

Гончаров Андрей Андреевич

**ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ПРОФИЛЬ  
КАРДИОТОНИЧЕСКОЙ ПОДДЕРЖКИ В ГЕНЕЗЕ ОРГАННОЙ  
ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ  
ПРИБРЕТЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА.**

3.1.12 - Анестезиология и реаниматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Москва - 2022 год**

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева» Минздрава России.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Рыбка Михаил Михайлович**

**Официальные оппоненты:**

**Аксельрод Борис Альбертович** - доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации II (кардиоанестезиология и реанимация) «ФГБНУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

**Кричевский Лев Анатольевич** - доктор медицинских наук, заведующий 2 отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ»

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России

Защита диссертации состоится 16 сентября 2022 года в 15-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.038.01 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (121552, г. Москва, Рублевское шоссе, д. 135, конференц-зал №2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России и на сайтах [www.bakulev.ru](http://www.bakulev.ru) и Высшей аттестационной комиссии (ВАК) <https://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан «08» августа 2022 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.038.01

доктор медицинских наук

Газизова Д.Ш.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Острую сердечную недостаточность (ОСН) в раннем послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца (ППС), относят к одной из наиболее серьезных проблем в кардиохирургии. Данное осложнение приводит к увеличению продолжительности пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (Perez Vela J.L et al. 2018, Maganti M. et al. 2005, 2010)

ОСН расценивается как состояние, имеющее острое начало, и характеризуется нарушением насосной функции сердца с высоким давлением наполнения камер сердца, в сочетании с признаками системной гипоперфузии (бледность кожных покровов, спутанность сознания, олигоурия) (Kurmani S. et al. 2017). Однако, стоит разграничить понятия ОСН и синдрома низкого сердечного выброса (СНСВ). СНСВ называется снижение сердечного индекса менее 2,0 л/мин/м<sup>2</sup>, систолического артериального давления менее 90 мм рт. ст. с наличием признаков тканевой гипоперфузии при отсутствии гиповолемии (Lomivorotov V. et al .2017).

В обзоре 2016 г. Epting C. et al. описали этиологические факторы развития ОСН, среди которых наиболее значимыми, авторы выделяют: ишемически-реперфузионное повреждение, механическая травма миокарда, активация системного воспалительного ответа.

Операции по поводу ППС сопровождаются развитием ОСН. Так, например, при изолированной коррекции пороков митрального клапана ОСН наблюдали у 7% пациентов, летальность среди которых составила 30%. Тогда как после изолированной коррекции пороков аортального клапана развитие данного осложнения составило 3,9% (Maganti M.D. et

al., 2005, 2010). Предиктором развития ОН является снижение сократительной функции миокарда левого желудочка и необходимость назначения кардиотонических препаратов перед операцией (Algarni K.D. et al 2011., Pieri et al. 2016).

При операциях с искусственным кровообращением (ИК) у пациентов, оперируемых по поводу ППС возникает потребность в назначении кардио - вазотонических препаратов (КТП). Как правило, это препараты группы  $\beta$ -адреномиметиков - адреналин и добутамин. (Lomivorotov V.V. et al. 2017). Существует несколько точек зрения на выбор КТП. Наиболее распространенная комбинация добутамина и норадреналина. Однако, в ряде случаев существует необходимость применения более мощного инотропного агента-адреналина. Но применение адреналина ассоциировано с развитием гипергликемии, гиперлактатемии, нарушениями электролитного состава крови и кислотного-основного состояния. Несмотря на наличие подобных эффектов, убедительные доказательства о том, что адреналин провоцирует развитие органной дисфункции - отсутствуют.

В связи с тем, что в хирургии ППС стоит проблема развития ОН и выбора КТП- изучение факторов риска, особенностей клинического течения в раннем послеоперационном периоде у больных, имеющих данное осложнение и адекватность выбора профиля КТП обуславливает актуальность данной проблемы.

### **Цель исследования**

Провести анализ клинического течения и исходов раннего послеоперационного периода, осложненного острой сердечной недостаточностью, и выполнить сравнительную оценку эффективности и безопасности кардиотонической поддержки добутамином и

адреналином у больных, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца.

Повысить безопасность хирургической коррекции пороков клапанов сердца путем улучшения органной функции в периоперационном периоде за счет оптимизации кардиотонической терапии.

### **Задачи исследования**

1. Определить частоту развития острой сердечной недостаточности (ОСН) и ее основные предикторы у больных с приобретенными пороками сердца (ППС);
2. Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей и структуры органной дисфункции, а также продолжительности респираторной поддержки и сроков пребывания в отделении реанимации больных в раннем послеоперационном периоде, осложненном и неосложненном ОСН, после коррекции ППС;
3. Выявить факторы, связанные с потребностью в проведении инотропной терапией адреналином, после коррекции пороков клапанов сердца;
4. Изучить динамику и сравнить концентрации основных биохимических маркеров органного повреждения (креатинин, общий билирубин, активность аспартат – и аланинаминотрансферазы, лактат, глюкоза) в зависимости от проведения кардиотонической поддержки добутамином или адреналином;
5. Выполнить сравнительный анализ частоты развития ОСН на вторые послеоперационные сутки и органного повреждения, продолжительности искусственной вентиляции легких и длительность пребывания в отделении реанимации, больных в раннем

послеоперационном периоде после коррекции ППС в зависимости от профиля кардиотонической поддержки.

### **Научная новизна**

1. Впервые в РФ на обширном клиническом материале, включающем 5124 пациентов с ППС с 2013-2019г. изучена частота развития и структура органной дисфункции чей послеоперационный период был осложнен ОШН.
2. Выявлены предикторы развития ОШН в раннем послеоперационном периоде у пациентов с ППС.
3. Проведена оценка влияния профиля кардиотонической поддержки на клиническое течение раннего послеоперационного периода.
4. Определены факторы, ассоциированные с применением адреналина у пациентов с ППС.

### **Практическая значимость**

1. Выявлены модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития ОШН;
2. Установлено, что риск развития ОШН в раннем послеоперационном периоде после коррекции ППС не зависит от профиля КТП.
3. Выявлены факторы, ассоциированные с необходимостью применения адреналина после коррекции ППС, наличие которых обуславливают возможность использования данного кардиотоника в качестве стартовой инотропной терапии (наличие митрального порока сердца, митрально-аортально-трикуспидальных пороков, митрально-аортально-трикуспидальных в сочетании с АКШ);
4. Проведение инотропной поддержки адреналином обуславливает развитие транзиторной гиперлактатемии в первые послеоперационные сутки, не связанной с органным повреждением.

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

1. Постоянная форма ФП, исходно сниженная ФВ ЛЖ (< 50%), СД, ОПН - являются факторами риска развития ОСН в раннем послеоперационном периоде у пациентов с ППС.
2. У пациентов, оперированных по поводу ППС, при исключении кровопотери, ОСН является основной причиной развития органной дисфункции.
3. Факторами риска, ассоциированными с применением адреналина, являются наличие НК 2Б по Василенко-Стражеско и ФК IV по NYHA, проведение операции по поводу порока митрального клапана, или трикульвулярная коррекция, в том числе в сочетании с АКШ.
4. Применение адреналина обуславливает более высокий уровень гликемии и лактатемии, у пациентов с ППС.

### **Реализация результатов работы**

Основные научные положения, результаты работы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации внедрены в повседневную клиническую практику отделения анестезиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России. Выполнение исследования входит в рамки целевой комплексной программы «Оптимизация анестезиологического обеспечения операций на сердце, направленных на снижение числа осложнений и повышение качества оказываемой помощи» (№ госрегистрации 01201282050). Руководители целевой комплексной темы: д.м.н. М.М. Рыбка.

### **Публикации результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ – 8 статей и 5 тезисов.

### **Объем и структура работы**

Диссертационная работа изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. В диссертацию включены 19 таблиц и 44 рисунка. Список литературы представлен 190 источниками (17 отечественных и 173 зарубежных).

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы исследования**

Исследование ретроспективное, одноцентровое, когортное. Всего в данное исследование включено 5124 пациента, оперированных в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева в период с 2013 по 2019 гг. Это были первично оперируемые больные, которым проводилась коррекция приобретенных пороков сердца: реконструкции и/или протезирования клапанов сердца. В некоторых случаях, помимо коррекции клапанной патологии, требовалось выполнение МКШ и АКШ и/или протезирование восходящей аорты. Критериями исключения явились: возраст менее 18 лет, необходимость применения глубокой гипотермической остановки кровообращения, выполнение повторного и/или экстренного оперативного вмешательства на сердце и объем интраоперационной кровопотери свыше 1000 мл. В зависимости от наличия у больных в раннем послеоперационном периоде ОСН все пациенты были разделены на две группы: группа отсутствия ОСН (ОтОСН) – 4790 пациента и группа ОСН – 334 пациента. Изучалась частота развития и факторы риска послеоперационной ОСН, проводился сравнительный анализ концентрации и динамики основных маркеров органного повреждения в течении трех послеоперационных суток (концентрации креатинина, мочевины, билирубина, активности аспартат- и аланинаминотрансферазы), общего белка, альбумина, динамика гликемии и лактатемии, а также анализ

основных показателей клинического течения раннего послеоперационного периода (продолжительность респираторной поддержки, сроки пребывания в отделении реанимации, внутригоспитальная летальность, состояние сократительной функции миокарда ЛЖ и частота развития СПОН). (Демографическая характеристика пациентов и характер кардиальной патологии представлены в таблице 1, 2). **На втором этапе** исследования изучалось влияние профиля кардиотонической поддержки на клиническое течение раннего послеоперационного периода. Для выполнения задачи второго этапа из группы 5124 предполагалось исключить пациентов с периоперационными факторами риска развития органной дисфункции. К данным факторам риска нами были отнесены наличие активного инфекционного эндокардита, рестернотомия в первые сутки после операции, постоянная форма фибрилляция предсердий, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек, вирусных гепатитов, применение устройств механической поддержки кровообращения. В образовавшейся «чистой» группе планировалось провести сравнительный анализ использования КТП. С этой целью предполагалось разделить их на две подгруппы в зависимости от применяемого инотропного агента: группа «Адреналин» и группа «Добутамин». Стартовым инотропным препаратом в интраоперационном постперфузионном периоде был добутамин. Инфузия адреналина начиналась при использовании добутамина в дозе  $>10$  мкг/кг/мин. Или при использовании добутамина в меньших дозах, но при возникновении синусовой тахикардии свыше 100 ударов в мин или развитии тахиаритмий. Были отобраны 1632 пациентов, разделенных на группы «Адреналин» (897) и «Добутамин» (735) (Демографическая характеристика пациентов и характер кардиальной

патологии представлены в таблице 3, 4). На третьем этапе исследования из 1632 пациентов отобранных, для второго этапа были исключены пациенты, чье течение интра- и послеоперационного периода осложнилось развитием острой сердечной недостаточности, органной дисфункции. Кроме того, необходимым условием было отсутствие у них хронических заболеваний печени и почек, а также отсутствие развития послеоперационного острого почечного повреждения и печеночной дисфункции, как причины нарушенной элиминации лактата. Таким образом общее количество пациентов на 3м этапе составило 994 пациента. В зависимости от профиля проводимой кардиотонической поддержки в постперфузионном периоде и в первые послеоперационные сутки пациенты были разделены на две группы: группу добутамина (n=482) и группу адреналина (n=512). Был проведен сравнительный анализ концентрации сывороточного лактата после окончания операции и его максимальной концентрации в первые послеоперационные сутки, на основе регрессионного анализа выявлялась их предикторная значимость как маркера адреналин- индуцированной гиперлактатемии (Демографическая характеристика пациентов представлены в таблице 5).

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов на 1 этапе

|                                      | <b>ОтОСН</b>      | <b>ОСН</b>         | <b>p</b> |
|--------------------------------------|-------------------|--------------------|----------|
| Количество больных                   | 4790 (93,5%)      | 334 (6,5%)         |          |
| Возраст, лет                         | 59±12             | 64±10              | 0,0001   |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | 26,48±4,71        | 26,25±4,79         | >0,05    |
| Euroscore II, %                      | 4,02 (2,04; 6,39) | 5,66 (3,31; 11,09) | <0,0001  |
| Продолжительность ИК, мин            | 150±67            | 213±116            | <0,0001  |
| Время пережатия Ао, мин              | 87±34             | 109±54             | <0,0001  |
| Интраоперационная кровопотеря, мл    | 390±213           | 396±210            | >0,05    |

Таблица 2. Структура кардиальной патологии пациентов на 1 этапе

| Характер патологии                                                                        | ОтОСН<br>(n=4790) | ОСН<br>(n=334)    | ОШ; 95% ДИ, p                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------------------|
| Порок МК + недостаточность ТК*                                                            | 34,6% (1657)      | 16,2% (54)        | 0,36; (0,27-0,49), p<0,0001           |
| Порок АК                                                                                  | 27,7% (1326)      | 14,4% (48)        | 0,44; 0,32 – 0,6, p<0,0001            |
| <b>Тривальвулярный порок</b>                                                              | <b>9,3% (448)</b> | <b>25,7% (86)</b> | <b>3,36; 2,58 – 4,38, p&lt;0,0001</b> |
| Порок АК+ аневризма<br>восходящей аорты                                                   | 7,9% (381)        | 5,4% (18)         | 0,66; 0,41 – 1,07, p>0,05             |
| <b>Порок АК + ИБС**</b>                                                                   | <b>5,3% (254)</b> | <b>8,7% (29)</b>  | <b>1,7; 1,14 – 2,54, p=0,013</b>      |
| <b>Порок МК + недостаточность<br/>ТК* + ИБС**</b>                                         | <b>4,9% (237)</b> | <b>10,2% (34)</b> | <b>2,18; 1,49 – 3,18, p=0,0002</b>    |
| Недостаточность ТК                                                                        | 4,5% (218)        | 3,6% (12)         | 0,72; 0,4 – 1,3, p>0,05               |
| <b>Тривальвулярный порок +<br/>ИБС**</b>                                                  | <b>3,2% (154)</b> | <b>12,8% (43)</b> | <b>4,45; 3,11 – 6,36, p&lt;0,0001</b> |
| Порок АК + МК +<br>недостаточность ТК + аневризма<br>восходящей аорты                     | 1,1% (56)         | 1,5% (5)          | 1,28; 0,51 – 3,23, p>0,05             |
| Порок АК + аневризма<br>восходящей аорты + ИБС**                                          | 0,7% (32)         | 0,3% (1)          | 0,45; 0,06 – 3,28, p>0,05             |
| Недостаточность ТК + ИБС**                                                                | 0,5% (18)         | 0,3% (1)          | 0,8; 0,11 – 5,98, p>0,05              |
| <b>Порок АК + МК+<br/>недостаточность ТК +<br/>аневризма восходящей аорты +<br/>ИБС**</b> | <b>0,3% (9)</b>   | <b>0,9% (3)</b>   | <b>4,83; 1,3 – 17,92, p=0,04</b>      |

Таблица 3. Демографическая характеристика пациентов на 2 этапе

|                        | «Добутамин-1»<br>n=735 | «Адреналин-1»<br>n=897 | p       |
|------------------------|------------------------|------------------------|---------|
| Пол (мужчины/женщины)  | 353/382                | 313/584                | 0,03    |
| Возраст, лет           | 59±13                  | 60±12                  | >0,05   |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 26,75±4,51             | 27,29±4,38             | >0,05   |
| Euroscore II%          | 4,2 (2,23; 6,58)       | 4,41 (2,17; 6,73)      | >0,05   |
| Кровопотеря, мл        | 350±279                | 350±254                | >0,05   |
| ИК, мин                | 135±54                 | 158±67                 | <0,0001 |
| Пережатие Ао, мин      | 81±36                  | 95±43                  | 0,002   |

Таблица 4. Структура кардиальной патологии пациентов на 2 этапе

| Характер патологии                              | Добутамин-1<br>(n=735) | Адреналин-1<br>(n=897) | ОШ; 95% ДИ                     |
|-------------------------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Порок митрального клапана*                      | 20,3% (149)            | 50,7% (455)            | 4,05 (3,24- 5,06)<br>p<0,0001  |
| Порок аортального клапана                       | 46,5% (342)            | 20,4% (183)            | 0,29 (0,24 - 0,37)<br>p<0,0001 |
| Тривальвулярная коррекция                       | 3,4% (25)              | 10,5% (94)             | 3,32 (2,11 - 5,23)<br>p<0,0001 |
| Аневризма аорты #                               | 12,5% (92)             | 3,4 % (31)             | 0,25 (0,16 - 0,38)<br>p<0,0001 |
| Порок аортального клапана+ИБС**                 | 7,6% (56)              | 4,4% (39)              | 0,34 (0,23 - 0,49)<br>p<0,0001 |
| Митрально-трикуспидальный порок* + ИБС**        | 3,3% (24)              | 4,7% (42)              | 1,46 (0,87-2,43)<br>p>0,05     |
| Порок трикуспидального клапана                  | 4,2% (31)              | 0,8% (7)               | 0,18 (0,08 - 0,41)<br>p<0,0001 |
| Тривальвулярный порок+ ИБС**                    | 0,4% (3)               | 2% (18)                | 5 (1,47 - 17,03)<br>p=0,003    |
| Аневризма аорты# +тривальвулярная коррекция     | 1% (7)                 | 1,8% (16)              | 1,89 (0,77 - 4,62)<br>p>0,05   |
| Аневризма аорты# + ИБС**                        | 0,8 % (6)              | 1% (9)                 | 1,23 (0,44 -3,48)<br>p>0,05    |
| Аневризма аорты + тривальвулярный порок + ИБС** | 0                      | 0,3% (3)               |                                |

Таблица 5. Демографическая характеристика пациентов на 3 этапе

|                        | Добутамин-2<br>(n=482) | Адреналин-2<br>(n=512) | p     |
|------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| Возраст, лет           | 57±14                  | 58±13                  | >0,05 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 27,44±4,71             | 25,96±4,50             | >0,05 |
| EuroSCORE II, %        | 4,16±2,08              | 4,00±2,08              | >0,05 |
| ИК, мин                | 140±54                 | 149±56                 | 0,002 |
| Пережатие Ао, мин      | 84±36                  | 82±38                  | >0,05 |
| Кровопотеря, мл        | 350±133                | 350±168                | >0,05 |
| ИБЛ, часов             | 12±6                   | 15±8                   | 0,005 |
| Пребывание в ОРИТ, сут | 2±1                    | 2±1                    | >0,05 |

Таблица 6. Критерии органной дисфункции, принятые в НМИЦ ССХ А. Н. Бакулева

|                                         |                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Дисфункция системы гемостаза            | Продукты деградации фибриногена > 1/40; D-димеры > 2 мкг/мл; протромбиновый индекс < 70; тромбоциты < 150 тыс/мк; фибриноген < 2 г/л.                                           |
| Нарушение оксигенирующей функции легких | РаО <sub>2</sub> < 71 мм рт. ст.; билатеральные легочные инфильтраты; РаО <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 175; необходимость ИВЛ с РЕЕР > 5 см вод. ст.; ДЗЛА < 18 мм рт. ст.. |
| Почечная дисфункция                     | Креатинин крови > 176 ммоль/л; темп диуреза < 30 мл/час.                                                                                                                        |
| Печеночная дисфункция                   | Билирубин крови > 34 мкмоль/л в сочетании с увеличением АСТ; АЛТ или ЩФ в 2 раза от нормы                                                                                       |
| Дисфункция ЦНС                          | Уровень сознания менее 15 баллов по шкале Glasgow; делирий; судорожный синдром                                                                                                  |

### Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных проводилась с применением программных пакетов Microsoft Excel 2016, Statplus LE (AnalystSOFT, USA) и IBM SPSS Statistics 20 (SPSS Inc, Chicago, IL). Использовались непараметрические критерии. Статистический анализ осуществлялся с применением параметрических и непараметрических критериев. Средние величины представлены в виде медианы (Me)  $\pm$  стандартное отклонение (SD) или 25 и 75 квартилей (Q25, Q75). Сравнительный анализ выполнялся с помощью критерия  $\chi^2$  и критерия Манна-Уитни для средних. Данные считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для оценки рисков осуществлялся расчет отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Данные представлены в виде таблиц, диаграмм и графиков.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из первых проявлений развития ОН можно считать снижение ФВ ЛЖ. Так, у пациентов группы ОН в первые послеоперационные сутки развитие данного состояния наблюдалось

значимо чаще 21,5% против 5% в группе ОтОСН ( $p<0,0001$ ). А на вторые послеоперационные сутки имелся прирост в 3,5 раза и снижение ФВ ЛЖ в группе ОСН составило 77,5% против 5,8% в группе ОтОСН ( $p<0,0001$ ). Предикторами развития ОСН можно считать исходно сниженную ФВЛЖ, СД, ХБП, постоянную форму ФП. Так, у пациентов, чей ранний послеоперационный период осложнился развитием ОСН, значимо чаще встречалась: сниженная ( $<50\%$ ) фракции выброса левого желудочка 17,3% против 5,6% (ОШ 3,56; 95% ДИ 2,61 – 4,58,  $p<0,0001$ ), СД 2 типа 14,7% против 9,5% (ОШ 1,65; 95% ДИ 1,2 – 2,26,  $p=0,003$ ), постоянная форма ФП 45,8% против 10% (ОШ 7,57; 95% ДИ 5,99 – 9,58,  $p<0,0001$ ), ХБП 6,6% против 4% (ОШ 1,66; 95% ДИ 1,05 – 2,62,  $p=0,034$ ). Следует отметить, что данные состояния выступали предикторами развития послеоперационной ОСН. Анализ структуры органной дисфункции выявил существенное преобладание в группе ОСН острого почечного повреждения, 8,9% против 0,9% в группе ОтОСН (ОШ 10,18; 95% ДИ 6,33 – 16,35,  $p<0,0001$ ), печеночной дисфункции, 21,2% против 6,8% в группе ОтОСН (ОШ 3,7; 95% ДИ 2,78 – 4,92,  $p<0,0001$ ), церебральной дисфункции, 10,5% против 1,8% в группе ОтОСН (ОШ 6,33; 95% ДИ 4,2 – 9,53,  $p<0,0001$ ), ОРДС, 16,2% против 0,06% в группе ОтОСН (ОШ 307,74; 95% ДИ 95,62 – 990,38,  $p<0,0001$ ), ПОН, 62,3% против 0,2% в группе ОтОСН (789,08; 408,36 – 1524,76,  $p<0,0001$ ).

В сравнении с пациентами группы ОтОСН больные, у которых течение раннего послеоперационного периода осложнилось развитием ОСН, имели более продолжительную послеоперационную ИВЛ, 108 (56; 204) часов против 14 (10; 18) часов ( $p<0,0001$ ), и значимо больше находились в ОРИТ, 7(4; 18) суток против 2 (2; 2) суток ( $p<0,0001$ ). Кроме того, в группе ОСН была существенно выше послеоперационная

летальность, 61% (204) против 0,19% (9), где ОШ многократно увеличивала риск неблагоприятного исхода (ОШ 281,9; 95% ДИ 123,6 – 635,79,  $p<0,0001$ ).

У пациентов группы ОтОШ отмечалось повышение концентрации креатинина с 84 (67; 92) мкмоль/л на предоперационном этапе до 105 (87; 121) мкмоль/л после окончания операции ( $p=0,01$ ). Далее, на третьи послеоперационные сутки, происходило его снижение до 94 (72; 128) мкмоль/л ( $p=0,02$ ), при этом, данная концентрация креатинина превышала предоперационные значения ( $p=0,0001$ ). После окончания операции отмечался рост концентрации мочевины с 5,7 (4,1; 8,6) на предоперационном этапе до 6,6 (4,2; 9) мкмоль/л при поступлении в ОРИТ ( $p=0,03$ ). В течении трех послеоперационных суток происходил рост концентрации мочевины до 8,8 (5,8; 12,5) мкмоль/л к третьим суткам пребывания в ОРИТ. После окончания операция отмечался рост концентрация общего билирубина с 14,7 (10,9; 19,5) мкмоль/л до 33,9 (21,5; 44,5) мкмоль/л. Однако, к третьим суткам концентрация общего билирубина снижалась до 20,6 (13,2; 33,9) мкмоль/л (0,002), при этом значения данного показателя оставались сравнительно более высокими чем на предоперационном этапе ( $p=0,0001$ ). Увеличение активности АЛТ происходило в течении 3х суток до значений 35 (20; 49) ед/л ( $p=0,02$ ). Повышение активности АСТ продолжалось в течение двух суток с достижением значений 72 (51; 99) ед/л после поступления в ОРИТ ( $p<0,0001$ ), и 83 (58; 117) ед/л на вторые сутки ( $p=0,0001$ ), на третьи сутки наблюдалось дальнейшим снижением до 77 (42; 95) ед/л ( $p=0,0001$ ).

В группе пациентов, чей ранний послеоперационный период осложнился развитием ОШ, рост концентрация креатинина продолжался в течении 3х суток с достижением значений 133 (105; 198).

Аналогичным образом увеличивалась концентрация мочевины с достижением значений 12,3 (6,2;15,4) мкмоль/л на 3 сутки. Концентрация общего билирубина существенно увеличивалась после поступления пациентов в ОРИТ до 44,1 (29,1; 57,3) мкмоль/л ( $p<0,0001$ ), и имела тенденцию к снижению. Активность АЛТ возрастала в течении 3х суток и достигала 54 (26; 237) ед/л (рис. 5). Прогрессивный рост активности АСТ отмечался в течение двух суток до 126 (97; 245) ед/л с последующим незначимым снижением на третьи сутки после операции ( $p>0,05$ ).

В сравнении с пациентами группы ОтОСН больные, у которых течение раннего послеоперационного периода осложнилось развитием ОСН, имели более продолжительную послеоперационную ИВЛ, 108 (56; 204) часов против 14 (10; 18) часов ( $p<0,0001$ ), и значимо больше находились в ОРИТ, 7(4; 18) суток против 2 (2; 2) суток ( $p<0,0001$ ).

**На втором этапе** исследования при межгрупповом сравнении не было получено статистически значимой разницы по таким показателям как: возраст, ИМТ, оценке риска неблагоприятного исхода кардиохирургической операции (Euroscore II). Стоит отметить, что среди пациентов группы «Адреналин-1» лиц женского было статистически значимо больше. Также у больных, получавших адреналин, наблюдались более длительное время ИК,  $158\pm67$  мин в группе «Адреналин-1» и  $135\pm54$  мин в группе «Добутамин-1» ( $p<0,0001$ ), и более длительное время пережатия аорты,  $95\pm43$  мин в группе «Адреналин-1» и  $81\pm36$  мин в группе «Добутамин-1» ( $p=0,002$ ). Сравнительный анализ структуры недостаточности кровообращения выявил что распространенность НК 2Б была значимо выше в группе «Адреналин-1» 24,1% против 9,5% в группе «Добутамин-1» ( $p<0,0001$ ). Наличие ФК IV по NYHA преобладало в группе «Адреналин-1» 33,6 %

против 23% в группе «Добутамин-1» ( $p < 0,0001$ ). В структуре кардиальной патологии у пациентов группы «Адреналин-1» преобладала встречаемость пороков митрального клапана, тривальвулярных пороков, в том числе в сочетании со значимым атеросклеротическим поражением коронарных артерий. При этом фактором риска, ассоциированным с необходимостью применения адреналина являлась: патология митрального клапана (ОШ 4,05; 95% ДИ 3,24-5,06,  $p < 0,0001$ ), тривальвулярная коррекция (ОШ 3,32; 95% ДИ 2,11-5,23,  $p < 0,0001$ ), тривальвулярная коррекция в сочетании с ИБС (ОШ 5,0; 95% ДИ 1,47-17,03,  $p = 0,03$ ).

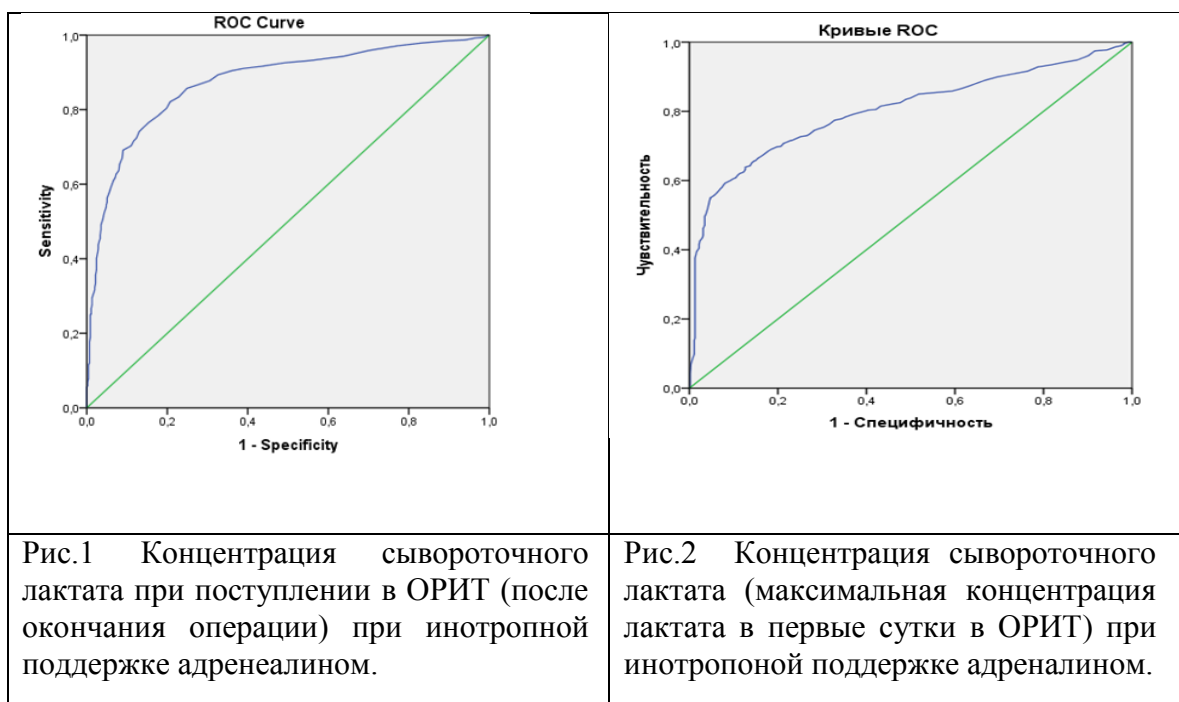
У пациентов группы «Добутамин-1» отмечалось повышение концентрации креатинина с 83 (62;105) мкмоль/л на предоперационном этапе до 98 (73;119) мкмоль/л после окончания операции ( $p < 0,0001$ ). После окончания операции отмечался рост концентрации общего билирубина с 15,2 (11,4; 20,3) мкмоль/л на предоперационном этапе до 36,2 (25,6; 51,3) мкмоль/л при поступлении в ОРИТ ( $p < 0,0001$ ). На вторые сутки после операции концентрация общего билирубина снижалась до 21,8 (13,6; 31,4) мкмоль/л, при этом значения данного показателя оставались сравнительно более высокие, чем на предоперационном этапе ( $p < 0,0001$ ). Значимое увеличение активности АЛТ происходило лишь ко вторым послеоперационным суткам до 32 (22;41) ед/л ( $p < 0,0001$ ). Повышение активности АСТ продолжалось в течении двух послеоперационных суток, достигая значений 63 (42; 97) ед/л на вторые послеоперационные сутки. В группе пациентов «Адреналин-1» рост концентрации креатинина продолжался до вторых послеоперационных суток с достижением значений 104 (61;147) мкмоль/л на вторые сутки после операции ( $p > 0,05$ ). Концентрация общего билирубина существенно увеличивалась после поступления

пациентов в ОРИТ до 37,3 (22,4; 50,6) мкмоль/л ( $p < 0,0001$ ). На вторые сутки после операции происходило ее значимое снижение до 25,1 (16,2; 42,3) мкмоль/л ( $p < 0,0001$ ). Активность АЛТ существенно увеличивалась на вторые сутки после операции достигая значений 33 (20; 48) ед/л ( $p < 0,0001$ ). Прогрессивный рост активности АСТ наблюдался в течении двух суток до 87 (63; 116) на вторые сутки после операции ( $p > 0,05$ ).

Анализ структуры органной дисфункции выявил существенное преобладание в группе «Адреналин-1» острой сердечной недостаточности 10,5% против 2,3% в группе «Добутамин-1» (ОШ 4,53; 95% ДИ 2,72-7,52,  $p < 0,0001$ ), острого почечного повреждения 2,6% против 0,8% в группе «Добутамин-1» (ОШ 3,15; 95%ДИ 1,28-7,67,  $p < 0,0001$ ), церебральной дисфункции 3,9% против 2,3% в группе «Добутамин-1» (ОШ 1,68; 95%ДИ 0,95-2,98,  $p < 0,0001$ ). Уровень лактатемии при поступлении в ОРИТ, в группе «Добутамин-1» 1,6 (1,2; 2,7) ммоль/л статистически значимо ( $p < 0,0001$ ) ниже, чем в группе «Адреналин-1» 5,7 (3,5; 8,4) ммоль/л. В первые послеоперационные сутки максимальный уровень сывороточного лактата также был статистически значимо ниже ( $p < 0,0001$ ) у группы «Добутамин-1» 3,6 (2,3; 5,98) ммоль/л, в сравнении с группой «Адреналин-1» 8,5 (4,2; 11,9) ммоль/л.

**На третьем этапе** определена предикторная значимость лактата, как маркера адреналин-индуцированной гиперлактатемии у пациентов с неосложненным течением интра-и раннего послеоперационного периода. Анализ предикторных свойств концентрации сывороточного лактата выявил, что уровень лактатемии после окончания операции в 2,6 ммоль/л с чувствительностью 82% и специфичностью 80% (AUC 0,87; CI 0,85 – 0,9) (рис. 1) и максимальная концентрация лактата в

первые послеоперационные сутки 7,1 ммоль/л с чувствительностью 61%, специфичностью 90% (AUC 0,8; CI 0,78 – 0,83) (рис.2) являются адреналин-индуцированными.



## ВЫВОДЫ

1. У пациентов, оперированных по поводу ППС, послеоперационная ОСН возникает в 6,5% случаев, при этом, риск развития данного осложнения увеличивается при наличии постоянной формы фибрилляции предсердий – в 6 раз, тривальвулярного порока сердца в сочетании с ИБС – в 4 раза, сниженной фракции выброса левого желудочка (менее 50%) – в 3 раза, НК 2Б по Василенко-Стражеско, ФК 4 по NYHA, ИБС, ХПН, митрально-трикуспидальных пороков в сочетании с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий - в 2 раза, сахарного диабета 2 типа – в 1,5 раз.
2. ОСН лежит в основе органного повреждения у больных, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца, что проявляется в виде увеличения концентрации основных маркеров

органного повреждения (креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ). Кроме того, развитие данного осложнения сопровождается увеличением продолжительности послеоперационной ИВЛ, сроков пребывания в ОРИТ, послеоперационной летальности.

3. С необходимостью применения адреналина ассоциированы коррекция митральных пороков, митрально-аортально-трикуспидальных пороков, митрально-аортально-трикуспидальных в сочетании с АКШ.

4. У больных после коррекции ППС в условиях ИК отмечается увеличение концентрации биохимических маркеров органного повреждения, не зависящее от профиля инотропной поддержки (добутамин, адреналин). При этом концентрация билирубина увеличилась более чем в два раза, а активность АСТ более, чем в три раза.

5. У больных после коррекции ППС миокардиальная дисфункция, требующая инотропной терапии адреналином, обуславливает вероятность развития ОСН в раннем послеоперационном периоде в более чем в 4 раза. При этом данное состояние приводит к увеличению ИВЛ, но не увеличивает сроки пребывания в ОРИТ.

6. При исключении из анализа пациентов, осложнившихся развитием СПОН, применение адреналина ассоциировано с развитием метаболического синдрома (гиперлактатемии и гипергликемии), однако, не сопряжено с изменениями клинического течения.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В предоперационном периоде у пациентов с ППС необходимо учитывать модифицируемые факторы риска, потому как наличие НК 2Б по Василенко-Стражеско, ФК IV по NYHA, исходно сниженная ФВ ЛЖ

- значительно увеличивают риск развития ОСН в раннем послеоперационном периоде.
- 2. Стартовым инотропным препаратом у больных с ППС должен являться добутамин. И при невозможности стабилизировать гемодинамику добутамином следует сменить на адреналин.
- 3. У пациентов с неосложненным течением раннего послеоперационного периода, при интерпретации данных уровня сывороточного лактата, лактатемия 2,6 ммоль/л после окончания операции являются адреналин-индуцированными, и не требует проведения мероприятий по его коррекции.
- 4. При наличии факторов риска развития ОСН не следует переводить больных после коррекции митрально-аортально-трикуспидальных пороков в сочетании с АКШ из ОРИТ ранее вторых суток.

### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Юдин Г.В., **Гончаров А.А.**, Рыбка М.М., Мироненко В.А., Рычин С.В., Хинчагов Д.Я. Острая сердечная недостаточность в раннем послеоперационном периоде у больных, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца. Клиническая физиология кровообращения. 2020; 17 (3): 212-221.
2. Юдин Г.В., **Гончаров А.А.**, Рыбка М.М., Дибин Д.А., Хинчагов Д.Я., Айдашев Ю.Ю. Течение раннего послеоперационного периода у больных с приобретенными пороками сердца в зависимости от профиля кардиотонической поддержки. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. 2021; 22 (1): 55-65.
3. Юдин Г.В., **Гончаров А.А.**, Рыбка М.М., Мироненко В.А., Рычин С.В. Величина систолического давления в легочной артерии как фактор риска органной дисфункции у больных, оперируемых по поводу

приобретенных пороков сердца. Клиническая физиология кровообращения. 2020. 17 (2): 107-115.

4. Юдин Г.В., **Гончаров А.А.**, Рыбка М.М., Дибин Д.А., Ломакин М.В., Хинчагов Д.Я. Гиперлактатемия и органная дисфункция в раннем послеоперационном периоде у больных с приобретенными пороками сердца. Клиническая физиология кровообращения. 2020; 17(4): 319-328.

5. Юдин Г.В., **Гончаров А.А.**, Рыбка М.М., Ломакин М.В. Концентрация сывороточного лактата и транспорт кислорода в раннем послеоперационном периоде после анестезии севофлураном у больных с приобретенными пороками сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения. Клиническая физиология кровообращения. 2017; 14(1): 15-20.

6. Юдин Г.В., **Гончаров А.А.**, Рыбка М.М., Ломакин М.В. Влияние анестезии севофлураном на характер метаболических расстройств в раннем послеоперационном периоде у больных с приобретенными пороками сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения. Клиническая физиология кровообращения. 2017; 14(2): 96-102.

7. Юдин Г.В., **Гончаров А.А.**, Рыбка М.М., Дибин Д.А., Хинчагов Д.Я. Анемия как фактор риска дисфункции внутренних органов у больных, оперируемых по поводу приобретенных пороков сердца. Кардиология. 2021; 61(4): 39-45.

8. Юдин Г.В., **Гончаров А.А.**, Рыбка М.М., Ломакин М.В., Дибин Д.А. Послеоперационная адреналининдуцированная гиперлактатемия у больных, оперируемых по поводу приобретенных пороков сердца. Клиническая физиология кровообращения. 2021; 2 (18): 149-157.

9. **Гончаров А.А.**, Юдин Г.В., Рыбка М.М., Дибин Д.А. Адреналин-индуцированная гиперлактатемия в раннем послеоперационном периоде у больных с приобретенными пороками сердца. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН сердечно-сосудистые заболевания. 2021; 22(3): 89.
10. **Гончаров А.А.**, Юдин Г.В., Рыбка М.М., Дибин Д.А., Хинчагов Д.Я. Влияние острой сердечной недостаточности и синдрома низкого сердечного выброса на течение раннего послеоперационного периода у больных, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН сердечно-сосудистые заболевания. 2021; 22(3): 89.
11. **Гончаров А.А.**, Юдин Г.В., Рыбка М.М., Дибин Д.А., Хинчагов Д.Я. Течение раннего послеоперационного периода у больных с приобретенным пороками сердца в зависимости от профиля кардиотонической поддержки. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН сердечно-сосудистые заболевания. 2021; 22(3): 89.
12. **Гончаров А.А.**, Юдин Г.В., Рыбка М.М., Чомаева М.Ю., Козлова А.С. Масса тела как фактор риска послеоперационной острой сердечной недостаточности у больных с приобретенными пороками сердца. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН сердечно-сосудистые заболевания. 2021; 22(3): 90.
13. Рогальская Е.А., Рыбка М.М., Самсонова Н.Н., **Гончаров А.А.**, Полетаева Г.С., Хинчагов Д.Я., Сердюк Е.А. Лабораторные маркеры дисфункции жизненно важных органов у пациентов после хирургической коррекции сложной сочетанной патологии сердца в условиях длительного искусственного кровообращения. Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии: Сборник материалов. 2018; с 60.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДсист - артериальное давление систолическое
- АДср - артериальное давление среднее
- АКШ/МКШ - аорто-коронарно/маммаро-коронарное шунтирование
- ДЗЛА - давление заклинивания легочной артерии
- ИБС - ишемическая болезнь сердца
- ИК - искусственное кровообращение
- ИМТ - индекс массы тела
- КТП - кардиотонические препараты
- НК - недостаточность кровообращения
- ОПН - острая почечная недостаточность
- ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление
- ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОСН - острая сердечная недостаточность
- ППС - приобретенные пороки сердца
- СД - сахарный диабет
- СНСВ - синдром низкого сердечного выброса
- ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка
- ФК - функциональный класс
- ФП - фибрилляция предсердий
- ЦВД - центральное венозное давление
- НУНА - New York Heart Association