ограничивает β -адренергическую чувствительность миокарда и может быть важным сигнальным путем реализации повреждающих эффектов NO.

Выполненные клинические и лабораторно-инструментальные исследования не выявили позитивных или негативных эффектов применения оксида азота в дозе 80 ppm при проведении КШ. Отсутствие значимых различий значений β -АРМэ в основной и контрольной группе на этапе включения свидетельствует о том, что у включенных в исследование пациентов с ИБС и клиническими формами АГ отсутствовало напряжение рецепторного звена САС. Стабильность показателя β -АРМэ в основной группе на послеоперационных сроках является еще одним доказательством безопасности применения NO в процессе выполнения КШ. Есть все основания говорить об отсутствии у NO эффектов, связанных

с прямым влиянием на активность рецепторного звена САС. В то же время мы установили факт повышения и в основной, и в контрольной группах на послеоперационном этапе концентрации в крови симпатических медиаторов норадреналина (в 1,5 и 2,0 раза соответственно) и адреналина (в 2,1 и 2,5 раза соответственно), что указывает на очевидную вовлеченность САС в поддержание внутреннего гомеостаза оперируемых пациентов. Однако отсутствие изменений показателя β -АРМэ как на сроке отключения ИК, так и спустя 1 сут после операции у пациентов контрольной группы свидетельствует об адекватной премедикации. Можно заключить, что проведение интраоперационной донации NO не повлияло на показатели медиаторного обмена симпатической системы, что также подтверждает безопасность используемой дозы оксида азота.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование NO с целью органопротекции не влияет на уровень β -адренореактивности эритроцитов и динамику медиаторного ответа симпатической системы на стресс у пациентов с ИБС, имеющих клинические формы АГ высокого кардиоваскулярного риска, при кардиохирургических операциях с использованием искусственного кровообращения.

Ограничение настоящего исследования: небольшое количество пациентов, включенных в исследование и прошедших полный цикл обследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Ostermann M., Lumlertgul N., Wilson F.P. Predictive models for acute kidney injury following cardiac surgery: the importance of accurate and actionable prediction. *JAMA*. 2022;327(10):927–929. DOI: 10.1001/jama.2022.1823. PMID: 35258544.
- Zou M., Yu L., Lin R., Feng J., Zhang M., Ning S. et al. Cerebral autoregulation status in relation to brain injury on electroencephalogram and magnetic resonance imaging in children following cardiac surgery. *J. Am. Heart Assoc.* 2023;12(12):e028147. DOI: 10.1161/JAHA.122.028147.
- Ottolenghi S., Sabbatini G., Brizzolari A., Samaja M., Chiumello D. Hyperoxia and oxidative stress in anesthesia and critical care medicine. *Minerva Anesthesiol.* 2020;86(1):64–75. DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13906-5.
- Реброва Т.Ю., Шипулин В.М., Афанасьев С.А., Воробьева Е.В., Кийко О.Г. Опыт применения аскорбиновой кислоты как антиоксиданта у пациентов после операции коронарного шунтирования с использованием искусственного кровообращения. *Кардиология*. 2012;52(7):73–76.
- Гуцол Л.О., Гузовская Е.В., Серебрянникова С.Н., Семицкий И.Ж. Стресс (общий адаптационный синдром): лекция. *Байкальский медицинский журнал*. 2022;1(1):70–80. DOI: 10.57256/2949-0715-2022-1-1-70-80.
- Muslimova E., Rebrova T., Kondratieva D., Korepanov V., Sonduev E., Kozlov B. et al. Expression of the β 1-adrenergic receptor (*ADRB1*) gene in the myocardium and β -adrenergic reactivity of the body in patients with a history of myocardium infarction. *Gene*. 2022;844:146820. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146820.
- Малкова М.И., Булашова О.В., Хазова Е.В. Определение адренореактивности организма по адренорецепции клеточной мембраны при сердечно-сосудистой патологии. *Практическая медицина*. 2013;71(3):20–23.
- Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Корепанов В.А., Ахмедов Ш.Д., Афанасьев С.А. Бета-адренореактивность мембран эритроцитов и экспрессия бета1-адренорецепторов кардиомиоцитов у пациентов с сердечной недостаточностью с различной фракцией выброса левого желудочка. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2024;39(1):44–49. DOI: 10.29001/2073-8552-2023-561.
- Porrini C., Ramarao N., Tran S.L. Dr. NO and Mr. Toxic – the versatile role of nitric oxide. *Biol. Chem.* 2020;401(5):547–572. DOI: 10.1515/hsz-2019-0368.
- Signori D., Magliocca A., Hayashida K., Graw J.A., Malhotra R., Bellani G. et al. Inhaled nitric oxide: role in the pathophysiology of cardio-cerebrovascular and respiratory diseases. *Intensive Care Med. Exp.* 2022;10(1):28. DOI: 10.1186/s40635-022-00455-6.
- Bhatia V., Elnagary L., Dakshinamurti S. Tracing the path of inhaled nitric oxide: Biological consequences of protein nitrosylation. *Pediatr. Pulmonol.* 2021;56(2):525–538. DOI: 10.1002/ppul.25201.
- Ntessalen M., Procter N.E.K., Schwarz K., Loudon B.L., Minnion M., Fernandez B.O. et al. Inorganic nitrate and nitrite supplementation fails to improve skeletal muscle mitochondrial efficiency in mice and humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 2020;111(1):79–89. DOI: 10.1093/ajcn/nqz245.
- Бокерия Л.А., Милюевская Е.Б., Прянишников В.В., Орлов И.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2023. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ, 2024:344.
- Джитавя Т.Г., Шамсиев Г.А., Абдуллоев О.К., Филаретова О.В., Агафонов И.А., Кусраев Г.А. и др. Определяющие факторы раннего восстановления пациентов, перенесших открытые операции на сердце. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2024;66(1):99–112. DOI: 10.24022/0236-2791-2024-66-1-99-112.
- Ziolo M.T., Katoh H., Bers D.M. Expression of inducible nitric oxide synthase depresses beta-adrenergic-stimulated calcium release from the sarcoplasmic reticulum in intact ventricular myocytes. *Circulation*. 2001;104(24):2961–2966. DOI: 10.1161/hc4901.100379.

Вклад авторов

Реброва Т.Ю. – определение адреналина и норадреналина методом ИФА, анализ и интерпретация данных, написание рукописи. Подоксенов Ю.К. – разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация клинических данных, проверка критически важного интеллектуального содержания статьи. Корепанов В.А. – определение адренореактивности эритроцитов, статистический анализ лабораторных показателей. Чурилина Е.А. – сбор, обработка и статистический анализ клинических показателей. Каменщиков Н.О. – разработка критериев включения или невключения в исследование, подбор и включение пациентов в исследование согласно критериям, подписание у пациентов информированного согласия. Муслимова Э.Ф. – формирование базы данных, анализ и интерпретация данных. Ворожцова И.Н. – обсуждение результатов и окончательное утверждение рукописи для публикации. Афанасьев С.А. – разработка концепции и дизайна исследования, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Информация об авторах

Реброва Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, rebrova@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3667-9599>

Подоксенов Юрий Кириллович – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии; ст. науч. сотрудник, лаборатория медицины критических состояний, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, uk@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8939-2340>.

Корепанов Вячеслав Андреевич – мл. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, vakorep41811@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-2818-1419>

Чурилина Елена Александровна – мл. науч. сотрудник, лаборатория медицины критических состояний, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, eas@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3562-9979>

Каменщиков Николай Олегович – канд. мед. наук, руководитель лаборатории медицины критических состояний, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, no@cardio-tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4289-4439>

Муслимова Эльвира Фаритовна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, muslimova@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7361-2161>

Ворожцова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, профессор, профессор отдела научно-образовательной деятельности, Томский НИМЦ, г. Томск, abv1953@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1610-0896>

Афанасьев Сергей Александрович – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, tursky@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

✉ **Реброва Татьяна Юрьевна**, rebrova@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 06.02.2025;
одобрена после рецензирования 18.02.2025;
принята к публикации 27.02.2025