



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2015148693, 12.11.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.11.2015Дата регистрации:
01.03.2017

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 12.11.2015

(45) Опубликовано: 01.03.2017 Бюл. № 7

Адрес для переписки:

634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, НИИ
кардиологии, патентовед Малюгина Н.Л.

(72) Автор(ы):

Каменщиков Николай Олегович (RU),
Подоксенов Юрий Кириллович (RU),
Мандель Ирина Аркадьевна (RU),
Шишнева Евгения Васильевна (RU),
Свирко Юлия Станиславовна (RU),
Козлов Борис Николаевич (RU),
Шипулин Владимир Митрофанович (RU),
Евтушенко Алексей Валерьевич (RU),
Евтушенко Владимир Валериевич (RU),
Подоксенов Андрей Юрьевич (RU),
Егунов Олег Анатольевич (RU),
Семенцев Андрей Сергеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
"Научно-исследовательский институт
кардиологии" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Меньнугин И.Н., Искусственное
кровообращение у детей в условиях
ганглионарной блокады и пульсирующего
потока, Руководство для врачей, СПб:
Специальная Литература, 1998, с.26. RU
2330663 С2, 10.08.2008. ВУ 6174 С1, 30.06.2004.
Попцов В. Н., Ингаляционная окись азота
при операциях с искусственным
кровообращением и трансплантациях
сердца. (см. прод.)

(54) Способ проведения искусственного кровообращения при обеспечении кардиохирургических вмешательств

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к сердечно-сосудистой хирургии. Дополнительно в магистраль подачи газо-воздушной смеси аппарата искусственного кровообращения (АИК) вводят оксид азота - NO. При этом подачу NO осуществляют в дозе 40 ppm в период первого параллельного кровообращения сразу после достижения расчетной объемной скорости перфузии и перфузионного баланса. Сохраняют данный протокол подачи NO на протяжении всего

периода проведения искусственного кровообращения. Прекращают подачу NO в контур экстракорпоральной циркуляции в период второго параллельного кровообращения после снятия зажима с аорты и восстановления эффективной сердечной деятельности. При этом временной интервал от прекращения подачи NO до перевода пациента на естественное кровообращение должен быть не менее 5 мин. Способ позволяет сократить число

послеоперационных осложнений у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, и улучшить результаты кардиохирургических вмешательств, а также

устранить негативные эффекты искусственного кровообращения с сохранением гемодинамической стабильности пациентов в раннем постперфузионном периоде. 1 пр.

(56) (продолжение):

Автореферат, Москва, 1999, 29 с. Schechter AN, Gladwin MT, Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide, N Engl J Med. 2003; 348:1483-5.

R U 2 6 1 1 9 3 8 C 1

R U 2 6 1 1 9 3 8 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2015148693**, 12.11.2015(24) Effective date for property rights:
12.11.2015Registration date:
01.03.2017

Priority:

(22) Date of filing: 12.11.2015

(45) Date of publication: 01.03.2017 Bull. № 7

Mail address:

634012, g. Tomsk, ul. Kievskaya, 111a, NII
kardiologii, patentoved Maljugina N.L.

(72) Inventor(s):

**Kamenshchikov Nikolaj Olegovich (RU),
Podoksenov Yuriy Kirillovich (RU),
Mandel Irina Arkadevna (RU),
Shishneva Evgeniya Vasilevna (RU),
Svirko Yuliya Stanislavovna (RU),
Kozlov Boris Nikolaevich (RU),
Shipulin Vladimir Mitrofanovich (RU),
Evtushenko Aleksej Valerevich (RU),
Evtushenko Vladimir Valerievich (RU),
Podoksenov Andrej Yurevich (RU),
Egunov Oleg Anatolevich (RU),
Sementsev Andrej Sergeevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhethnoe
nauchnoe uchrezhdenie
"Nauchno-issledovatel'skij institut kardiologii"
(RU)**

(54) **METHOD OF ARTIFICIAL BLOOD CIRCULATION DURING CARDIAC SURGERY PROVISION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to cardiovascular surgery. Nitric oxide - NO is additionally administered to the gas-air mixture supply line of the heart-lung machine. At that, NO is supplied by 40 ppm dose during the first parallel circulation immediately after the calculated volumetric rate of perfusion and perfusion balance are obtained. The NO delivery protocol is kept for the entire period of cardiopulmonary bypass. NO supply to the extracorporeal circulation circuit is stopped in the second period of parallel circulation after removal of

the clamp from the aorta and effective cardiac activity restoration. At that, the time interval from NO supply termination to patient transfer to natural blood circulation must be at least 5 minutes.

EFFECT: invention allows to reduce the number of postoperative complications for patients undergoing surgery with cardiopulmonary bypass, and improve the results of cardiac surgery, as well as to eliminate the negative effects of cardiopulmonary bypass while maintaining hemodynamic stability of patients in the early postperfusion period.

1 ex

Изобретение относится к медицине, а именно к сердечно-сосудистой хирургии, к технологиям проведения искусственного кровообращения при кардиохирургических вмешательствах.

Кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения представляет собой крайнюю степень хирургической агрессии, сопровождающуюся выраженными сдвигами нервно-рефлекторной регуляции, гуморальной активности и метаболического статуса. [1, 2]. Несмотря на значительные успехи в области анестезиологического обеспечения вмешательств на открытом сердце, остается нерешенным целый ряд частных вопросов кардиоанестезиологии: феномен перераспределения кровотока и централизации кровообращения во время проведения полного сердечно-легочного обхода; ишемически-реперфузионные повреждения органов и тканей при проведении искусственного кровообращения; развитие синдрома системного воспалительного ответа при операциях в условиях полного сердечно-легочного обхода [3].

Остается высокой частота миокардиальной дисфункции, манифестирующей как острая систолическая или диастолическая сердечная недостаточность в раннем послеоперационном периоде [4].

Частота осложнений побуждает клиницистов на разработку эффективных способов анестезиологической защиты пациентов. Поиск оптимального способа безопасной перфузии продолжается.

Известен способ проведения искусственного кровообращения у кардиохирургических пациентов с использованием ганглионарной блокады, выполняемой путем введения в перфузат, находящийся в контуре экстракорпоральной циркуляции, пентамина в дозе 2 мг/кг [5].

Данный способ является наиболее близким к заявляемому по технической сущности и достигаемому результату и выбран в качестве прототипа.

Недостатком данного способа являются остаточные эффекты ганглионарной блокады, которые в постперфузионном периоде могут послужить причиной гемодинамической нестабильности пациентов. Данные эффекты особенно выражены в условиях синдрома малого сердечного выброса, наблюдаемого после кардиохирургических вмешательств. Применение ганглионарной блокады и, в частности, пентамина противопоказано при острой сердечной недостаточности, циркуляторном шоке любого генеза, хронической диастолической сердечной недостаточности, закрытоугольной глаукоме, почечной и печеночной недостаточности.

Задачей изобретения является создание способа, позволяющего устранить негативные эффекты искусственного кровообращения с сохранением гемодинамической стабильности пациентов в раннем постперфузионном периоде и отсутствием противопоказаний к применению.

Поставленная задача решается путем дополнительного введения в магистраль подачи газо-воздушной смеси аппарата искусственного кровообращения (АИК) оксида азота - NO. Подачу NO осуществляют в дозе 40 ppm в период первого параллельного кровообращения сразу после достижения расчетной объемной скорости перфузии и перфузионного баланса. Для доставки NO в магистраль подачи газо-воздушной смеси врезают дополнительную линию с бактериальным фильтром в месте максимально приближенном к оксигенатору аппарата искусственного кровообращения (АИК). Сохраняют данный протокол подачи NO на протяжении всего периода проведения искусственного кровообращения. Прекращают подачу NO в контур экстракорпоральной циркуляции в период второго параллельного кровообращения после снятия зажима с

аорты и восстановления эффективной сердечной деятельности. Для исключения системных гемодинамических эффектов временной интервал от прекращения подачи NO в АИК до отлучения пациента от механической перфузии и перевода на естественное кровообращение должен быть не менее 5 мин.

5 Новым в предлагаемом изобретении является дополнительное введение NO непосредственно в магистраль подачи газо-воздушной смеси АИК в дозе 40 ppm на протяжении всего периода проведения искусственного кровообращения.

Техническим результатом данного изобретения является сокращение числа послеоперационных осложнений у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, и улучшение результатов кардиохирургических вмешательств.

10 Воздействие на механизмы метаболической регуляции капиллярного кровотока является патогенетически обоснованным. Продуцируемый эндотелиальными клетками оксид азота - NO занимает особое место среди локальных медиаторов сосудистых реакций [6]. NO обладает широким спектром биорегуляторных влияний: оказывает сильное сосудорасширяющее действие, модулирует освобождение вазоактивных медиаторов, препятствует сужению сосудов эндотелином-1 и высвобождению норадреналина окончаниями симпатических нейронов. Кроме того, NO тормозит активацию, секрецию, агрегацию и адгезию тромбоцитов [7], ингибирует активацию, адгезию и инфильтрацию сосудистой стенки лейкоцитами [8, 9], снижает синтез воспалительных цитокинов и моноцитарных хемотаксических факторов [10], подавляет экспрессию провоспалительных генов.

Отличительные признаки проявили в заявляемой совокупности новые свойства, явным образом не вытекающие из уровня техники в данной области и неочевидные для специалиста. Идентичной совокупности признаков не обнаружено в проанализированной патентной и научно-медицинской литературе. Предлагаемый в качестве изобретения способ может быть использован в практическом здравоохранении для повышения качества и эффективности лечения.

Исходя из вышеизложенного, следует считать данное техническое решение соответствующим условиям патентоспособности: «новизна», «изобретательский уровень», «промышленная применимость».

Способ осуществляют следующим образом: в магистраль подачи газо-воздушной смеси в асептических условиях врезают дополнительную линию для доставки NO. Коннектор линии доставки NO должен быть максимально приближен к оксигенатору АИК и иметь бактериальный фильтр. Дозирование NO осуществляют с помощью анализатора PrinterNO_x (CareFusion, USA). Уровень метгемоглобина в периферической крови контролируют методом отражающей фотометрии с помощью газоанализатора Stat Profile CCX (Nova Biomedical, USA).

40 Подключение аппарата искусственного кровообращения осуществляют по принятой методике по схеме «аорта - правое предсердие». Старт искусственного кровообращения осуществляют по команде оперирующего хирурга в непульсирующем режиме.

Перфузионный индекс 2,8 л/мин/м². После достижения расчетной объемной скорости перфузии и перфузионного баланса уже в период первого параллельного кровообращения осуществляют подачу NO в контур экстракорпоральной циркуляции в дозе 40 ppm. Данный протокол подачи NO сохраняют на протяжении всего периода проведения искусственного кровообращения. После снятия зажима с аорты, восстановления эффективной сердечной деятельности в период второго параллельного кровообращения подачу NO в контур экстракорпоральной циркуляции прекращают. Для исключения системных гемодинамических эффектов временной интервал от

прекращения подачи NO в АИК до отлучения пациента от механической перфузии и перевода на естественное кровообращение не должен быть менее 5 мин.

Клинический пример

Пациентка М., 61 год, вес 88 кг, рост 168.

5 Основной диагноз: Дисплазия соединительной ткани. Недостаточность митрального клапана 4 ст., недостаточность трикуспидального клапана 4 ст. Легочная гипертензия 3 ст. Сердечная астма. Двусторонний гидроторакс. Гидроперикард. Асцит. Кардиальный фиброз печени. Синдром печеночно-клеточной недостаточности.

10 Сопутствующие заболевания: ХОБЛ 2 ст., неполная ремиссия. Хронический панкреатит, холецистит. Язвенная болезнь желудка. Хроническая железо-дефицитная анемия.

Пациентке выполнено протезирование митрального клапана и пластика трикуспидального клапана в условиях ИК- и фармако-холодовой кардиopleгии «Кустодиолом» на фоне комбинированной анестезии и ИВЛ. Продолжительность 15 искусственного кровообращения составила 150 мин, время тотальной ишемии миокарда 110 мин.

Подключение аппарата искусственного кровообращения по схеме «аорта - правое предсердие». Искусственное кровообращение осуществлялось в непульсирующем 20 режиме. Перфузионный индекс 2,8 л/мин/м². После достижения расчетной объемной скорости перфузии и перфузионного баланса уже в период первого параллельного кровообращения начата подача NO в контур экстракорпоральной циркуляции в дозе 40 ppm. Дозирование NO осуществлялось с помощью анализатора PrinterNO_x (CareFusion). Уровень метгемоглобина в периферической крови контролировался 25 методом отражающей фотометрии с помощью газоанализатора Stat Profile CCX (Nova Biomedical, USA). Данный протокол подачи NO сохранялся на протяжении всего периода проведения искусственного кровообращения. Адекватность проведения механической перфузии оценивался по комплексу параметров.

30 Состояние микроциркуляции оценивалось по данным тканевой оксиметрии тенора правой кисти - оксиметр INOVUS (Somanetics). В период проведения искусственного кровообращения с подачей NO в контур АИК средний показатель насыщения капиллярной крови кислородом составил 60%, что было даже выше доперфузионных значений (в среднем 41%). Данные изменения указывают на выраженный децентрализирующий эффект подачи NO с явным улучшением условий микроциркуляции 35 во время искусственного кровообращения. Адекватность венозного возврата на протяжении перфузии оставалась удовлетворительной и составляла в среднем 3000 мл, что указывает на отсутствие секвестрации внутрисосудистого объема крови в сосудах периферической циркуляции. Сатурация смешанной венозной крови на протяжении механической перфузии оставалась в пределах 70-75%, отражая удовлетворительный 40 общий кислородный бюджет организма. Искусственное кровообращение проводилось в условиях «тепловатой» гипотермии, температура в прямой кишке составляла в среднем 34°C. Ректально-периферический градиент на протяжении искусственного кровообращения не превышал 3°C, что также указывает на улучшение микроциркуляции. После снятия зажима с аорты отмечалось спонтанное восстановление сердечной 45 деятельности с исходом в синусовый ритм. Подача NO в контур экстракорпоральной циркуляции прекращена за 5 мин до отлучения пациента от АИК. Отлучение от искусственного кровообращения произошло на фоне стартовых доз инотропной поддержки (допмин 4 мкг/кг/мин), без признаков перегрузки левых или правых отделов сердца (ЦВД - 8 мм рт.ст., ДЗЛА-6 мм рт.ст.) и без потребности в высокой ингалируемой

фракции кислорода ($FiO_2 - 0,35$). Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка не требовала массивных доз инотропной и вазопрессорной поддержки, что подтверждает кардиопротективные эффекты подачи NO в контур экстракорпоральной циркуляции. P/F индекс при поступлении в отделение реанимации составил 410. Время искусственной вентиляции легких составило 4 ч 20 мин. Объем инфузий на протяжении 48 ч послеоперационного периода составил 7600 мл, диурез 7000 мл, дренажные потери 360 мл, расчетные перспирационные потери - 800 мл. Средний гемоглобин составил 90 г/л, гемотрансфузий пациентка не требовала. Лихорадки в послеоперационном периоде не наблюдалось. Таким образом, применив NO, позволяет снизить выраженность синдрома системной воспалительной реакции, что выражается в отсутствии лихорадки, умеренно отрицательном послеоперационном гидробалансе, отсутствии секвестрации жидкости и отеков за счет снижения выраженности феномена «капиллярной утечки».

Осложнений в раннем послеоперационном периоде не наблюдалось. Время пребывания в ОАР составило 2 суток.

Предлагаемый авторами способ апробирован у 20 пациентов и позволяет устранить негативные эффекты искусственного кровообращения с сохранением гемодинамической стабильности пациентов в раннем постперфузионном периоде, что ведет к сокращению числа послеоперационных осложнений у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения, и улучшению результатов кардиохирургических вмешательств.

Список использованной литературы

1. Караськов А.М., В.В. Ломиворотов. «Биохимическая адаптация организма после кардиохирургических вмешательств». - Новосибирск: Издательство СО РАН, филиал «Гео», 2004. - 287 с.

2. Литасова Е.Е., Малыгина А.Н., Евнина И.И. и др. Состояние гормональной регуляции при кардиохирургических операциях в условиях "сухого" сердца // Анестезиология и реаниматология. - 1994. - №2. - С. 50-53.

3. Осипов В.П. «Основы искусственного кровообращения». - М. «Медицина», 1976, С. 19-38.

4. Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, Brener SJ, Smith PK, Nikis G, et al. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. JAMA. 2011; 305:585-91.

5. Меньянугин И.Н. «Искусственное кровообращение у детей в условиях ганглионарной блокады и пульсирующего потока». Руководство для врачей. - СПб: «Специальная Литература» 1998. - 26.

6. Schechter AN, Gladwin MT. Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide. N Engl J Med. 2003; 348:1483-5.

7. Sawicki G, Salas E, Murat J, Miszta-Lane H, Radomski MW. Release of gelatinase during platelet activation mediates aggregation. Nature. 1997; 386: 616-9.

8. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. Proc Natl Acad Sci USA. 1991; 88:4651-5.

9. Chello M, Mastroroberto P, Perticone F, Celi V, Colonna A. Nitric oxide modulation of neutrophil-endothelium interaction: difference between arterial and venous coronary bypass grafts. J Am Coll Cardiol. 1998; 31:823-6.

10. Van Dervort AL, Yan L, Madara PJ, Cobb JP, Wesley RA, Corriveau CC, et al. Nitric oxide regulates endotoxin-induced TNF-alpha production by human neutrophils. J Immunol. 1994; 152:4102-9.

(57) Формула изобретения

Способ проведения искусственного кровообращения при обеспечении кардиохирургических вмешательств, заключающийся в подаче газо-воздушной смеси в контур экстракорпоральной циркуляции, отличающийся тем, что после достижения расчетной объемной скорости перфузии и перфузионного баланса, в период первого параллельного кровообращения в магистраль подачи газо-воздушной смеси дополнительно осуществляют подачу NO в дозе 40 ppm. и сохраняют данный протокол подачи NO на протяжении всего периода проведения искусственного кровообращения, а прекращают подачу NO в контур экстракорпоральной циркуляции в период второго параллельного кровообращения после снятия зажима с аорты и восстановления эффективной сердечной деятельности, при этом временной интервал от прекращения подачи NO до перевода пациента на естественное кровообращение должен быть не менее 5 мин.

15

20

25

30

35

40

45