

Разработка программно-аппаратного комплекса для дистантного кондиционирования миокарда на основе локальной абдоминальной декомпрессии

Актуальность исследования

В последние 10 лет отмечено снижение количества операций на сердце, выполняемых в условиях экстракорпорального кровообращения и кардиopleгии. Тем не менее, количество пациентов старшего возраста с многососудистым поражением миокарда и наличием коморбидности продолжает нарастать. Доказано, что в данной когорте пациентов отмечается более высокая периоперационная летальность, а также более высокая частота развития осложнений, что может быть связано с более длительным временем пережатия аорты и увеличением чувствительности миокарда к ишемии-реперфузии под влиянием возраста и сахарного диабета. По данным различных авторов, частота развития периоперационного инфаркта миокарда у пациентов с коронарным шунтированием колеблется от 2 до 15%. Таким образом, совершенствование методик интраоперационной защиты миокарда, в том числе на основе стимуляции эндогенных механизмов кардиопротекции, остается актуальной задачей. Внедрение нового подхода к дистантному кондиционированию миокарда, в основе которого лежит методика локальной абдоминальной декомпрессии, будет способствовать улучшению ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов кардиохирургического профиля, снижению экономических затрат на лечение и реабилитацию пациентов.

Научная платформа

Инновационные фундаментальные технологии в медицине

Планируемый (ые) научные подразделения исполнители (с указанием руководителя исследования)

Руководитель исследования: Галагудза Михаил Михайлович, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ "СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова" Минздрава России, д.м.н., член-корреспондент РАН

Исполнители:

Питомник лабораторных животных с вивариями Центра доклинических трансляционных исследований Института экспериментальной медицины

Виварий Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины

НИЛ нанотехнологий Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины

НИГр экспериментальной патоморфологии Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины

НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда Центра экспериментального биомоделирования Института экспериментальной медицины

Ключевые слова

Ишемическое-реперфузионное повреждение, миокард, микроциркуляция, локальная абдоминальная декомпрессия, отрицательное давление, кондиционирование миокарда

Цель проекта

Цель проекта — экспериментальное обоснование методики кондиционирования миокарда с помощью локальной абдоминальной декомпрессии и разработка экспериментального образца программно-аппаратного комплекса для проведения процедуры локальной абдоминальной декомпрессии в клинической практике

Задачи проекта

В соответствии с поставленной целью будут решаться следующие задачи:

1. Разработка программно-аппаратного комплекса для проведения локальной абдоминальной декомпрессии у лабораторных животных (крысы)
2. Исследование механизмов физиологического ответа в виде смешанной гиперемии при проведении локальной абдоминальной декомпрессии на лабораторных животных
3. Оценка безопасности процедуры локальной абдоминальной декомпрессии, включая установление максимального безопасного уровня отрицательного давления в камере.
4. Экспериментальное обоснование оптимального протокола выполнения локальной абдоминальной декомпрессии, включая такие параметры, как число эпизодов и их продолжительность.
5. Исследование эффективности локальной абдоминальной декомпрессии как метода дистантного прекондиционирования миокарда у лабораторных животных.
6. Исследование эффективности локальной абдоминальной декомпрессии как метода дистантного посткондиционирования миокарда у лабораторных животных.
7. Создание экспериментального образца программно-аппаратного комплекса для проведения локальной абдоминальной декомпрессии в клинических условиях.
8. Исследование безопасности методики на группе клинически здоровых добровольцев
9. Исследование эффективности методики дистантного прекондиционирования миокарда с помощью локальной абдоминальной декомпрессии у пациентов кардиохирургического профиля.

Ожидаемые результаты проекта

В ходе выполнения проекта предполагается получить следующие результаты:

1. Патентуемая методика проведения локальной абдоминальной декомпрессии на лабораторных животных (крысах).
2. Анализ экспериментальных данных, направленный на определение механизмов физиологического ответа при проведении процедуры.
3. Анализ экспериментальных данных по безопасности и эффективности применения различных режимов локальной абдоминальной декомпрессии для пре- и посткондиционирования миокарда у биологических тест-систем (крыс)
4. Патентуемая методика применения локальной абдоминальной декомпрессии для дистантного кондиционирования миокарда в клинических условиях,
5. Экспериментальный образец программно-аппаратного комплекса для локальной абдоминальной декомпрессии с целью дистантного кондиционирования миокарда в клинической практике.

Назначение и предполагаемое использование (внедрение) результатов проекта

Согласно данным ВОЗ (<http://www.who.int/ru/>, дата обращения: март 2016), в настоящее время во всем мире наиболее частой причиной смерти являются макрососудистые события (инфаркты, инсульты). Одним из перспективных подходов к защите миокарда от ишемического повреждения является дистантное прекондиционирование.

Проект направлен на разработку методики дистантного кондиционирования миокарда с помощью щадящего, неинвазивного метода — локальной абдоминальной декомпрессии.

Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике у пациентов кардиохирургического профиля для предотвращения интраоперационного повреждения миокарда в ходе операций, сопровождающихся эстракорпоральным кровообращением и кардиopleгией. В случае выявления возможности применения методики для посткондиционирования миокарда, возможно будет ее применение в трансплантологии.

Описание предлагаемого научного исследования

Несмотря на постоянное совершенствование методов интраоперационной защиты миокарда, увеличение доли пациентов старческого возраста с сопутствующей патологией и исходно тяжелым поражением миокарда делает актуальной проблему кардиопротекции в кардиохирургии. К наиболее грозным проявлениям неадекватной интраоперационной защиты миокарда относят синдром малого сердечного выброса и периоперационный инфаркт миокарда. Внедрение усовершенствованных методов защиты миокарда будет способствовать улучшению ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов кардиохирургического профиля, снижению экономических затрат на лечение и реабилитацию пациентов.

Метод дистантного ишемического прекондиционирования направлен на предотвращение ишемически-реперфузионного повреждения миокарда, возникающего при выполнении операций на открытом сердце с применением экстракорпорального кровообращения и кардиopleгии. Метод предполагает создание одного или нескольких кратковременных эпизодов локальной абдоминальной декомпрессии. В экспериментах на животных планируется обосновать оптимальный протокол воспроизведения локальной абдоминальной декомпрессии за счет варьирования уровня отрицательного давления, продолжительности и числа эпизодов декомпрессии. Имеющиеся экспериментальные данные позволяют предполагать, что предложенная методика дистантного прекондиционирования будет обладать достаточно выраженным антиишемическим действием, что будет проявляться уменьшением выраженности тропонинемии в послеоперационном периоде.

Описание научных подходов и методов, используемых для решения поставленных задач

В ходе выполнения проекта будет проведено несколько типов исследований.

А). Эксперименты на лабораторных животных.

- 1) Серия экспериментов, направленная на подбор оптимального режима разрежения при проведении локальной абдоминальной декомпрессии по критериям безопасности.
- 2) Серия экспериментов по оценке роли различных рецепторных групп (гистаминовые рецепторы, адренорецепторы, холинорецепторы, простагландиновые рецепторы) в механизме возникновения ЛОД-индуцированной гиперемии.
- 3) Серия экспериментов, направленная на подбор оптимального протокола дистантного прекондиционирования ЛОД по критерию эффективности.
- 4) Серия экспериментов, направленная на подбор оптимального протокола дистантного посткондиционирования ЛОД по критерию эффективности.

Для определения оптимального разрежения в камере и для оценки участия различных рецепторных групп в регуляции ЛОД-индуцированной гиперемии будет использован метод прижизненной биомикроскопии сосудов брыжейки и кишечника крыс в условиях локальной абдоминальной декомпрессии. Оценка будет производиться комплексно: учитываются степень увеличения диаметра и кровенаполнения микрососудов в процессе локальной абдоминальной декомпрессии, время сохранения гиперемии после окончания воздействия ЛОД, наличие петехиальных кровоизлияний в поле зрения. Гемодинамический мониторинг в ходе выполнения ЛОД и после нее позволит определить системный ответ на процедуру.

Также на этом этапе определяется влияние ЛОД на морфофункциональное состояние кишечника и брыжейки: производится измерение и регистрация микроциркуляции тканей (лазерная доплеровская флоуметрия), оценка функционального состояния эндотелия сосудов брыжейки *ex vivo* с помощью четырехканального миографа, гистологическое исследование стенки различных участков тонкой и толстой кишки (производится выявление фибрина, оценка аппарата бокаловидных клеток), патоморфологическое

исследование методом световой микроскопии с ИГХ-анализом, капиллярного русла при помощи маркера эндотелиоцитов (моноклональные антитела к антигену CD31).

Серии экспериментов с моделированием ишемии-реперфузии миокарда будут проводиться в условиях моделирования коронароокклюзионного инфаркта миокарда в эксперименте, с дальнейшей количественной оценкой размера зоны инфаркта и зоны риска дифференциальным индикаторным методом.

Оценка интенсивности процессов свободнорадикального повреждения биомолекул производится на основании анализа параметров биофлуоресценции; содержания малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина и продуктов окислительной модификации белков.

Б) Клиническое исследование.

1) Апробация методики на группе здоровых добровольцев

2) Клиническое исследование эффективности дистантного preconditionирования ЛОД у пациентов кардиохирургического профиля.

Основными исследуемыми параметрами будут являться:

- концентрация тропонина I в плазме крови.
- активность МВ фракции креатинфосфокиназы в плазме крови.

Дополнительные параметры могут быть подразделены на параметры, характеризующие функцию миокарда, а также клинические показатели течения послеоперационного периода.

К параметрам, характеризующим функцию миокарда, относятся:

- показатели гемодинамики
- производительность сердца (сердечный индекс, индекс работы левого желудочка, индекс работы правого желудочка)
- характеристика инотропной терапии
- анализ развития аритмий в периоперационном периоде
- динамика уровня мозгового натрийуретического пептида в послеоперационном периоде.

Клинические показатели течения послеоперационного периода:

- продолжительность респираторной терапии.
- время нахождения в ОРИТ
- срок госпитализации.
- 30-ти дневная летальность