

*На правах рукописи*

**ГАЗИЗОВ ВИЛЬНУР ВИНЕРОВИЧ**

**ОПЕРАЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ ТРОМБЭНДАРТЕРАКТОМИИ В УСЛОВИЯХ  
УМЕРЕННОЙ ГИПОТЕРМИИ: ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА,  
ОСОБЕННОСТИ ПЕРФУЗИИ, РЕЗУЛЬТАТЫ**

14.01.26 - Сердечно-сосудистая хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2021

Работа выполнена в отделе сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор  
академик РАН

Акчурин Ренат Сулейманович

**Официальные оппоненты**

Чернявский Александр Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Паршин Владимир Дмитриевич - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением торакальной хирургии УКБ №1 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится \_\_\_\_\_ 2021г в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.03 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по адресу: 121500, Москва, ул.3-я Черепковская, д. 15а.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и на сайте <http://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2021 г

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

Галяутдинов Дамир Мажитович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

У больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) операция легочной тромбэндартерэктомии (ЛТЭЭ) улучшает ранний и отдаленный прогноз и, как следствие, качество жизни пациента [Wilkens Н. 2018]. Основным критерием эффективности операции является полное удаление организованных тромбов, которое достигается только в условиях сухого операционного поля. Обеспечить сухость операционного поля возможно при помощи полного циркуляторного ареста (ЦА) с применением гипотермии [Madani М., 2012].

Согласно европейским рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии (ЛГ) [ESC/ERS, 2015] операцию необходимо проводить в условиях глубокого охлаждения и с полной остановкой кровообращения не более 20 минут (I класс рекомендаций, уровень доказательности С). Полагают, что такой подход обеспечивает наиболее оптимальную органопroteкцию во время ЦА.

Среди осложнений операции ЛТЭЭ особое внимание отводится реперфузионному отеку легких и неврологическим нарушениям, как наиболее тяжелым, частым, усложняющим и пролонгирующим ранний послеоперационный период. Частота развития реперфузионного отека легких после ЛТЭЭ достигает 13 - 37%, основными проявлениями которого являются гипоксемия, повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и наличие инфильтративных полей на рентгенограмме легких в течение 72 часов после операции. [Korsholm К., 2017, Butchart А.G., 2019].

Неврологические осложнения раннего послеоперационного периода после ЛТЭЭ чаще всего развиваются на 1-3 сутки, чаще всего проявляются экстрапирамидными расстройствами, делирием, переменой настроения и головокружениями. Несмотря на применение глубокой гипотермии, частота неврологических осложнений по данным различных авторов составляет 5 – 11% случаев. [Korsholm К. 2017, Mayer Е., 2011].

В исследовании Surie S. показано, что повреждения ГМ касались его подкорковых структур в области базальных ганглиев, и изменения имели постгипоксический характер. [Surie S., 2010].

Современные методы интраоперационного мониторинга не позволяют достоверно судить об уровне гипотермии в различных структурах ГМ во время операции ЛТЭЭ.

Недостаточно изучена операция ЛТЭЭ в условиях умеренной гипотермии, в том числе накоплено мало данных о ранних результатах операции.

В работе Marsolini M. и соавт. исследовали 347 больных с ХТЭЛГ, которым ЛТЭЭ проводили с применением интермиттирующих остановок кровообращения при различных уровнях гипотермии. Было показано, что у пациентов, прооперированных при умеренном охлаждении, значимо снижалась продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), так же имела место тенденция к снижению частоты неврологических осложнений в раннем послеоперационном периоде, несмотря на более продолжительное общее время остановки циркуляции [Marsolini M., 2012].

С 2010г в отделе сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России проводятся операции ЛТЭЭ у больных с ХТЭЛГ. Опираясь на данные мировой литературы, и собственный опыт проведенных операций, у нас возникло предположение о возможной эффективности и безопасности ЛТЭЭ в условиях умеренной гипотермии.

Существует явная потребность в накоплении данных, касающихся особенностей хирургической методики для ЛТЭЭ в условиях умеренной гипотермии, отбора больных, которым предпочтительно выполнение операции при умеренной гипотермии, а также данных о течении раннего послеоперационного периода.

### **Цель исследования**

Определить безопасность и эффективность легочной тромбэндартерэктомии в условиях умеренной гипотермии у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией.

### **Задачи исследования**

1. Оценить госпитальные результаты ЛЭ у пациентов, оперированных в условиях умеренной гипотермии, и сравнить их с таковыми у больных, оперированных в условиях глубокого охлаждения.

2. Определить факторы, ассоциированные с риском развития ранних послеоперационных осложнений у пациентов с ХТЭЛГ.

3. Сформировать критерии отбора больных с ХТЭЛГ, которым предпочтительнее проведение ЛТЭЭ в условиях умеренной гипотермии.

4. Отработать методику ЛТЭЭ с пересечением верхней полой вены в условиях умеренной гипотермии.

### **Научная новизна**

1. Впервые в России проведено прямое сравнение результатов операции ЛТЭЭ при глубокой и умеренной гипотермии без применения перфузии ГМ.

2. Впервые дана сравнительная, клиничко-функциональная оценка эффективности ЛТЭЭ в условиях умеренной гипотермии, в зависимости от анатомии поражения легочной артерии (ЛА), степени снижения уровня ЛГ и послеоперационных осложнений (дыхательной функции, неврологического статуса, функции почек и печени).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

1. Оптимизирована стратегия выбора глубины гипотермии при операции ЛТЭЭ у больных с ХТЭЛГ при различных типах поражения ЛА.

2. Определен и отработан метод, позволяющий лучше визуализировать операционное поле и наиболее эффективно проводить ЛТЭЭ в условиях умеренной гипотермии.

3. Определена возможность применения метода измерения разницы сатурации артериальной и венозной крови ГМ, для оценки степени подавления его метаболической активности при охлаждении.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Операция ЛЭ в условиях глубокой и умеренной гипотермии одинаково эффективна у пациентов с ХТЭЛГ.

2. У пациентов с ХТЭЛГ на развитие ранних послеоперационных осложнений со стороны легких прямое влияние оказывает дооперационное ЛСС  $\geq 992$  дин  $\times$  сек  $\times$  см<sup>-5</sup>. Развитие ранних неврологических осложнений ассоциировано с временем общего ЦА  $\geq 43$  мин и продолжительностью первой остановки циркуляции  $\geq 15$  мин.

3. ЛЭ в условиях умеренного охлаждения у пациентов с проксимальным типом поражения ЛА сокращает время искусственного кровообращения (ИК).

4. Методика операции ЛЭ с пересечением верхней полой вены обеспечивает хорошую визуализацию и доступность удаляемого материала у «анатомически глубоких» больных.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность, полученных в работе результатов определяется достаточным объемом клинического материала и статистической обработкой данных.

## **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела сердечно - сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

## **Апробация диссертации**

Апробация диссертации состоялась 21 июня 2019 г. на межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 в рецензируемых научно-практических журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований. Основные положения диссертации доложены на VII Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия – 2019» (Москва, 2019 г.).

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 113 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, и списка литературы, включающего 126 источников. Диссертация содержит 12 таблиц, 20 рисунков.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Материалы и методы**

В проспективное исследование включено 63 пациента с ХТЭЛГ. Всем больным на базе отдела сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России была выполнена изолированная ЛТЭЭ. Больные были рандомизированы методом конвертов в 2 группы: 1 группа (n=33) - пациенты с ХТЭЛГ, которым операция выполнена в условиях глубокой гипотермии (18 – 20<sup>0</sup>С), 2 группа (n=30) - пациенты, которым операция выполнена в условиях умеренного охлаждения (21 – 24<sup>0</sup>С).

**Критерии включения в исследование:** операбельное поражение легочных артерий; ФК НК по ВОЗ II-IV; ЛСС более 300 дин × сек × см<sup>-5</sup>; антикоагулянтная терапия в течение не менее 3 месяцев после эпизода ТЭЛА.

**Критерии исключения из исследования:** неоперабельное поражение легочных артерий (преимущественно дистальный тип поражения); сопутствующие заболевания

легких средней и тяжелой степени выраженности; левожелудочковая недостаточность; тяжелый неврологический дефицит, давность мозгового инсульта менее 6 месяцев; необходимость проведения сочетанной операции, например, коронарного шунтирования и/или протезирования клапанов сердца; отказ больного от участия в исследовании.

**Конечные точки:** длительность ЛТЭЭ; продолжительность циркуляторных арестов; количество остановок циркуляции; уровень разницы сатураций артериальной и венозной крови ГМ ( $\Delta\text{SpO}_2$ ); тип поражения ЛА, определенный интраоперационно; систолическое давление в ЛА (СДЛА), среднее давление в ЛА (СрДЛА), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), индекс легочного сосудистого сопротивления (ИЛСС), давление заклинивания ЛА (ДЗЛА), сердечный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ), определенные при помощи катетеризации правых отделов сердца (КПОС); оценка метода с пересечением верхней полой вены (ВПВ) при нестандартной анатомии пациентов (глубина от середины поверхности грудины на уровне правой ЛА до самой глубокой точки удаляемого материала более 20 см); длительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ); частота неврологических осложнений; послеоперационные осложнения; объем кровопотери; уровень печеночных ферментов, креатинина, общего билирубина, мозгового натрийуретического пептида (BNP); функциональный класс недостаточности кровообращения (ФК НК) по ВОЗ; параметры ЭХОКГ (СДЛА, СрДЛА).

### **Протокол операции**

Основной доступ к легочным артериям выполняли через срединную стернотомию. Между аортой и верхней полой веной устанавливали ретрактор для визуализации правой ветви ЛА. У пациентов с «глубокой» анатомией для лучшей визуализации правой легочной артерии выполняли методику с пересечением верхней полой вены. Левую легочную артерию мобилизовывали стандартно. Легочные артерии вскрывали продольно на протяжении около 5 см.

Основной этап операции включал непосредственно легочную эндартерэктомию, выполненную с соблюдением принципа циркулярности. Длительность остановок кровообращения определялась уровнем гипотермии. При глубоком температурном режиме (18-20°C) продолжительность ареста не превышала 20 мин, а при умеренной гипотермии (21-24°C) не более 15 мин. Перед каждым ЦА проводили замеры сатурации крови из яремной вены и вычисляли разницу оксигенации артериальной и венозной крови

( $\Delta SPO_2$ ). Между каждым ЦА проводили реперфузию в течение не менее 10 минут. По уровню распространения тромботических масс, интраоперационно определяли тип поражения ЛА по классификации Madani M.

После завершения ЛЭЭ выполняли ушивание артериотомных разрезов ЛА, согревание пациента и отключение аппарата ИК. Гемостаз, дренирование и ушивание операционной раны осуществляли стандартно.

### Дизайн исследования



### Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных обследования проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов статистики в программе «Statistica 7.0». Оценку связи возможных факторов риска (пол, возраст, антифосфолипидный синдром, значение СКФ по СКD-EPI до операции, уровень исходного ЛСС, продолжительность ИК, пережатия аорты, ПЦА, общая продолжительность ЦА, значение  $\Delta SPO_2$ , время охлаждения и согревания тела пациента) с комбинированными конечными точками плохого исхода со стороны легких,



неврологических осложнений и ОПП проводили с помощью вычисления отношения шансов с использованием метода бинарной логистической регрессии.

В случае нормального распределения вычисляли среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовали t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычисляли медиану (Me), 25% и 75% процентиля (межквартильный размах - МКР). В таких случаях сравнение двух распределений выполняли с использованием U-критерия Манна-Уитни. Статистическую значимость изменений показателей в процессе наблюдения оценивали с использованием непараметрического T-критерия Вилкоксона. Для сравнения двух относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, имеющего два значения, применяли точный критерий Фишера. Во всех случаях статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Исходная клинико-инструментальная характеристика больных

По всем параметрам группы были сопоставимы. Исходная клинико-инструментальная характеристика больных по группам представлена в «Таблицах 1 и 2».

Таблица 1 Общие клинические данные больных

Характеристики пациентов	1 группа (n=33) (18 - 20° С)	2 группа (n=30) (21 - 24° С)	p
Мужчины, n (%)	18 (54,5)	22 (73,3)	0,189
Женщины, n (%)	15 (45,4)	8 (26,7)	0,189
Возраст (лет), Me (МКР)	52 (37; 58)	57 (41; 62)	0,304
Тест 6 МХ (м), Me (МКР)	245 (175; 343)	236 (136; 346)	0,934
ФК II НК, n (%)	5 (15,16)	3 (10)	0,71
ФК III НК, n (%)	14 (42,42)	19 (63,3)	0,131
ФК IV НК, n (%)	14 (42,42)	8 (26,7)	0,29
АФС, n (%)	9 (27,3)	4 (13,3)	0,22

Примечание: АФС – антифосфолипидный синдром, Me – медиана, МКР – межквартильный размах, Тест 6 МХ – тест 6 минутной ходьбы, ФК НК – функциональный класс недостаточности кровообращения по ВОЗ.

Таблица 2 Показатели предоперационной диагностики

Показатели	1 группа (n=33) (18 - 20° C)	2 группа (n=30) (21 - 24° C)	p
Лабораторные исследования:			
BNP (нг\мл), Ме (МКР)	326,2(118,5;468)	279,1(154,7;486,7)	0,812
СКФ по СКД-ЕРІ (мл\мин), Ме (МКР)	93 (78,5; 98)	92 (82; 100)	0,923
Общий билирубин (мкмоль\л), Ме (МКР)	21,5 (16,45; 31,1)	30,6 (14,9; 37,6)	0,342
АЛТ, Ед\л, Ме (МКР)	32 (29; 47)	30 (26; 45)	0,478
Эхокардиография:			
КДР ПЖ апикальный (см), Ме (МКР)	4,8 (4,5; 5,4)	4,9 (4,5; 5,1)	0,687
СДЛА (мм рт. ст.)	88 ± 17,8	89 ± 17,4	0,632
Катетеризация правых отделов сердца:			
СрДЛА (мм рт. ст.)	48,8 ± 8,7	51,7 ± 13	0,345
ДЗЛА (мм рт. ст.)	6,6 ± 2,3	7,28 ± 1,8	0,864
СВ (л\мин)	3,6 ± 0,8	3,5 ± 0,8	0,537
ЛСС (дин × сек × см <sup>-5</sup> )	985 ± 306	1000,3 ± 186,4	0,93

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, ДЗЛА - давление заклинивания легочной артерии, КДР - конечно-диастолический размер, ЛСС - легочное сосудистое сопротивление, Ме – медиана, МКР – межквартильный размах, ПЖ – правый желудочек, СВ – сердечный выброс СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, СКФ по СКД-ЕРІ – скорость клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, СрДЛА - среднее давление в легочной артерии, BNP – мозговой натрийуретический пептид.

### Результаты интраоперационного этапа лечения пациентов обеих групп

Сравнительный анализ интраоперационного этапа лечения пациентов двух групп показал, что во 2 группе (умеренной гипотермии) статистически значимо дольше были продолжительность пережатия аорты и ИК (p = 0,001 и 0,005; соответственно). «Таблица3». Вероятнее всего такие различия связаны с большим числом остановок кровообращения и реперфузионных периодов в момент выполнения основного этапа операции.

Таблица 3 Интраоперационные результаты двух групп больных

Показатели	1 группа (n=33) (18 - 20° С)		2 группа (n=30) (21 - 24° С)		p
Время ИК (мин), Me (МКР)	239,5 (216,5; 276,5)		284,0 (249; 308)		0,001
Время пережатия аорты (мин), Me (МКР)	137 (106; 148,5)		151 (139; 170)		0,005
Температура тела во время ареста (°С), Me (МКР)	19 (17,85; 19,8)		22,5 (22,2; 22,9)		≤0,01
Продолжительность ПЦА (мин), Me (МКР)	17 (11; 19)		13 (12; 15)		0,522
ΔSPO <sub>2</sub> (%), Me (МКР)	2 (1; 2)		3 (3; 3)		≤0,01
Суммарное время ЦА,(мин), Me (МКР)	35,5 (27,0; 48,5)		45,5 (38; 53)		0,059
Кол-во остановок кровообращения, Me (МКР)	2 (2; 3)		3 (3; 4)		0,07
Продолжительность одного ЦА (мин), Me (МКР)	15 (13,5; 17,0)		13,3 (10,5; 14,5)		0,475
Время охлаждения (мин), Me (МКР)	58,0 (84; 97)		65,5 (86,5; 109,5)		0,504
Время согревания (мин), Me (МКР)	87 (80,0; 88,5)		88 (82; 117)		0,487
Тип поражения ЛА (по Madani M.)	Справа	Слева	Справа	Слева	
I, n (%)	2 (6,1)	1 (3,0)	0	0	0,492
II, n (%)	12 (36,4)	17 (51,5)	9 (30)	15 (50)	0,598
III, n (%)	18 (54,5)	15 (45,5)	19 (63,3)	15 (50)	0,612
IV, n (%)	1 (3,0)	0	2 (6,7)	0	0,23
Операции с пересечением ВПВ, n (%)	2 (6,0)		2 (6,6)		1,0

П р и м е ч а н и е: ВПВ – верхняя полая вена, ИК – искусственное кровообращение, ЛА - легочная артерия, Me – медиана, МКР – межквартильный размах, ПЦА – первый циркуляторный арест, ЦА - циркуляторный арест, ΔSPO<sub>2</sub> – разница сатураций артериальной и венозной крови головного мозга.

По характеру и типу поражения легочного русла, согласно хирургической классификации Madani M., группы статистически значимо не различались.

Проксимальный тип поражения ЛА (I и II по Madani M.) имели 8 пациентов в группе 1 и 9 больных в группе 2. При сравнительном межгрупповом анализе интраоперационных результатов двух групп больных с проксимальным типом поражения, время пережатия аорты статистически значимо не различалось (p=0,378). В

группе умеренного охлаждения отмечалось статистически значимое сокращение времени ИК ( $p=0,0001$ ) «Рисунок1», «Рисунок 2».

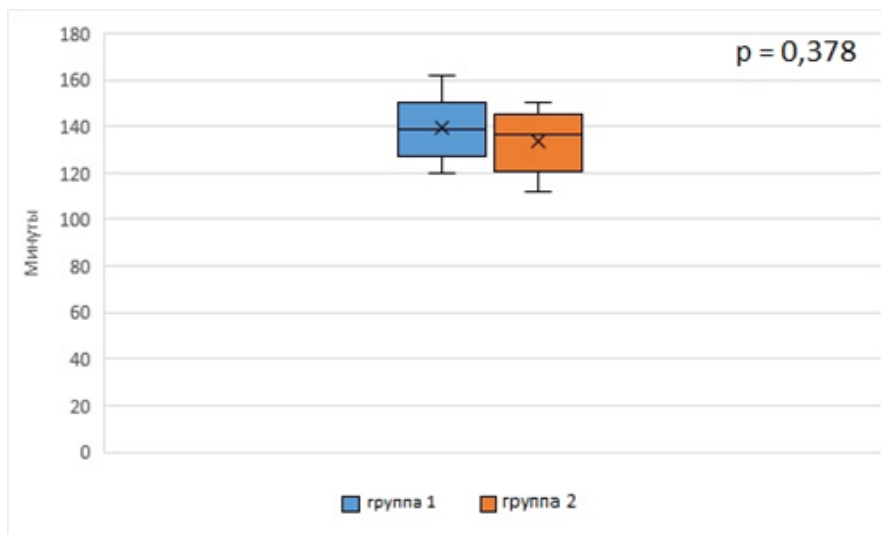


Рисунок 1 - Время пережатия аорты у больных с проксимальным типом поражения легочной артерии

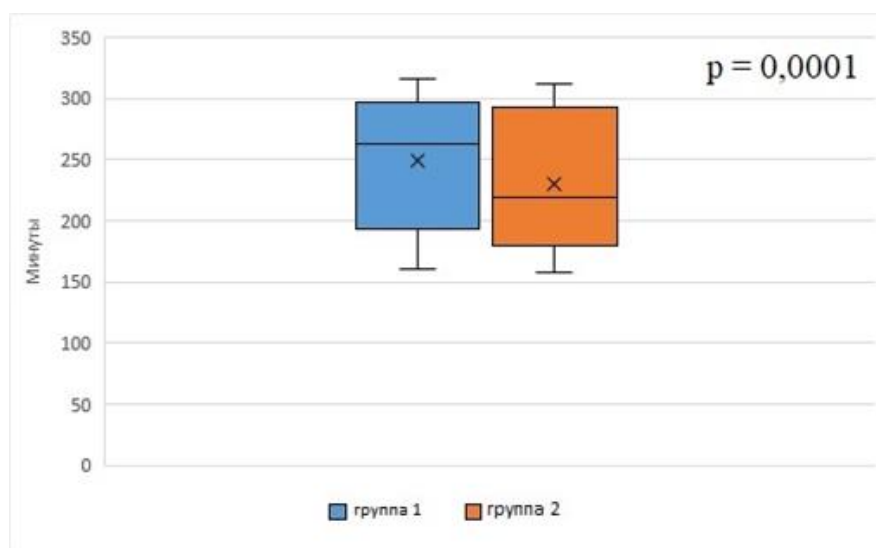


Рисунок 2 - Время искусственного кровообращения у больных с проксимальным типом поражения легочной артерии

Четырех пациентов из общей когорты мы отнесли к категории «анатомически глубоких». Критерием «анатомической глубины» принимали рабочую глубину, которая равна сумме длины рабочей части инструмента – 15 см и глубине погружения руки в рану – 5 см, и составляет 20 см. Если дистанция от края грудины до самой глубокой сегментарной ветви правой ЛА, измеренная на МСКТ превышает рабочую глубину, то таким пациентам мы выполняли операцию с пересечением верхней полой вены. Учитывая

малое количество наблюдений, мы не получили достоверных различий по продолжительности ТЭЭ из правой ЛА у пациентов, прооперированных с пересечением ВПВ и стандартным методом. Однако эта методика позволяет расширить операционное поле, что способствует лучшей визуализации, доступности удаляемого материала и выполнению более качественной ТЭЭ с правой стороны.

### Госпитальные результаты операции

По основным параметрам, отражающим течение раннего послеоперационного периода группы между собой не отличались. «Таблица 4».

Таблица 4 Ранние послеоперационные результаты двух групп больных

Параметры диагностики	1 группа (n=33) (18 – 20° С)	2 группа (n=30) (21 – 24° С)	p
Лабораторные показатели (в реанимации):			
СКФ по СКД-ЕРІ (мл\мин), Ме (МКР)	92 (62; 109)	90 (52; 105)	0,623
Общий билирубин (мкмоль\л), Ме (МКР)	35,0 (25,1; 45)	35,1 (25,1; 50,8)	0,721
АЛТ, Ед\л, Ме (МКР)	92 (64; 115)	85 (58; 112)	0,452
Катетеризация правых отделов сердца (1 сутки после операции):			
СрДЛА (мм рт. ст.)	25,3 ± 4	27,3 ± 5	0,084
ЛСС (дин × сек × см <sup>-5</sup> )	281,5±90,3	293,9 ± 104,3	0,676
СВ (л\мин)	5,2 ± 1	5,4 ± 0,9	0,125
Ранний послеоперационный период:			
Кровопотеря (мл), Ме (МКР)	378 (315; 411)	396 (327; 431)	0,389
Длительность ИВЛ (ч), Ме (МКР)	24 (18; 52)	20 (18; 66)	0,195
Количество дней в реанимации, Ме (МКР)	3 (2; 4)	3 (2; 5)	0,957
Лабораторные показатели (перед выпиской):			
BNP (нг\мл), Ме (МКР)	83,5 (74,5; 101)	153,9 (83; 160)	0,15
СКФ по СКД-ЕРІ (мл\мин), Ме (МКР)	101,0 (91; 115)	103,5 (94; 116)	0,732
Общий билирубин (мкмоль\л), Ме (МКР)	15,7 (11,1; 21)	16,0 (9,9; 18,8)	0,573

Продолжение таблицы 4

Параметры диагностики	1 группа (n=33) (18 – 20° С)	2 группа (n=30) (21 – 24° С)	p
АЛТ, Ед\л, Ме (МКР)	42 (33; 48)	39 (31; 47)	0,743
Эхокардиография (перед выпиской):			
СрдЛА (мм рт. ст.)	24,9 ± 4,5	27,9 ± 4,2	0,256
СДЛА (мм рт. ст.)	36,7 ± 5,9	38,6 ± 10,3	0,395
Госпитальный период:			
Тест 6 МХ (м), Ме (МКР)	470,0 (432; 530)	495,5 (420; 530)	0,879
НК 0 ФК, n (%)	5 (16,1)	3 (10)	0,707
НК I ФК, n (%)	20 (64,5)	19 (63,3)	1,0
НК II ФК, n (%)	6 (19,4)	6 (20)	1,0
НК III ФК, n (%)	0	2 (6,7)	0,229
Количество дней в стационаре, Ме (МКР)	15,5 (12; 22)	13,0 (11,5; 19,5)	0,27

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ЛСС – легочное сосудистое сопротивление, Ме – медиана, МКР – межквартильный размах, СВ – сердечный выброс, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, СКФ по СКД-ЕРІ – скорость клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, СрдЛА – среднее давление в легочной артерии, Тест 6 МХ – тест 6 минутной ходьбы, ФК НК – функциональный класс недостаточности кровообращения по ВОЗ, ВНР – мозговой натрийуретический пептид.

К концу первых суток после операции статистически значительно снизились ЛСС и СрдЛА, увеличился показатель СВ в обеих группах,  $p \leq 0,05$ . Динамика изменений ЛСС, СрдЛА и СВ до хирургического лечения и на первые сутки после операции у пациентов двух групп представлены на «Рисунке 3, 4, 5», соответственно.

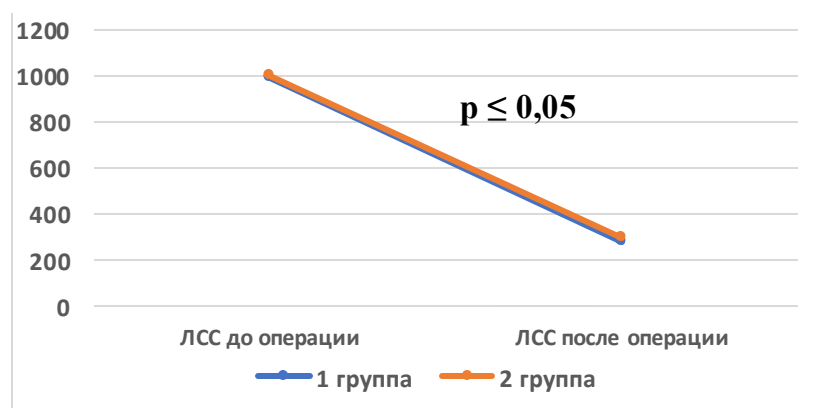


Рисунок 3 - Динамика изменений легочного сосудистого сопротивления до и после операции у пациентов 1 и 2 группы

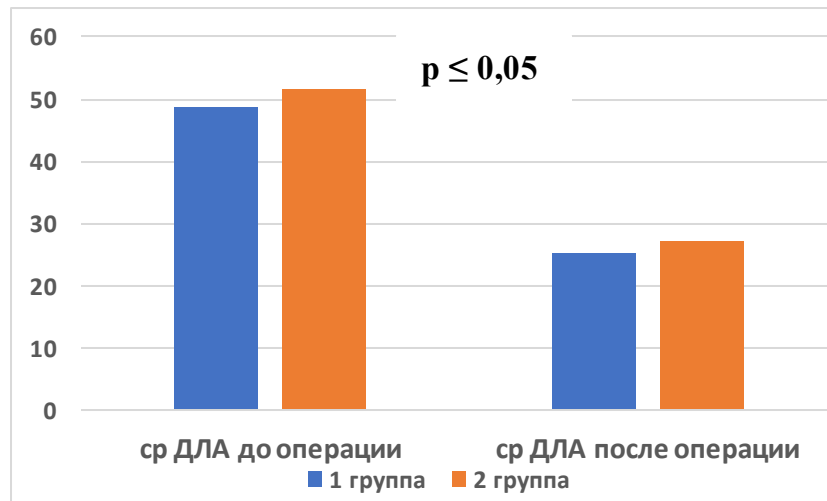


Рисунок 4 - Динамика изменений среднего давления в легочной артерии до и после операции у пациентов 1 и 2 группы

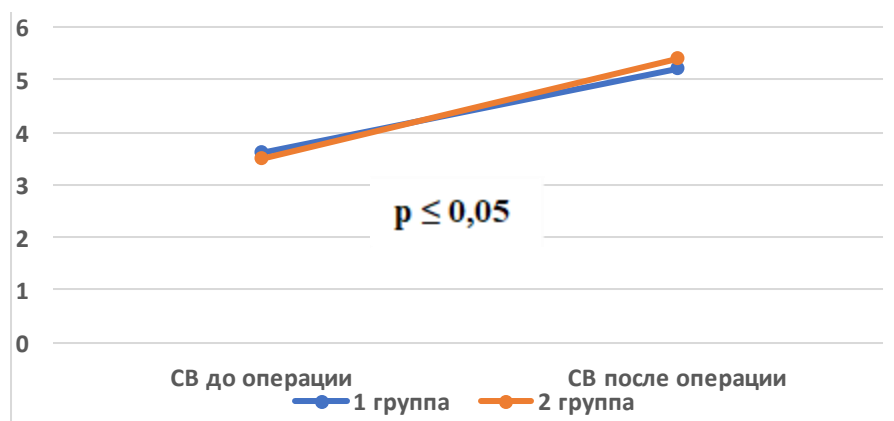


Рисунок 5 - Динамика изменений сердечного выброса до и после операции у больных 1 и 2 группы

Положительная внутригрупповая динамика касалась и ФК. К концу госпитального периода в обеих группах статистически значимо улучшился ФК НК. Данные представлены в «Таблицах 5 и 6».

Таблица 5 Сопряженность функционального класса недостаточности кровообращения у пациентов 1 группы до операции и в госпитальный период

До операции	Госпитальный период				Всего
	ФК НК	0 класс	1 класс	2 класс	
2 класс		1	3	1	5
3 класс		3	7	4	14
4 класс		1	10	3	14
Всего		5	20	6	-

Примечание: ФК НК – функциональный класс недостаточности кровообращения по ВОЗ.

Таблица 6 Сопряженность функционального класса недостаточности кровообращения у пациентов 2 группы до операции и в госпитальный период

До операции	Госпитальный период					Всего
	ФК НК	0 класс	1 класс	2 класс	3 класс	
2 класс		0	2	1	0	3
3 класс		1	12	4	2	19
4 класс		2	6	0	0	8
Всего		3	19	6	2	-

Примечание: ФК НК – функциональный класс недостаточности кровообращения по ВОЗ.

При анализе динамики уровня BNP прослеживается тенденция к статистически значимому снижению после операции в каждой группе (группа 1,  $p=0,1$  и группа 2,  $p=0,08$ ). В первые сутки после операции в обеих группах регистрировалось незначимое повышение уровня креатинина ( $p > 0,05$ ), и статистически значимое повышение общего билирубина и АЛТ в сыворотке крови ( $p \leq 0,05$ ). К концу госпитального периода эти показатели снизились до нормальных значений ( $p \leq 0,05$ ) «Рисунок 6, 7, 8».

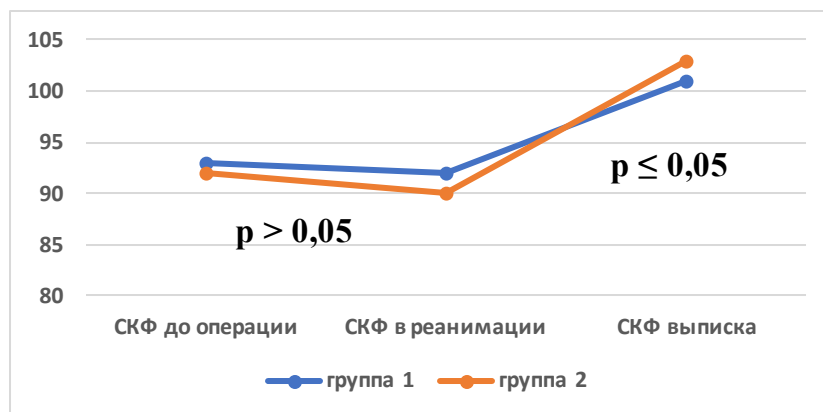


Рисунок 6 - Динамика изменения скорости клубочковой фильтрации у пациентов 1 и 2 группы

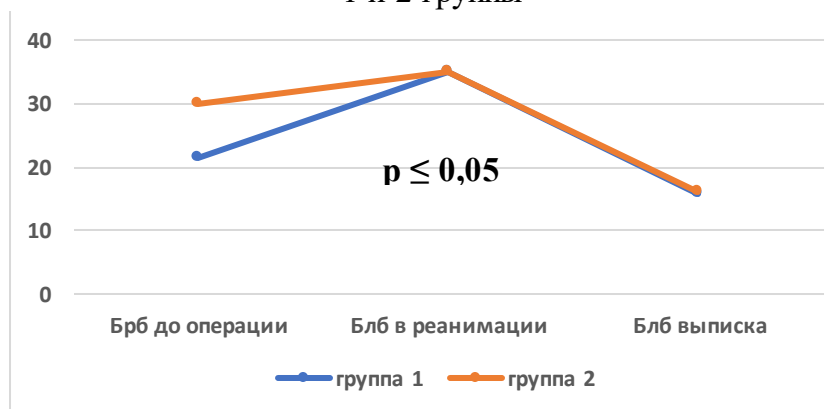


Рисунок 7 - Динамика изменения уровня общего билирубина у пациентов 1 и 2 группы



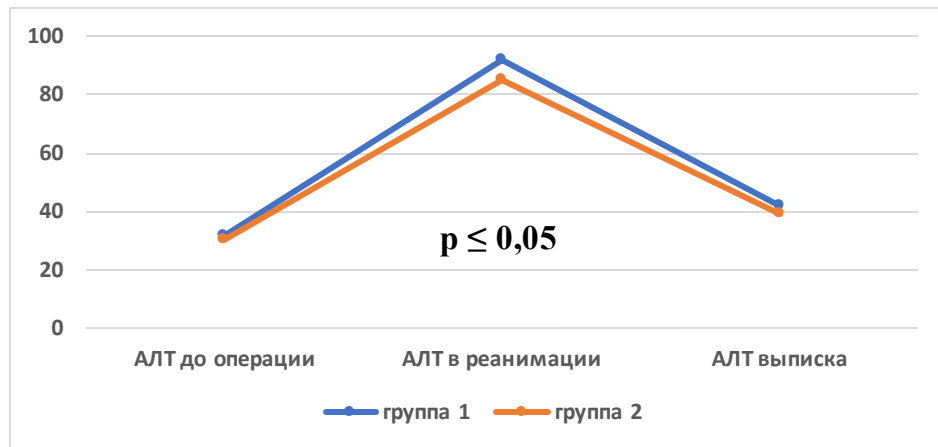


Рисунок 8 - Динамика изменения уровня аланинаминотрансферазы у пациентов 1 и 2 группы

По частоте развития осложнений после операции группы не различались.

Осложнения в раннем послеоперационном периоде представлены в «Таблице 7».

Таблица 7 Осложнения в раннем послеоперационном периоде

Параметр	1 группа (n=33) (18 – 20° С)	2 группа (n=30) (21 – 24° С)	p
Респираторная поддержка >48 ч, n (%)	10	9	1,0
Острое повреждение почек, n (%)	8 (24)	4 (13)	0,339
Пневмоторакс, n (%)	3 (9)	2 (9,4)	1,0
Рестернотомия по поводу продолжающегося кровотечения, n (%)	3 (9)	2 (6,6)	1,0
Кровохарканье, n (%)	1 (3)	3 (9,9)	0,309
Реперфузионный отек, n (%)	2 (6)	2 (6,6)	1,0
Резидуальная легочная гипертензия, n (%)	0	2(6,6)	0,222
Полиорганная недостаточность, n (%)	2 (6)	0	0,493
Летальный исход, n (%)	2 (6)	0	0,493
Пневмония, n (%)	1 (3)	1 (3,3)	1,0
Тромбоз ЛА (рецидив ТЭЛА), n (%)	1 (3)	1 (3,3)	1,0
Комбинированная точка по легочным осложнениям (респираторная поддержка более 48 ч, реперфузионный отек, кровохарканье), n (%)	13 (40,6)	9 (30)	0,597
Экстрапирамидные расстройства, n (%)	2 (6)	3 (10)	0,666
Делирий, n (%)	1 (3)	1 (3,3)	1,0
Шум в ушах, n (%)	0	1 (3,3)	0,483
Параноидальные явления, n (%)	1 (3)	0	1,0
Неврологические события (комбинированная точка), n (%)	3 (9)	5 (16,6)	0,466

Примечание: ЛА – легочная артерия, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

В общей когорте больных мы провели анализ факторов (пол, возраст, антифосфолипидный синдром в анамнезе, уровень исходного ЛСС, продолжительность ИК, время пережатия аорты, общее время ЦА, продолжительность ПЦА, значение разницы сатурации артериальной и венозной крови ГМ, время охлаждения и согревания больного), которые могут быть ассоциированы с риском развития ранних послеоперационных осложнений.

За критерий ранних послеоперационных легочных осложнений была принята комбинированная точка, включающая развитие реперфузионного отека легких, кровохарканье и потребность в длительной респираторной поддержке. Анализ факторов показал, что дооперационный уровень ЛСС  $\geq 992$  дин  $\times$  сек  $\times$  см<sup>-5</sup> ассоциирован с риском развития ранних послеоперационных легочных осложнений (потребность в длительной респираторной поддержке, развитие реперфузионного повреждения легких и кровохарканье), (ОШ = 0,28, ДИ 95% [0,101-0,812],  $p = 0,018$ ). Данные представлены в «Таблице 8».

Таблица 8 Анализ влияния факторов на развитие послеоперационных легочных осложнений по комбинированной точке

Параметр	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Мужской пол	0,94	0,318-2,788	0,914
Возраст $\geq 54$ лет	1,2	0,422-3,406	0,732
АФС	0,6	0,167-2,19	0,445
Уровень ЛСС $\geq 992$ дин $\times$ сек $\times$ см <sup>-5</sup>	0,28	0,101-0,812	<b>0,018</b>
Продолжительность ИК $\geq 268$ мин	1,53	0,541-4,344	0,421
Время пережатия аорты $\geq 144$ мин	1,53	0,541-4,344	0,421
Общая длительность ЦА $\geq 43$ мин	0,87	0,309-2,472	0,801
Длительность ПЦА $\geq 15$ мин	1,53	0,541-4,344	0,421
Уровень $\Delta\text{SPO}_2 > 2\%$	0,64	0,191-2,179	0,481
Время охлаждения $\leq 58$ мин	1,56	0,549-4,443	0,402
Время согревания $\leq 84$ мин	1,38	0,491-3,93	0,535

П р и м е ч а н и е: АФС – антифосфолипидный синдром, ИК - искусственное кровообращение, ЛСС - легочное сосудистое сопротивление, ПЦА – первый циркуляторный арест, ЦА – циркуляторный арест,  $\Delta\text{SPO}_2$  – разница сатураций артериальной и венозной крови головного мозга.

За критерий ранних неврологических осложнений была выбрана комбинированная точка, включающая экстрапирамидные расстройства, делирии, шум в ушах,

параноидальные явления. Анализ факторов показал, что развитие комбинированной точки ранних неврологических событий ассоциировано с длительностью ЦА  $\geq 43$  мин, (ОШ = 19,66, ДИ 95% [1,081-357,796],  $p = 0,044$ ), продолжительностью первого ЦА  $\geq 15$  мин (ОШ = 23,8, ДИ 95% [1,305-433,876],  $p = 0,032$ ) и  $\Delta SPO_2 > 2\%$  (ОШ = 11,55, ДИ 95% [1,321-100,925],  $p = 0,026$ ). Тенденцию к прямой зависимости частоты осложнений со стороны нервной системы имело время пережатия аорты ( $p = 0,056$ ), «Таблица 9».

Таблица 9 Анализ влияния факторов на развитие неврологических осложнений по комбинированной точке после операции

Показатель	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Мужской пол	0,7	0,172-2,84	0,617
Возраст $\geq 54$ лет	3,1	0,678-14,167	0,144
АФС	0,15	0,008-2,826	0,207
Уровень ЛСС $\geq 992$ дин $\times$ сек $\times$ см <sup>-5</sup>	1,96	0,514-7,5	0,323
Продолжительность ИК $\geq 268$ мин	1,16	0,312-4,359	0,818
Время пережатия аорты $\geq 144$ мин	7,23	0,945-55,313	<b>0,056</b>
Общая длительность ЦА $\geq 43$ мин	19,66	1,081-357,796	<b>0,044</b>
Длительность ПЦА $\geq 15$ мин	23,8	1,305-433,876	<b>0,032</b>
$\Delta SPO_2 > 2\%$	11,55	1,321-100,925	<b>0,026</b>
Время охлаждения $\leq 58$ мин	3,63	0,646-20,457	0,143
Время согревания $\leq 84$ мин	0,32	0,059-1,737	0,187

П р и м е ч а н и е: АФС – антифосфолипидный синдром, ИК - искусственное кровообращение, ЛСС - легочное сосудистое сопротивление, ПЦА – первый циркуляторный арест, ЦА – циркуляторный арест,  $\Delta SPO_2$  – разница сатураций артериальной и венозной крови головного мозга.

С целью мониторинга подавления метаболической активности ГМ мы применяли метод измерения разницы сатурации венозной и артериальной крови ГМ ( $\Delta SPO_2$ ). Нами были выявлены пороговые значения  $\Delta SPO_2$ , превышение которых увеличивает частоту развития неврологических событий. В «Таблицах 10 и 11» представлены пороговые значения  $\Delta SPO_2$  для пациентов 1 и 2 группы, соответственно. Мы выявили, что для более безопасного выполнения ЦА при глубоком охлаждении, необходимо достижение значения  $\Delta SPO_2 \leq 2\%$  (ОШ = 413, ДИ 95% [7,027 -24271,265],  $p = 0,003$ ).

При умеренном охлаждении значение  $\Delta SPO_2 \leq 4\%$  статистически значимо снижает частоту неврологических событий (ОШ = 153, ДИ 95% [5,347 -4377,933],  $p = 0,003$ ).

Таблица 10 Зависимость частоты неврологических осложнений от  $\Delta\text{SPO}_2$  у пациентов 1 группы

Значение $\Delta\text{SPO}_2$ (%)	Число событий	Число пациентов	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
0	0	16	0,11	0,005-2,466	0,167
1	0	8	0,36	0,016-7,767	0,515
2	0	5	0,63	0,028-14,185	0,775
3	3	3	413,0	7,027 -24271,265	<b>0,003</b>

Примечание:  $\Delta\text{SPO}_2$  – разница сатураций артериальной и венозной крови головного мозга.

Таблица 11 Зависимость частоты неврологических осложнений от  $\Delta\text{SPO}_2$  у пациентов 2 группы

Значение $\Delta\text{SPO}_2$ (%)	Число событий	Число пациентов	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
2	0	13	0,08	0,004-1,683	0,105
3	0	8	0,18	0,009-3,792	0,275
4	1	5	1,31	0,114-15,032	0,827
5	4	4	153,0	5,347-4377,933	<b>0,003</b>

Примечание:  $\Delta\text{SPO}_2$  – разница сатураций артериальной и венозной крови головного мозга.

При проведении анализа влияния продолжительности ПЦА и  $\Delta\text{SPO}_2$  на развитие неврологических осложнений, мы выявили, что сокращение продолжительности ПЦА на 5 и более минут значительно снижает частоту неврологических осложнений после операции независимо от значения  $\Delta\text{SPO}_2$  ( $p = 0,005$ ).

Частота развития ОПП в раннем послеоперационном периоде в двух группах значительно не различалась. В общей когорте ОПП составило 19,3%. Мы так же провели анализ влияния вышеперечисленных факторов на развитие острой почечной недостаточности после операции. Анализ показал, что на развитие ОПП в раннем послеоперационном периоде влияет только дооперационный уровень СКФ ( $p=0,04$ ).

Данные представлены в «Таблице 12»

Таблица 12 Анализ влияния факторов на развитие острого повреждения почек после операции

Показатель	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Мужской пол	3,33	0,659-16,847	0,145
Возраст $\geq 54$ лет	1,29	0,361-4,623	0,693
АФС	1,12	0,339-3,75	0,844

Продолжение таблицы 12

Показатель	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Уровень ЛСС $\geq 992$ дин $\times$ сек $\times$ см <sup>-5</sup>	1,4	0,391-5,007	0,604
СКФ по СКД-ЕРІ до операции $\leq 90$ мл\мин	0,18	0,036-0,929	<b>0,04</b>
Продолжительность ИК $\geq 268$ мин	1,64	0,459-5,883	0,445
Время пережатия аорты $\geq 144$ мин	1,4	0,391-5,007	0,604
Общая длительность ЦА $\geq 43$ мин	1,51	0,423-5,426	0,521
Длительность ПЦА $> 15$ мин	1,64	0,459-5,883	0,445
Время охлаждения $\leq 58$ мин	2,1	0,584-7,549	0,255
Время согревания $\leq 84$ мин	1,0	0,283-3,525	1,0

Примечание: АФС – антифосфолипидный синдром, ИК - искусственное кровообращение, ЛСС - легочное сосудистое сопротивление, ПЦА – первый циркуляторный арест, СКФ по СКД-ЕРІ – скорость клубочковой фильтрации по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, ЦА – циркуляторный арест.

На госпитальном этапе у одного больного в 1 группе и у одного больного во второй группе был диагностирован тромбоз сегментарных ветвей ЛА, заподозренный в связи с нарастанием одышки. Этим больным была увеличена доза варфарина до целевого диапазона МНО 2,5-3,5.

Остаточная ЛГ встречалась у двух пациентов в группе-2. У этих больных интраоперационно по характеру ТЭЭ материала выявлен III - IV тип поражения ЛА, что способствовало развитию в раннем послеоперационном периоде остаточной ЛГ. Однако к моменту выписки клиническое улучшение у этих пациентов было достигнуто.

Госпитальная летальность была невысокой (n=2) в группе-1. В первом случае, у больного с выраженным антифосфолипидным синдромом в раннем послеоперационном периоде развился массивный тромбоз легочных артерий, вызвавший тяжелую гипоксемию, ухудшение гемодинамики с последующим развитием полиорганной недостаточности. Во втором случае причиной летального исхода было профузное легочное кровотечение у пациента с дистальным распространением тромботических масс.

## ВЫВОДЫ

1. Госпитальные результаты ТЭЭ из ЛА у пациентов, оперированных в условиях умеренной гипотермии сопоставимы с таковыми у больных, оперированных в условиях

глубокой гипотермии. Отличия касались только времени ИК ( $p=0,001$ ) и пережатия аорты ( $p=0,005$ ), которые были продолжительнее в группе умеренной гипотермии.

2. У больных с ХТЭЛГ факторами, ассоциированными с развитием ранних послеоперационных осложнений со стороны легких по комбинированной точке, являются дооперационный уровень ЛСС  $\geq 992$  дин  $\times$  сек  $\times$  см<sup>-5</sup>, ( $p=0,018$ ). Общая длительность ЦА  $\geq 43$  мин, ( $p = 0,044$ ), продолжительность ПЦА  $\geq 15$  мин, ( $p = 0,032$ ) и  $\Delta\text{SPO}_2 > 2\%$  ( $p=0,056$ ) ассоциированы с развитием комбинированной точки неврологических осложнений.

3. Пациентам с проксимальным поражением легочных артерий (I, II тип по Madani M.), следует рассмотреть вопрос о проведении ЛЭ в условиях умеренной гипотермии.

4. Методику с пересечением верхней полый вены во время ЛЭ рекомендовано выполнять пациентам с «глубокой анатомией» для лучшей визуализации правой ЛА.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Дооперационная диагностика должна включать:

- оценку типа поражения по классификации Madani M. для определения метода гипотермии во время операции;
- определение дистанции от края грудины до отдаленной точки эндартерэктомии из правой ЛА для принятия решения о применении методики эндартерэктомии с пересечением верхней полый вены.

2. При проксимальном поражении ЛА рекомендовано выполнять тромбэндартерэктомию из ЛА в условиях умеренной гипотермии.

3. Продолжительность ПЦА не должна превышать 15 минут, что позволит минимизировать развитие неврологических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

4. Перед выполнением ЦА рекомендовано проводить измерение разницы сатурации артериальной и венозной крови головного мозга ( $\Delta\text{SPO}_2$ ) для оценки степени подавления его метаболической активности. Для ТЭЭ из ЛА в условиях глубокой гипотермии  $\Delta\text{SPO}_2 - 2\%$ , для умеренной гипотермии -  $4\%$ .

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Акчури, Р.С. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: современные тенденции и собственный опыт / Р.С. Акчури, К.В.

Мершин, Е.А. Табакьян, Р.С. Латыпов, Э.Е. Власова, Д.Д. Цыренов, **В.В. Газизов** // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. - №2. - С.40-47.

2. **Газизов, В.В.** Операции легочной тромбэндартерэктомии у больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с использованием двух температурных режимов / **В.В. Газизов**, К.В. Мершин, Е.А. Табакьян, Д.Д. Цыренов, Р.С. Акчурин // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. – 2019. - № 4. - С.42-49.

3. **Газизов, В.В.** Результаты легочной тромбэндартерэктомии в зависимости от величины легочного сосудистого сопротивления и ангиографического индекса поражения легочной артерии / **В.В. Газизов**, К.В. Мершин, Е.А. Табакьян, С.А. Партигулов, З.С. Валиева, Т.В. Мартынюк, Р.С. Акчурин // Журнал системные гипертензии. – 2020. - № 1. - С. 62–68.

4. Цыренов, Д.Д. Кардиологические аспекты периоперационного ведения больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией при тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии / Д.Д. Цыренов, Р.С. Акчурин, К.В. Мершин, Е.А. Табакьян, Э.Е. Власова, **В.В. Газизов**, С.К. Курбанов, И.В. Старостин / Евразийский кардиологический журнал. – 2021. - № 1. - С. 94–104.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ..аланинаминотрансфераза

BNP..мозговой натрийуретический пептид

ВОЗ..Всемирная организация здравоохранения

ГМ..головной мозг

ДЗЛА..давление заклинивания легочной артерии

ИВЛ..искусственная вентиляция легких

ИК..искусственное кровообращение

КДР..конечно-диастолический размер

КПОС..катетеризация правых отделов сердца

ЛА..легочная артерия

ЛГ..легочная гипертензия

ЛЖ..левый желудочек

ЛСС..легочное сосудистое сопротивление

ЛТЭЭ..легочная тромбэндартерэктомия

ЛЭ..легочная эндартерэктомия

МРТ..магнитно-резонансная томография

МСКТ..мультиспиральная компьютерная томография

ОПП..острое повреждение почек

ПЖ..правый желудочек

ПЦА..первый циркуляторный арест

СВ..сердечный выброс

СДЛА..систолическое давление в легочной артерии

СКФ..скорость клубочковой фильтрации

СрДЛА..среднее давление в легочной артерии

ТК..трикуспидальный клапан

ТЭЛА..тромбоэмболия легочной артерии

ТЭЭ..тромбэндартерэктомия

ФК НК..функциональный класс недостаточности кровообращения

ХТЭЛГ..хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЦА..циркуляторный арест

ЭХОКГ..эхокардиография