

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
(ТОМСКИЙ НИМЦ)

На правах рукописи

Бойко Александр Михайлович

ОКСИД АЗОТА В КОМПЛЕКСЕ НЕФРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ
HEMIARCH В УСЛОВИЯХ ЦИРКУЛЯТОРНОГО АРЕСТА
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

3.1.12 — анестезиология и реаниматология

3.1.15 — сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

к.м.н. Н.О. Каменщиков

д.м.н. Б.Н. Козлов

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ДУГЕ АОРТЫ И ОКСИД АЗОТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Патологические аспекты острого повреждения почек при операциях на дуге аорты с циркуляторным арестом.....	13
1.2. Нефропротекция при операциях на дуге аорты с циркуляторным арестом.	15
1.2.1 Предоперационные стратегии.....	16
1.2.2 Интраоперационные стратегии.....	19
1.2.3 Послеоперационные стратегии.....	24
1.3 Оксид азота и его нефропротективные свойства	25
1.3.1 Оксид азота и нефропротекция в кардиохирургии	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Материалы и методы экспериментального исследования.....	34
2.2 Материалы и методы клинического исследования	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	59
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	63
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	74
ВЫВОДЫ	84
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	85
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	88

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

За последние годы отмечается неуклонно возрастающая потребность в хирургическом лечении заболеваний грудной аорты. По данным литературы распространенность аневризматического поражения грудного отдела аорты составляет 9–16 случаев на 100 тыс. человек в год [54; 64; 174] и около 60% из них локализованы в восходящем отделе [107; 177]. Хирургическое вмешательство на дуге аорты является сложной процедурой с высоким уровнем рисков послеоперационных осложнений и смертности. В мире, наиболее часто выполняемая хирургическая процедура на восходящем отделе и дуге аорты как при аневризме, так и при расслоении - операция Hemiarch (протезирование резецированного восходящего отдела и проксимальной части дуги аорты с малой кривизной).

Лидирующие позиции в перечне осложнений занимает ОПП, оказывающее существенное негативное влияние на кратко- и долгосрочный прогнозы [177]. Частота развития ОПП варьирует от 20 до 77,6% в зависимости от определения [18; 21; 22; 83; 239; 248]. По данным различных исследований считается, что развитие ОПП, ассоциированного с кардиохирургическими вмешательствами, зависит от сложного взаимодействия предоперационных факторов (ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, заболевания периферических сосудов, гиперлипидемию, курение и артериальную гипертензию) [31; 35; 57; 63; 100; 115; 121; 128; 135; 222] и интраоперационных факторов [83; 222]. Одним из интраоперационных факторов риска является гипотермический ЦА, который обеспечивает неподвижную «сухую» аорту для выполнения дистального анастомоза. Однако, в этом случае становится особенно актуален феномен ишемии и последующей реперфузии, являющийся важным фактором развития ОПП [11]. Дисбаланс метаболического предложения и спроса в ишемизированном органе приводит к глубокой гипоксии

тканей и дисфункции микрососудов [28; 71]. Ишемия и реперфузия связаны с сосудистым фенотипом, который включает повышенную проницаемость сосудов, воспаление эндотелиальных клеток, дисбаланс между сосудорасширяющими и сосудосуживающими факторами, а также активацию коагуляции и системы комплемента [70]. Последующая реперфузия дополнительно усиливает активацию врожденных и адаптивных реакций и программ гибели клеток [173; 254].

Гипотермия неизбежно сопровождается увеличением времени ИК в связи с включением периодов охлаждения и согревания. В свою очередь увеличение времени ИК приводит к развитию нарушения функции эндотелия. У пациентов с эндотелиальной дисфункцией активность эндотелиальной NO-синтазы, фермента, ответственного за выработку NO, снижена [136; 161]. В этой связи базальный уровень NO находится на более низком уровне. Снижение биодоступности NO также происходит и при гемолизе, который неизбежно сопровождает ИК [152; 234; 235; 242]. В результате данного патологического процесса гемоглобин высвобождается в плазму крови, где связывает эндогенный NO, вырабатываемый эндотелием сосудов [136; 195]. Снижение биодоступности NO приводит к aberrantным взаимодействиям с тромбоцитами и факторами свертывания, тем самым способствуя возникновению тромбозов, в том числе и в почечных клубочках [78]. Таким образом, снижение биодоступности NO вызывает генерализованный спазм сосудов, а также тромбообразование, что в конечном итоге приводит к ишемическому повреждению почек [202].

Степень разработанности темы диссертации

В связи с тем, что ОПП является распространенным и серьезным осложнением, непрерывно ведутся работы по поиску методов нефропротекции. В последние годы отмечается возрастающий интерес исследователей к использованию NO с целью органопротекции и нефропротекции в частности. Потенциальной тактикой защиты почек при операциях Nemiarch у пациентов с

аневризмой восходящей аорты представляется нивелирование снижения пула метаболитов NO. NO является плюрипотентной молекулой и ключевым медиатором защитных эффектов при ишемическом прекондиционировании почек [112]. A.M. Versteilen et al. продемонстрировали, что NO играет существенную роль в нефропротекторных механизмах в экспериментальных моделях ишемически-реперфузионного повреждения [236]. В экспериментальной модели острого внутрисосудистого гемолиза у собак использование ингаляционного NO было ассоциировано с повышением клиренса креатинина [161]. E. Troncy et al. отмечают, что использование ингаляционного NO сопровождалось увеличением почечного кровотока, СКФ и диуреза в экспериментальном исследовании у свиней [226]. Подобные результаты также получены и после проведения ряда РКИ и нескольких мета-анализов [45; 103; 111; 136; 240]. Пилотное РКИ, проведенное на детской когорте пациентов, также подтвердило нефропротекторный эффект доставки NO при ишемически-реперфузионном повреждении [45]. C. Lei et al. обнаружили, что доставка NO во время ИК и в течение первых 24 ч после операции была ассоциирована со снижением частоты послеоперационного ОПП у пациентов с мультиклапанным протезированием [136]. Н.О. Каменщиков и др. также продемонстрировали нефропротекторный эффект доставки NO во время ИК у пациентов после кардиохирургических операций [111]. J. Wang et al. по результатам проведенного мета-анализа отмечают, что доставка NO приводит к снижению послеоперационного риска ОПП на 20% у пациентов с кардиохирургическими вмешательствами [240]. Эти данные подтверждают результаты мета-анализа J. Hu et al. [103].

Возможности адьювантной защиты почек с помощью NO при операциях Неміарч у пациентов с аневризмой восходящей аорты не раскрыты в данных литературы и не внедрены в клиническую практику.

Цель исследования

Изучить в клинике и эксперименте эффективность и безопасность периоперационной доставки оксида азота в концентрации 80 ppm для адьювантной нефропротекции при операциях Hemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты.

Задачи исследования

1. Оценить частоту инцидентов острого почечного повреждения (в соответствии с критериями KDIGO) при операциях Hemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты.
2. Изучить в эксперименте безопасность и нефропротективные свойства доставки экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm в условиях искусственного кровообращения с гипотермическим циркуляторным арестом.
3. Изучить нефропротективные свойства периоперационной доставки экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm при операциях Hemiarch по частоте инцидентов и динамике маркеров острого почечного повреждения у пациентов контрольной группы в сравнении с NO-группой пациентов.
4. Оценить безопасность периоперационной доставки экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm при операциях Hemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты.
5. Провести сравнительный анализ основных показателей исходов при операциях Hemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты контрольной и NO-групп.

Научная гипотеза

Периоперационная донация экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm оказывает нефропротективный эффект при кардиохирургических операциях Nemiarсh у пациентов с аневризмой восходящей аорты.

Научная новизна

Впервые:

- дана научная оценка нефропротективного эффекта доставки экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm при моделировании экспериментальной ишемии\реперфузии почек в условиях гипотермического циркуляторного ареста, которая заключается в снижении концентрации маркера повреждения почек uNGAL в 3,3 раза и уменьшении выраженности морфологических признаков острого почечного повреждения.

- проведен научный анализ влияния периоперационной доставки экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm в комплексе нефропротекции при операции Nemiarсh на динамику клинико-лабораторных показателей и риски острого повреждения почек в раннем послеоперационном периоде, которое заключается в снижении частоты клинически манифестного ОПП и выраженности субклинического ОПП.

Практическая значимость

Периоперационная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm является контролируемой и безопасной методикой нефропротекции при операциях Nemiarсh у пациентов с аневризмой восходящей аорты.

Периоперационная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm позволяет снизить частоту развития ОПП при операциях Nemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты.

Методология и методы исследования

Методологической основой при составлении цели и задач исследования выступило изучение данных отечественной и зарубежной литературы по вопросу острого почечного повреждения, ассоциированного с кардиохирургическими вмешательствами. При поступлении пациентам выполняли комплексное клинико-диагностическое обследование в соответствии с актуальными рекомендациями по ведению пациентов с аортальной патологией, включающее различные методы исследования. Данные исследований вносили в электронную документацию и выполняли их статистическую обработку.

Положения, выносимые на защиту

1. Острое почечное повреждение 1 стадии является частым осложнением раннего послеоперационного периода при операциях Nemiarch у пациентов с аневризмами восходящего отдела аорты.
2. Доставка экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm при моделировании искусственного кровообращения с гипотермическим циркуляторным арестом в эксперименте является безопасной и улучшает морфофункциональное состояние почек.
3. Периоперационная доставка экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm снижает частоту развития ОПП, улучшает показатели биомаркерной панели ОПП при операциях Nemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты.

4. Периоперационная доставка экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm при операциях Nemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты является безопасной методикой нефропротекции: не приводит к развитию NO-опосредованного нитрозильного стресса и не оказывает влияния на тубулярное повреждение почек, опосредованное локальной активацией воспаления.

5. Периоперационная доставка экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm уменьшает продолжительность нахождения пациентов на 1 сутки в ОРИТ после операций Nemiarch.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Сформулированные результаты исследования опубликованы в авторитетных международных и отечественных научных журналах, что доказывает их обоснованность.

Основные положения диссертации были представлены на:

- научно-практической конференции «Персистирующая полиорганная недостаточность: теория и практика», Кемерово, 2023;
- форуме анестезиологов реаниматологов России (ФАРР-2023), XXI съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов, Санкт-Петербург, 2023;
- XXIX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва, 2023;
- пятом Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», Томск, 2024;
- всероссийской научно-практической конференции «Прогнозирование и профилактика осложнений в кардиохирургии», Нижний Новгород, 2024;
- Российском национальном конгрессе кардиологов, Санкт-Петербург, 2024;
- форуме анестезиологов реаниматологов России (ФАРР-2024), Санкт-Петербург, 2024.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 работы в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК:

1. Бойко А.М., Каменщиков Н.О., Мирошниченко А.Г., Подоксенов Ю.К., Серебрякова О.Н., Дзюман А.Н., Свирко Ю.С., Дымбрылова О.Н., Луговский В.А., Дьякова М.Л., Панфилов Д.С., Козлов Б.Н. Влияние доставки оксида азота на повреждение почек при моделировании искусственного кровообращения с циркуляторным арестом в эксперименте // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023. – Т.8, №3. – С. 18-25. DOI: 10.23946/2500-0764-2023-8-3-18-25

2. Kamenshchikov N.O., Podoksenov Y.K., Kozlov B.N., Maslov L. N., Mukhomedzyanov A. V., Tyo M. A., Boiko A. M., Margolis N. Y., Boshchenko A. A., Serebryakova O. N., Dzyuman A. N., Shirshin A. S., Buranov S. N., Selemir V. D. The Nephroprotective Effect of Nitric Oxide during Extracorporeal Circulation: An Experimental Study // *Biomedicines*. – 2024. - Vol.12, №6. – P.1298-1302. DOI: 10.3390/biomedicines12061298

3. Бойко А. М., Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Дьякова М. Л., Свирко Ю. С., Гусакова А. М., Ким Е. Б., Панфилов Д. С., Козлов Б. Н. Оксид азота как нефропротектор при кардиохирургических вмешательствах // *Общая реаниматология*. – 2025. – Т.21, №2. – С.34-41. DOI: 10.15360/1813-9779-2025-2-2523

4. Бойко А.М., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Свирко Ю.С., Дьякова М.Л., Гусакова А.М., Панфилов Д.С., Козлов Б.Н. Влияние периоперационной доставки оксида азота на нитрозильный стресс и опосредованное локальной активацией воспаления тубулярное повреждение почек при операциях Nemiarch // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2025. – Т.14, №3. – С.40-50. DOI: 10.17802/2306-1278-2025-14-3

Структура и объем диссертации

Работа состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, содержит 10 таблиц и 17 рисунков. В списке литературы приведено 266 работ отечественных и зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ДУГЕ АОРТЫ И ОКСИД АЗОТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Аневризма и расслоение грудного отдела аорты являются одними из основных патологий в структуре заболеваний аорты. Распространенность этой патологии составляет 9–16 случаев на 100 000 человек в год [54; 64; 174]. При этом мужчины болеют чаще женщин (16,3 против 9,1 случаев на 100 000 человек в год соответственно) [174]. В 60% случаев поражается восходящий отдел аорты [107; 177]. При такой локализации смертность составляет 24% и обусловлена острым расслоением I или II типа по Дебейки или тип А по Стэнфорду [33; 206].

Несмотря на прогресс эндоваскулярных методик, методом выбора при аневризмах восходящего отдела грудной аорты остается хирургическое вмешательство в условиях ИК и гипотермического ЦА [265]. Однако такой подход сопровождается рядом грозных осложнений: ИМ, стойкий неврологический дефицит, дыхательная недостаточность, требующая продленной ИВЛ, и ОПП [79]. ОПП, ассоциированное с кардиохирургическим вмешательством, является серьезным осложнением, которое трудно и несвоевременно диагностируется, особенно при субклиническом характере, и оказывает существенное негативное влияние на кратко- и долгосрочный прогноз [177]. ОПП провоцирует развитие осложнений со стороны других органов и систем. К примеру, развитие таких крупных сердечно-сосудистых событий, как ИМ, ОНМК и внезапная сердечная смерть у пациентов с ОПП составляет 24,9%, в то время как у пациентов без данного осложнения этот показатель равен 12,1% [179; 186].

Лечение пациентов с ОПП после операций Hemiarch, выполненных по поводу аневризмы восходящей аорты, является трудоемкой медицинской задачей, сопровождающейся ростом материальных затрат. Стоимость пролеченного случая пациентов с ОППкратно превосходит экономические издержки рутинной терапии [51]. Так как развитие ОПП при операциях на дуге аорты в условиях ИК и

гипотермического ЦА отмечается до 77,6% случаев, что значительно превосходит данный показатель в сравнении с другими кардиохирургическими вмешательствами, то эта проблема у данной категории пациентов представляется крайне актуальной [18; 21; 22; 83; 239; 248]. Несмотря на значительные успехи оперативной хирургической техники, анестезиологического обеспечения и, в том числе, усовершенствования способов ИК при операциях Hemiarth у пациентов с аневризмой восходящей аорты, проводимых в условиях гипотермического ЦА, до сих пор не разработаны методики профилактики ОПП.

1.1 Патологические аспекты острого повреждения почек при операциях на дуге аорты с циркуляторным арестом

Разработка новых методик нефропротекции требует детального понимания патофизиологии ОПП, ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством, которая характеризуется сложной взаимосвязью ишемически-реперфузионного повреждения, гипоперфузии почек, воспаления, окислительного стресса, нефротоксического воздействия, нейрогормональной активации, повышенного внутрибрюшного давления [167; 178; 180].

Развитие ишемии происходит по причине гемодинамических aberrаций, развивающихся при ИК и ЦА. Феномен ишемии и реперфузии является патологическим состоянием, обусловленным начальным ограничением или полным прекращением кровоснабжения органа в случае оперативных вмешательств с ЦА с последующим восстановлением перфузии и сопутствующей реоксигенацией. Гипоперфузия отмечается даже при условии поддержания перфузионного индекса в пределах референсных значений сердечного индекса. Недавнее исследование пациентов исходно с нормальной дооперационной функцией почек показало, что увеличение продолжительности и низкие потоки ИК при среднем давлении менее 60 мм рт. ст. были связаны с послеоперационной почечной недостаточностью [26; 76].

Изменение гемодинамики может быть связано с эмболией различного генеза. Источником эмболов могут быть как сама атеросклеротически измененная аорта на этапе ее канюляции и/или непосредственно во время ИК, так и воздух при неадекватной деаэрации перед возобновлением кровотока, в результате чего воздух может быть направлен в дистальное русло кровообращения [26].

Несмотря на восстановление кровообращения сбой регуляции тонуса сосудов после реперфузии может привести к так называемому феномену «no reflow», характеризующемуся повышенным сопротивлением микроциркуляции [7]. Нейрогормональные процессы, такие как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышение симпатической активности, могут быть вызваны изменением кровотока в почках. [178].

Феномен ишемии и реперфузии приводит к активации аутоиммунного ответа и развитию, как некроза, так и апоптоза. Некроз, характеризующийся набуханием клеток и органелл с последующим разрывом поверхностных мембран и высвобождением их внутриклеточного содержимого [71; 102], является частым результатом ишемии и реперфузии. Некротические клетки обладают высокой иммуностимулирующей способностью и приводят к инфильтрации воспалительных клеток и выработке цитокинов. Напротив, апоптоз включает в себя организованный каскад передачи сигналов каспазы, который вызывает автономную программу гибели клетки, характеризующуюся сжатием клетки и ее ядра, при этом целостность плазматической мембраны сохраняется до конца процесса [71; 102]. Хотя этот процесс традиционно рассматривается как менее иммуностимулирующий, чем некроз [48], недавние исследования показали, что внеклеточное высвобождение АТФ из апоптотических клеток через полуканалы паннексина действует как сигнал «найти меня», который привлекает фагоциты [46; 69; 71].

Все вышеперечисленные факторы в первую очередь связаны с ИК. Проведение ИК неизбежно сопровождается развитием гемолиза, возрастающего с увеличением времени перфузии [52; 233]. Выделяют три фактора, способствующих развитию гемолиза, индуцированного ИК: 1) воздействие на эритроциты

механических сил, в частности, напряжения сдвига [233]; 2) контакт крови с воздухом или неэндотелиальными поверхностями [60] и 3) использование активного венозного дренажа [87; 235].

Механизм ОПП при ИК представляется следующий: в результате гемолиза в плазму выделяется свободный гемоглобин, который связывает эндогенный NO, снижая его биодоступность [194; 198; 215]. Это в свою очередь приводит к сужению сосудов и, как следствие, к снижению перфузии почек, вызывая тем самым их повреждение. Также существенное влияние оказывает прямая цитотоксичность свободного гемоглобина для эпителия проксимальных канальцев и выпадение его в осадок в почечных канальцах [34; 67; 82; 189; 256]. Однако помимо полного разрушения эритроцитов также возможно их повреждение на сублетальном уровне, что приводит к снижению деформируемости и увеличению агрегации. Снижение деформируемости клеток приводит к снижению способности проникать в капилляры и уменьшению контакта поверхности клетки с окружающей стенкой сосуда, что нарушает эффективную микроциркуляцию и доставку кислорода к окружающим тканям [243]. «Жесткие» эритроциты имеют более низкое содержание кислорода в результате сниженного поглощения кислорода в легких [39]. В конечном итоге совокупность данных факторов приводит к повреждению органов-мишеней, вызванному клеточной ишемией [233].

1.2 Нефропротекция при операциях на дуге аорты с циркуляторным арестом

На сегодняшний день не существует научно доказанных изолированных фармакологических (специфических) методик, которые могли бы быть эффективно использованы с целью нефропротекции. Это связано с рядом причин. Патофизиология ОПП, как уже было сказано выше, характеризуется сложной взаимосвязью факторов, в связи с чем, простые стратегии, направленные только на один из них, не способны эффективно решать поставленную задачу.

Несвоевременное начало терапии, связанное с применением моделей диагностики, основанных на определении сывороточного уровня креатинина, не позволяет осуществлять превентивные стратегии для предупреждения развития ОПП. Также проблемой является тот факт, что большинство исследований в обсуждаемом аспекте не имеют достаточной мощности и используют различные критерии для определения ОПП, что не позволяет экстраполировать эти данные на общую популяцию. Однако в последние годы отмечается активный рост интереса исследователей к вопросам органопротекции и, в частности, нефропротекции.

1.2.1 Предоперационные стратегии

Начало нефропротективной стратегии ведения пациентов в предоперационном периоде представляется крайне перспективной методикой, потенциально обладающей способностью снижать риск развития ОПП. На этапе подготовки пациента к операции ранее назначенная терапия, по возможности, должна быть скорректирована путем исключения использования нефротоксических веществ.

По причине влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II на развитие ОПП предлагается отказаться от их использования в периоперационном периоде [119; 167]. Однако эти выводы основаны на обсервационных исследованиях с противоречивыми данными [55; 145; 101].

Однозначного мнения относительно применения нестероидных противовоспалительных препаратов также нет. М. Ostermann утверждает, что из-за трансформации микроциркуляции в почках, а также уменьшения синтеза простагландинов нестероидные противовоспалительные препараты способны увеличить риск развития ОПП [180].

Европейская организация по лечению почек (ERBP) так же, как и KDIGO, указывает, что аминогликозиды остаются эффективными бактерицидными

антибиотиками в свете прогрессирующей антибиотикорезистентности, хотя нефротоксичность остаётся серьёзной проблемой, но, по-видимому, это связано с кумулятивным эффектом, а возникновение ОПП после однократного введения является исключением. С другой стороны, благодаря своей мощной бактерицидной активности аминогликозиды могут помочь нивелировать связанную с сепсисом лабильность гемодинамики и таким образом снизить риск развития ОПП. Тем не менее необходимо тщательно контролировать дозировки и кратность применения для снижения риска развития ОПП. ERBP рекомендует использовать их в течение как можно более короткого периода времени [77].

По данным L. Cao et al. терапия аспирином связана со значительным снижением 30-дневной смертности и ОПП после кардиохирургических вмешательств [42], а по данным L. Yao et al. подгруппа пациентов с СКФ < 60 мл/мин может даже получить дополнительную пользу от его использования [253].

Применение статинов с целью защиты почек при кардиохирургических вмешательствах также неоднозначно. Хотя они эффективно уменьшают воспаление и оксидативный стресс, нет никаких доказательств того, что их использование снижает частоту развития ОПП [188]. В исследовании Statin Therapy In Cardiac Surgery (STICS) было выявлено, что ОПП развивалось значительно чаще в группе, где пациенты периоперационно принимали розувостатин (40 мг в день), по сравнению с группой, получавшей плацебо [261]. Исследование с участием пациентов, перенесших плановое аортокоронарное шунтирование, не выявило различий в частоте ОПП между группами, принимавшими симвастатин (20 мг в день) и плацебо [220]. Напротив, в исследовании M.A. Almansob et al. у пациентов после плановых кардиохирургических операций уровень Scr резко повышался в контрольной группе, но не в группе, получавшей симвастатин (20 мг в день) [17]. Наконец, два больших мета-анализа, включающих данные наблюдательных исследований, также обнаружили противоречивые сведения о роли предоперационного приема статинов в профилактике ОПП [139; 241]. Использование высоких доз статинов с целью защиты почек при сердечно-сосудистых операциях у пациентов, которые не получали их ранее, также не

рекомендуется Европейским обществом интенсивной терапии (ESICM) [108]. Результаты исследования STICS также показывают, что прекращение терапии статинами в предоперационном периоде не снижает риск развития ОПП [261].

У пациентов с предоперационной анемией (гемоглобин < 125 г/л) и пациентов, которые отказываются от переливания крови, возможно назначение эритропоэтина за несколько дней до операции [237]. По данным мета-анализа низкие дозы эритропоэтина (200–300 МЕ/кг) перед анестезией защищали от развития ОПП, ассоциированного с кардиохирургическими вмешательствами, в отличие от высоких доз (400–500 МЕ/кг) [49; 178]. В то же время длительное использование эритропоэтина связано с тромботическими событиями у пациентов с ХБП [237].

Системная воспалительная реакция, запускающаяся во время ИК, является этиологическим фактором развития ОПП. Кортикостероиды могут стимулировать пул противовоспалительных интерлейкинов и угнетать провоспалительные цитокины. Однако данные эффекты стероидных лекарственных средств не приводили к защите почечной паренхимы, что подтверждается результатами двух крупных рандомизированных контролируемых исследований: «Стероиды в кардиохирургии» (Steroids In caRdiac Surgery Trial — SIRS), в котором использовали 0,5 г метилпреднизолона в виде дробной дозы и исследование «Дексаметазон в кардиохирургии» (Dexamethasone for Cardiac Surgery trial — DECS), в котором изучали дексаметазон в дозе 1 мг/кг однократно [63; 245]. Однако в последующем ретроспективном анализе авторы DECS сообщили, что применение дексаметазона было связано со снижением частоты развития ОПП, требующей ЗПТ, особенно у пациентов с прогрессирующей ХБП [63]. Для подтверждения этих выводов необходимы дальнейшие исследования.

1.2.2 Интраоперационные стратегии

В интраоперационном периоде все нефропротективные стратегии можно условно разделить на перфузиологические и анестезиологические.

Перфузиологические стратегии соответственно базируются на различных вариантах проведения перфузии. В классическом варианте операции на дуге аорты проводятся в условиях гипотермического ЦА с антеградной селективной церебральной перфузией [2]. Однако многие хирурги, принимая во внимание наличие церебральной перфузии, защищающей головной мозг, стремятся повысить температуру во время ЦА с целью нивелирования ряда нежелательных эффектов гипотермии. Глубокая гипотермия связана с длительными периодами охлаждения и согревания, что неизбежно приводит к увеличению времени ИК. Это в свою очередь стимулирует развитие системной воспалительной реакции, а также повышает риск развития послеоперационного кровотечения [149]. С другой стороны, увеличение температуры во время ЦА приводит к уменьшению защиты внутренних органов. N. Khaladj et al. в своем экспериментальном исследовании указывают на менее эффективную защиту органов при 30 °С по сравнению с 20 °С после 60 мин ЦА [122]. По данным исследования В. Lima et al. ОПП с потребностью в ЗПТ развивалось в 1,2% случаев при ЦА длительностью 20 мин и температуре 18 °С [142], тогда как в исследовании А. Zierer et al. при ЦА длительностью 38 мин и температуре 30,5 °С данный показатель составил 7% [266].

Исходя из вышесказанного, для того, чтобы безопасно отказаться от глубокой гипотермии, необходимо сократить время безперфузионного периода. Дистальная перфузия является одним из вариантов решения этой проблемы. Данные ряда исследований показали, что дистальная перфузия приводит к снижению повреждения внутренних органов, уровня сывороточного лактата, а также системной воспалительной реакции [19; 171; 224]. К примеру, по результатам исследования А. Della Corte et al. было выявлено, что при операциях на дуге аорты в условиях умеренной гипотермии развитие ОПП, дыхательной недостаточности, времени нахождения в ОРИТ и госпитализации в целом значительно меньше при применении дистальной перфузии [61].

Использование дистальной перфузии приносит несомненные преимущества, хотя, в свою очередь, и не лишено недостатков, связанных с ИК. Принимая во внимание клинические последствия, как разрушения эритроцитов,

так и снижения их деформируемости, необходимо профилактировать повреждающее действие ИК на элементы крови. С этой целью должны быть использованы индивидуально подобранные окклюзионные настройки роликов [93; 219], артериальная и венозная канюли [196; 233], а также контур с биосовместимым (гепарин или фосфорилхолин) покрытием [153; 192; 218]. Несмотря на противоречивые данные об эффективности контуров с подобным типом покрытий, последние европейские рекомендации по ИК в кардиохирургии взрослых все же предлагают их к использованию, класс рекомендации IIa [130].

Гемодинамический контроль во время ИК имеет особое значение для поддержания адекватной перфузии в почках [178]. Применение тактики цель-ориентированной перфузии (goal directed perfusion, GDP), предполагающей оптимизацию системной доставки кислорода (DO_2) и поддержание этого показателя на уровне $DO_2 \geq 300$ мл/мин/м² на протяжении всего периода ИК со средним артериальным давлением > 70 мм рт.ст., а также использование ультрафильтрации с целью поддержания нулевого гидробаланса связаны со значительным снижением развития ОПП в течение 72 ч (23,9% против 9,1%) [151]. В ходе исследования М. Оно et al. было выявлено, что проведение ИК при давлении ниже порога церебральной ауторегуляции, который находится в интервале от 40 до 90 мм рт. ст. [109], связано с развитием ОПП [175]. В связи с этим по данным европейских рекомендаций целевое давление перфузии должно быть в пределах 50–80 мм рт. ст. [130]. Однако есть данные, свидетельствующие о том, что если для достижения данных значений требуется использование высоких доз вазопрессоров, то это приводит к резкому повышению креатинина в послеоперационном периоде [232].

Стандартной методикой проведения ИК является использование неппульсирующего потока. Однако нефропротективным эффектом, предположительно, может сопровождаться применение пульсирующего потока [211]. Тем не менее, проведенные крупные исследования не показали преимуществ в частоте возникновения ОПП при использовании пульсирующего потока во время

ИК [12] и рутинный пульсирующий поток не рекомендуется [14], несмотря на его потенциальные теоретические преимущества [13].

Анестезиологические стратегии можно разделить на метаболические и фармакологические. Дистантное ишемическое прекондиционирование - это стратегия органопротекции, при которой применение кратких эпизодов ишемии и реперфузии приводит к ослаблению повреждения органов-мишеней во время последующей ишемии и реперфузии. Клиническое применение отличается безопасностью и простотой в исполнении. В исследовании Н. Zhou et al. было выявлено значительное снижение частоты развития ОПП, определяемого по критериям KDIGO, у пациентов с применением дистантного ишемического прекондиционирования при протезировании грудного отдела аорты по методике «замороженный хобот слона» [264]. Однако патофизиологические механизмы, лежащие в основе дистантного ишемического прекондиционирования, до конца не изучены. Современные концепции предполагают сложную комбинацию гуморальных медиаторов и нейрональной передачи сигналов, ответственных за кондиционирование органа-мишени [73; 94; 95]. Вероятно, активируется каскад внутриклеточных протеинкиназ, который приводит к открытию чувствительных к аденозинтрифосфату калиевых каналов и деактивации митохондриальной неспецифической поры (mPTP), а также он увеличивает экспрессию противовоспалительных медиаторов, вызывая немедленную и отсроченную реакцию кондиционирования [259].

Специфических фармакологических агентов для предотвращения ОПП не существует. Однако по данным ряда экспериментальных исследований защитными свойствами в отношении почечной паренхимы обладают летучие анестетики такие как: десфлуран, изофлуран и севофлуран [134]. В свою очередь ряд клинических исследований по этой тематике не показали никакого эффекта в отношении частоты развития послеоперационного ОПП [32; 133; 255].

Дексмететомидин оказывает седативное, обезболивающее и симпатолитическое действие, являясь агонистом альфа-2-адренорецепторов. Использование Дексмететомидина сопровождается защитой почечной паренхимы

за счёт трансформации системной гемодинамики и кровоснабжения почек, а также комплекса рецепторзависимых метаболических процессов [89; 209]. По данным мета-анализов происходит снижение частоты развития ОПП, особенно у пациентов старше 60 лет [146; 185], при этом заключая, что для подтверждения результатов и определения оптимальной дозы препарата необходимы дальнейшие исследования.

Сообщалось, что предсердный натрийуретический пептид ингибирует действия ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы, которые оказывают влияние на патофизиологию ОПП [178]. Данные ряда исследований указывают на снижение потребности в ЗПТ при его применении [169; 184]. Остается неясным, обладает ли он нефропротекторными свойствами, т.к. проведенные исследования имели малую мощность с противоречивыми данными [167].

Также было выдвинуто предположение о нефропротективных свойствах левосимендана благодаря дилатации преимущественно приносящих почечных артериол (*vas afferens*). Ряд мета-анализов подтверждают, что использование левосимендана связано со снижением частоты развития ОПП [262]. Однако есть предположение, что данный эффект может быть ограничен пациентами только с промежуточной и сниженной фракцией выброса левого желудочка [132; 158; 221].

L.A. Najjar et al. в своем исследовании сравнили результаты использования вазопрессина и норадреналина у пациентов с вазоплегическим шоком после кардиохирургических операций [92]. Было выявлено, что использование вазопрессина ассоциировалось с меньшей частотой развития ОПП и фибрилляции предсердий, отсутствовала разница в отношении показателей ишемии органов брюшной полости и ИМ. Следовательно, на основании текущих данных следует рассмотреть возможность использования вазопрессина с целью нефропротекции.

Предполагалось, что такие препараты, как фуросемид, маннит и допамин обладают нефропротективными свойствами. Хотя они могут увеличивать диурез, на сегодняшний день ни один из них не показал достоверного снижения распространенности ОПП после кардиохирургических операций [24; 35; 72; 85; 167; 213; 217; 252].

Цель-ориентированная гемодинамическая терапия (goal directed therapy, GDT) это стратегия увеличения сердечного выброса за счет использования инфузионной и/или инотропно-вазопрессорной терапии с целью улучшения доставки кислорода. Учитывая убедительные доказательства нефропротекторного эффекта, проявляющегося в снижении частоты развития ОПП, применение данной стратегии играет крайне важную роль при сердечно-сосудистых оперативных вмешательствах [151; 223]. Более того, цель-ориентированная гемодинамическая терапия является референцией I класса по данным последних европейских рекомендаций по ИК в кардиохирургии взрослых [130].

Наряду с применением цель-ориентированной гемодинамической терапии периоперационный контроль и поддержание уровня гемоглобина, основного компонента эритроцитов, осуществляющего доставку кислорода, также имеет крайне важное значение. Было выявлено, что периоперационная анемия независимо связана с ОПП после кардиохирургических операций [123; 176]. Karkouti et al. по результатам своего исследования показали, что изменение уровня гемоглобина относительно исходного значения имеет большее значение, чем его абсолютные цифры [116]. Снижение гемоглобина более чем на 50% от исходного уровня значительно увеличивает риск ОПП. Более того, текущие данные показывают, что важно не только изменение исходного уровня, но и продолжительность анемии [66]. Однако также хорошо известно, что интраоперационные трансфузии двух и более единиц эритроцитарной массы считаются фактором риска ОПП [123; 176]. По данным клинических рекомендаций по сохранению крови гемотрансфузии могут быть рассмотрены для поддержания уровня гемоглобина более 70 г/л во время ИК у пациентов с риском развития ишемии [75]. Не выявлено различий между началом гемотрансфузии при уровне гемоглобина менее 95 г/л и 75 г/л в ряде крупных рандомизированных исследованиях [156; 193]. Таким образом, гемотрансфузии не считаются эффективной стратегией защиты функции почек при анемии.

1.2.3 Послеоперационные стратегии

В соответствии с рекомендациями KDIGO в раннем послеоперационном периоде показано проведение контроля и коррекции волемии и гемодинамики, исключение применения рентгеноконтрастных препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II в первые 48 ч после операции и любых других нефротоксичных препаратов и, наконец, контроль и коррекция гликемии в первые 72 ч после операции [119]. M. Meersch et al. показали, что выполнение рекомендаций KDIGO привело к значительному снижению частоты и тяжести ОПП, но нет никакой разницы в смертности, потребности в ЗПТ и продолжительности нахождения в ОРИТ и госпитализации в целом [157]. В свою очередь A. Zarbock et al. отмечают значительное снижение ОПП 2–3 стадии, однако никаких существенных различий в общей частоте развития ОПП, смертности, потребности в ЗПТ и продолжительности нахождения в ОРИТ и госпитализации выявлено не было [258].

Предположительно раннее начало ЗПТ способствует снижению смертности среди пациентов с ОПП, ассоциированным с кардиохирургическими операциями. Результаты мета-анализа показали снижение 28-дневной смертности, связанное с использованием ранней ЗПТ [147]. Снижение длительности ИВЛ, нахождения в ОРИТ и госпитализации, а также 90-дневной смертности, уменьшение длительности сеанса ЗПТ и увеличение скорости восстановления функции почек продемонстрировано в исследовании ELAIN, в котором оценивали время начала ЗПТ (ОПП 2 стадии KDIGO vs 3-й стадии AKIN) после кардиохирургических операций [257]. В этой связи, исходя из текущих данных, возможно, следует рассмотреть целесообразность раннего применения ЗПТ.

1.3 Оксид азота и его нефропротективные свойства

Поиск методик, способных осуществлять защиту почек у пациентов кардиохирургического профиля, ведется непрерывно. Перспективным направлением считается идентификация фармакологических агентов, являющихся медиаторами реализации нефропротекторных механизмов при операциях на дуге аорты с ЦА. Принимая во внимание плюрипотентные свойства NO, использование его с целью снижения частоты и выраженности ОПП, ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством, представляется перспективной методикой.

NO — это бесцветный свободнорадикальный газ, растворимый в воде. Первоначально в организме был обнаружен в коронарных артериях и идентифицирован как эндотелий-производный релаксирующий фактор [216]. В последствии в 1987 году двумя группами ученых было выявлено, что эндотелий-производный релаксирующий фактор ни что иное, как NO, а уже в 1992 году был признан молекулой года [216]. NO представляет собой небольшую эндогенную молекулу, является паракринным соединением (способна влиять на функции различных соседних клеток), выполняет функции внутри- и межклеточного вторичного мессенджера [106]. Комплексы NO (с тиолами, белками, сахарами, ионами металлов, гемами протеинов) непрерывно циркулируют в кровотоке, выполняя гуморальную регуляцию различных функций организма [200].

Газ, который изначально считался токсичным компонентом атмосферы [230], обладает крайне важными функциями в организме, как человека, так и животных. NO-синтазы (NOS) являются ферментами семейства цитохрома P-450 и осуществляют трансформацию гуанидинового фермента полузаменимой аминокислоты L-аргинина, синтезируя NO [30]. В настоящее время различают как минимум три изоформы NO-синтаз: нейрональная NO-синтаза (nNOS) — впервые обнаружена в нейронах, где продуцируемый оксид азота действует как нейротрансмиттер; макрофагальная NO-синтаза (iNOS) — синтезируется в

макрофагах и вызывает гибель клеток, и эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) — регулирует просвет сосудов и препятствует агрегации тромбоцитов [1; 10].

NO выполняет ряд биологических функций [164]. Физиологическое действие NO на клетки проявляется в диапазоне наномолярных концентраций. Он играет хорошо зарекомендовавшую себя роль в эндотелиально-зависимом контроле сосудистого тонуса и опосредует расслабление гладкой мускулатуры сосудов за счет увеличения образования циклического гуанилмонофосфата [197]. Фармакологическое ингибирование NOS аналогами субстрата, такими, как NG-мометил-L-аргинин (L-NMMA), не только ухудшает реакцию на ацетилхолин и другие «эндотелийзависимые» дилататоры, но также вызывает существенное повышение базального тонуса сосудов [230]. Инфузия L-NMMA в плечевую артерию здоровых добровольцев снижает кровоток в состоянии покоя примерно на 40–50%, это указывает на тот факт, что непрерывное образование NO поддерживает сосуды в дилатированном состоянии [227]. Базальная дилатация, опосредованная NO, несколько меньше в кондуитных артериях и отсутствует во многих венах [229]. Причины артериовенозных различий в базальной выработке NO еще не ясны, но могут быть связаны с различиями в местной химической или физической среде между артериями и венами. Системное введение ингибиторов NOS повышает артериальное давление у животных и здоровых добровольцев [23], а гипертензия обусловлена увеличением системного сосудистого сопротивления. Снижение базальной дилатации наблюдается при таких факторах риска сердечно-сосудистой патологии, как гипертония, сахарный диабет, гиперлипидемия. Взаимосвязь между NO и атерогенезом у человека также подтверждается тем фактом, что определенный полиморфизм гена eNOS связан с повышенным риском тяжелой ишемической болезни сердца [98]. Механизмы снижения продукции NO при сердечно-сосудистых заболеваниях неясны, но возможные варианты включают изменения основных кофакторов для eNOS (в частности, тетрагидробиоптерина) и присутствие эндогенных ингибиторов NOS [117]. Все чаще признается, что повышенное разрушение оксида азота за счет взаимодействия с супероксид-анионом [40] может лежать в основе эндотелиальной дисфункции. Вероятно, что

при сахарном диабете синтез NO остается на референтном уровне, однако возникает функциональный дефицит, поскольку NO разрушается до того, как достигает своих целей [44; 172].

Сеть нервов с нитрергическим путём передачи иннервирует гладкую мускулатуру по всему телу и образует основную часть неадренергической нехолинергической (NANC) нервной системы [192]. В кишечнике мышечно-кишечное сплетение содержит много нитрергических нервов, которые, по-видимому, способствуют релаксирующей фазе перистальтики. Сфинктеры особенно плотно иннервированы нитрергическими нервами, которые опосредуют расслабление пищевода, пилорического и анального сфинктеров, а также сфинктера Одди. Некоторые кровеносные сосуды также иннервируются нитрергическими нервами, которые участвуют в контроле сосудистого тонуса. В мозговом кровообращении нитрергические нервы могут играть важную роль в соединении вазонейронов — процессе, посредством которого увеличивается приток крови к активным областям мозга. Эрекция полового члена зависит от высвобождения NO нервами, иннервирующими кавернозное тело [86]. Нитрергические нервы также способствуют нейрогенной дилатации гладкой мускулатуры бронхов [110] и гладкой мускулатуры на всем протяжении мочеполового тракта.

NO ингибирует активацию, агрегацию и адгезию тромбоцитов [102; 201], адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке [159; 190], редуцирует синтез воспалительных цитокинов и моноцитарного хемотаксического фактора [47; 231], а также подавляет экспрессию провоспалительных генов. Кроме того, в высоких концентрациях он ингибирует рост гладкомышечных клеток сосудов и может вызывать апоптоз (запрограммированную гибель клеток) [53]. Считается, что вместе эти действия NO способствуют «защите сосудов» — ингибированию атерогенеза и предотвращению окклюзии сосудов. Фармакологическое ингибирование NO вызывает ускоренный атерогенез на животных моделях [43; 168]. Кроме того, эти животные, по-видимому, страдают более обширными

повреждениями после экспериментального инсульта, что позволяет предположить, что потеря эндотелиального NO может увеличить площадь ишемии [105].

NO участвует в антеградной нейротрансмиссии, но также действует как ретроградный мессенджер, отправляя сигналы обратно от нейрона-мишени к возбуждающему аксону. Также участвует во многих процессах в центральной нервной системе, включая долговременную депрессию и потенциацию [104] - процессы, являющиеся фундаментальным механизмом формирования памяти. Выступает как медиатор селективной гибели нейронов через стимуляцию NMDA-рецептора [81]. Фармакологическое ингибирование NOS в ЦНС защищает нейроны от повреждения, вызванного избыточной стимуляцией рецептора NMDA, оказывает противозепилептическое действие, изменяет пищевое поведение и, по-видимому, влияет на память [80]. Защитные эффекты ингибиторов NOS также наблюдались на животных моделях химически индуцированной болезни Паркинсона, в том числе у приматов [204].

Нитрегические нервы участвуют в восприятии боли в центральной и периферической нервной системе и в ганглиях задних корешков. Точная роль NO неясна, но его образование опосредует гипералгезию в ряде экспериментальных моделей, а ингибирование NOS оказывает обезболивающее действие [150].

NO оказывает влияние на клеточное дыхание, взаимодействуя с различными дыхательными комплексами митохондрий [230]. Наиболее важной представляется возможность обратимого ингибирования цитохромоксидазы, в результате чего происходит регулирование потребления кислорода клеткой [37].

В более высоких (микромольных) концентрациях NO влияет на широкий спектр гемсодержащих и окислительно-восстановительных ферментов, а также ионных каналов и оказывает как обратимое, так и необратимое действие [230]. Зачастую потенциально токсические эффекты данной концентрации используются в качестве механизма защиты для уничтожения микробных патогенов [96], но также могут вызывать повреждение клеток хозяина. Однако не все бактерии чувствительны к NO, например, в то время как рост *Staphylococcus aureus* сильно ингибируется NO, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* и *Listeria monocytogenes*

обладают устойчивостью [228]. Оказывается, многие бактерии способны денитрифицировать нитраты до нитритов, а затем до газообразных продуктов, включая NO. *Pseudomonas aeruginosa* является хорошим примером клинически важной денитрифицирующей бактерии.

Уже более 100 лет использование нитроглицерина, донатора NO, является ключевым компонентом в лечении стенокардии [68]. На сегодняшний день использование NO с терапевтической целью получило широкое распространение на различные когорты пациентов. Помимо классического использования ингаляционного NO у недоношенных и новорожденных детей с персистирующей легочной гипертензией новорожденных, в последнее время предпринимаются попытки его использования при такой патологии, как врожденная диафрагмальная грыжа и бронхолегочная дисплазия [207]. Диафрагмальная грыжа является врожденным пороком развития, связанным с высокой смертностью и заболеваемостью, а тяжесть легочной гипертензии предсказывает исход в этой популяции младенцев [84; 88; 127; 250]. Бронхолегочная дисплазия сопровождается развитием легочной гипертензии в 14–18% случаев и вносит значительный вклад в клинические исходы [29; 166]. Использование NO у этой группы пациентов является физиологически обоснованным и приводит к кратковременному улучшению оксигенации (повышение парциального давления кислорода в артериальной крови и индекса оксигенации), однако влияния на клинические исходы в ряде крупных РКИ выявлено не было [126; 207; 225]. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

NO является легочным сосудорасширяющим средством [197]. В исследовании N.D. Hillman et al [97] изучалось влияние NO при ОРДС. Отличительной чертой ОРДС является несоответствие вентиляции и перфузии, ведущее к гипоксемии. Было обнаружено, что ингаляционный NO при ОРДС значительно улучшал вентиляционно-перфузионное соотношение за счет селективной вазодилатации хорошо вентилируемых альвеол, что приводило к повышению напряжения кислорода в артериальной крови и улучшению оксигенации при ОРДС [68]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 доставка

NO в дыхательные пути может приводить к улучшению функции внешнего дыхания предположительно за счет выборочного снижения тонуса сосудов легких и блокирования размножения SARS-CoV-2, что продемонстрировано в нескольких недавних клинических испытаниях [155].

В последние годы NO начал использоваться и в терапии онкологических заболеваний [138]. Гибель раковых клеток вызывается несколькими путями, такими, как усиление окислительного стресса, подавление клеточного дыхания, ингибирование синтеза/восстановления ДНК и разрушение митохондрий или других органелл, поскольку NO вызывает нитрование, нитрозилирование и окисление важных биомолекул, таких, как ДНК, белки и липиды [214]. Помимо непосредственного уничтожения раковых клеток, NO усиливает терапевтический эффект других методов лечения рака. Например, он участвует в метаболизме супероксидных радикалов и образует реактивный пероксинитрит анион (ONOO-), обладающий значительно более высокой цитотоксичностью, чем исходные радикалы [125; 205]. Это свойство обеспечивает синергический эффект NO с методами лечения рака, связанными с активными формами кислорода, такими, как соно/фотодинамическая терапия и лучевая терапия [74; 212; 249]. Кроме того, NO подавляет клеточное дыхание и снижает мембранный потенциал митохондрий, что приводит к недостаточному синтезу АТФ [15]. NO устраняет множественную лекарственную устойчивость в раковых клетках за счет снижения активности Р-гликопротеина, АТФ-зависимого эффлюксного насоса для ксенобиотических препаратов [16]. Кроме того, способность NO дилатировать сосуды в опухолевых тканях улучшает кровоснабжение [65; 138], тем самым уменьшая гипоксию новообразований и снижая толерантность раковых клеток к различным методам лечения.

Не менее инновационными являются идеи по модернизации лекарственных средств. Например, высказываются предположения, что тандем НПВС с NO может профилактировать язвообразование за счет улучшения последним микроциркуляции слизистой оболочки желудка [38; 230].

Также развиваются методики использования NO и для классических терапевтических точек приложения. Предполагается, что увеличение образования эндотелиального NO будет оказывать благотворное влияние на артериальное давление, профилактику атеросклероза или ингибирование рестеноза после ангиопластики. Наряду с вышеописанными эффектами, увеличение доступности NO с помощью введения экзогенных доноров и/или стимуляции его синтеза ингибирует адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке [47], редуцирует синтез воспалительных цитокинов и моноцитарного хемотаксического фактора [231], а также подавляет экспрессию провоспалительных генов. NO ингибирует активацию, агрегацию и адгезию тромбоцитов как в физиологических условиях [201], так и при проведении ИК [159]. Были описаны новые доноры NO, которые преимущественно ингибируют агрегацию тромбоцитов или являются более артериоселективными, чем обычные нитровазодилататоры [58; 114]. Например, нитрозоглутатион оказывает мощное антитромбоцитарное действие в дозах, которые едва ли вызывают вазодилатацию [230]. Потенциальные терапевтические эффекты этих соединений при тромбоэмболических заболеваниях в настоящее время изучаются.

1.3.1 Оксид азота и нефропротекция в кардиохирургии

Перспективным представляется использование NO в кардиохирургии. Клинические исследования показали, что снижение биодоступности NO развивается у пациентов, перенесших сердечно-сосудистые операции [20; 111; 240]. Снижение биодоступности NO вызывает комплекс патологических состояний: поражение кровеносных сосудов, нарушение функциональной способности эндотелия сосудистой стенки, множественные вазоконстрикции в разных участках и, как следствие, кислородное голодание тканей с ишемическим поражением различных органов. Дефицит NO приводит к васкулопатиям, эндотелиальной дисфункции, мультифокальной и ишемическому полиорганному

повреждению [234]. I.C. Vermeulen Windsant et al. также обнаружили, что процент гемолиза обладает прямой корреляционной связью с уровнем N-ацетил-b-D-глюкозаминидазы, маркером повреждения почечных канальцев, и развитием ОПП [235]. Также снижение NO вызывает активацию тромбоцитов, способствуя тромбобразованию и нарушению микроциркуляции [202].

В этой связи устранение дефицита NO и повышение его биодоступности представляется перспективной стратегией нефропротекции при кардиохирургических операциях с использованием ИК. В экспериментальной модели у собак использование ингаляционного NO сопровождалось восстановлением нарушенного клиренса креатинина, вызванного гемолизом [161]. E. Troncy et al. отмечают, что использование ингаляционного NO сопровождалось увеличением почечного кровотока, СКФ и диуреза в экспериментальном исследовании у свиней [226]. Подобные результаты также получены и после проведения ряда РКИ и нескольких мета-анализов. С. Lei et al. обнаружили, что доставка NO во время ИК и в течение первых 24 ч после операции было ассоциировано со снижением частоты послеоперационного ОПП у пациентов с мультиклапанным протезированием [136]. Н.О. Каменщиков с соавт., также продемонстрировали нефропротекторный эффект доставки NO во время ИК у пациентов после кардиохирургических операций [113]. J. Wang et al. по результатам проведенного мета-анализа отмечают, что доставка NO приводит к снижению послеоперационного риска ОПП на 20% у пациентов с кардиохирургическими вмешательствами [240]. Эти данные подтверждают результаты мета-анализа J. Hu et al [103].

Вместе с тем NO является плюрипотентной молекулой и ключевым медиатором защитных эффектов при ишемическом прекондиционировании почек [112; 183; 260]. A.M. Versteilen et al. продемонстрировали, что NO играет существенную роль в нефропротекторных механизмах в экспериментальных моделях ишемически-реперфузионного повреждения [236]. В свою очередь пилотное рандомизированное контролируемое исследование, проведенное на детской когорте пациентов, также подтвердило нефропротекторный эффект

доставки NO при ишемически-реперфузионном повреждении [45]. Большое количество исследований освещают кардиопротективные свойства NO при ишемически-реперфузионном повреждении, в то же время нефропротективный эффект раскрыт недостаточно.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что использование оксида азота с целью органопротекции во время сердечно-сосудистых операций представляет собой многообещающую методику защиты почек. Практическое применение этого метода облегчается благодаря уникальным физическим характеристикам молекулы, позволяющим легко обеспечить требуемую концентрацию вещества в организме в условиях обычного медицинского учреждения. Методика привлекает экономической целесообразностью и благоприятным профилем безопасности. Однако возможности адьювантной защиты почек с помощью NO при операциях Hemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты не раскрыты в данных литературы и не внедрены в клиническую практику, что и побудило к проведению данной работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа состоит из экспериментальной и клинической частей и осуществлена в отделении сердечно-сосудистой хирургии и лаборатории медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ).

2.1 Материалы и методы экспериментального исследования

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование проводили на 20 баранах Алтайской породы массой 30–32 кг. Протокол проведения экспериментального исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол №230 от 28 июня 2022 г.). Животные были разделены на 2 равные группы: 10 баранам проводили доставку NO в концентрации 80 ppm; 10 баранов составили контрольную группу. Исследование проводили в соответствии с международными стандартами гуманного обращения с животными и директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, а также согласно приказу Минздрава №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» от 1 апреля 2016 г., Принципам надлежащей лабораторной практики ГОСТ 33044–2014 и руководству Janet C. Garber «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition National Research Council», 2011.

Последовательность событий и методология исследования

1. Производили отбор животных для эксперимента.
2. Выполняли рандомизацию животных по группам.
3. Анестезиологическое пособие осуществляли по стандартизованному протоколу. Донацию оксида азота в NO-группе проводили с этапа «начала эксперимента» и до этапа «конец эксперимента».
4. Проводили моделирование оперативного вмешательства в условиях искусственного кровообращения с гипотермическим циркуляторным арестом.
5. Оценивали и регистрировали клинические данные и характеристики, для чего проводили регулярные измерения биохимических данных и осуществляли непрерывный мониторинг гемодинамических показателей.
6. Заканчивали эксперимент.
7. Оценивали клинические события по средствам морфологического исследования.

Для рандомизации использовали метод запечатанных непрозрачных конвертов. Подготовку конвертов осуществляли до начала набора животных в исследование, их количество соответствовало расчетному размеру выборки. С целью обеспечения научной объективности и сохранения конфиденциальности вскрытие конверта, содержащего одно кодовое слово: «NO» либо «контроль», осуществляли непосредственно в момент начала эксперимента и не оглашали. Таким образом, животные включались в группу с доставкой NO либо в контрольную группу в соотношении 1:1.

Методика анестезии и искусственного кровообращения

Начинали эксперимент с премедикации и вводной анестезии, после чего выполняли прямую ларингоскопию с последующей оротрахеальной интубацией. (Рисунок 1).

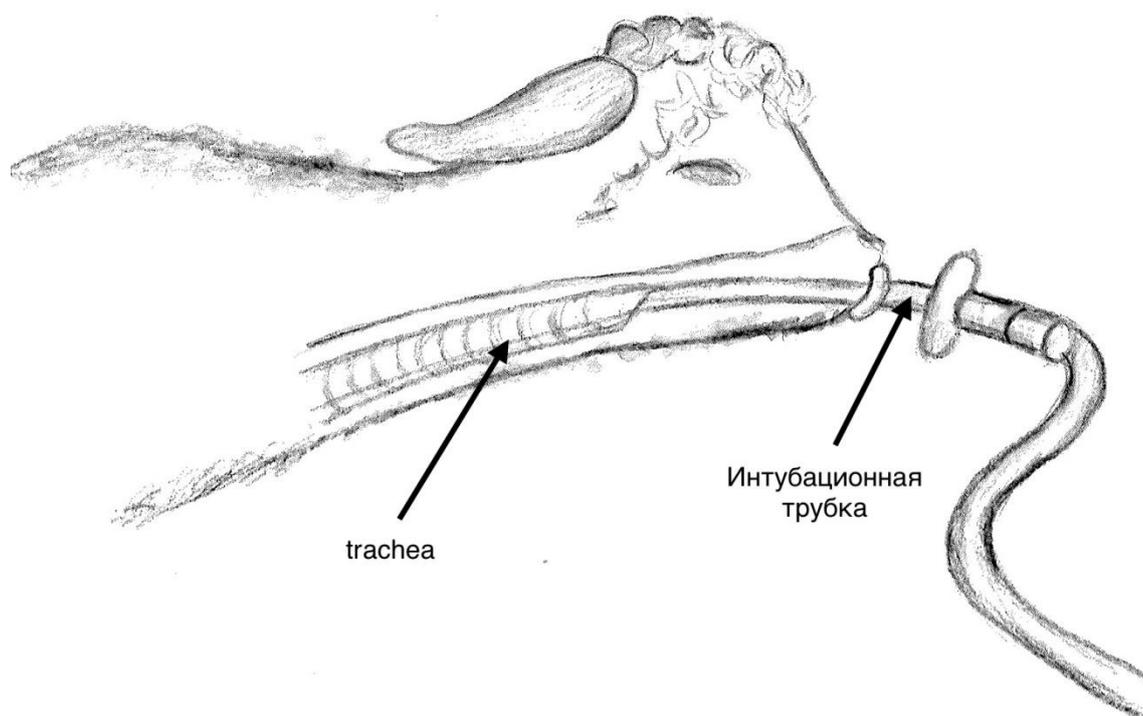


Рисунок 1 – Интубация трахеи лабораторного животного

Искусственную вентиляцию легких проводили с помощью аппарата искусственной вентиляции легких Puritan Bennett 760 (США) в режиме Controlled Mandatory Ventilation (CMV) с управлением по объему с дыхательным объемом 8 мл/кг и частотой дыхательных движений 15–20 в минуту, фракционной концентраций кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) 0,5 и при необходимости выше, положительным конечно-экспираторном давлением 5 см H_2O .

Поддержание анестезии обеспечивали инфузией 1% раствора пропофола 4 мг/кг/ч. Нервно-мышечная блокада достигалась применением пипекурония бромида 0,1 мг/кг.

Использовали стандартный мониторинг при анестезии, включавший ЭКГ, инвазивный мониторинг артериального давления, пульсоксиметрию, термометрию с помощью мониторинговой системы Nihon Kohden BSM-4104A (Япония) (Рисунок 2), учет диуреза. Температурный датчик устанавливали в пищевод.



Рисунок 2 – Фото мониторинговой системы Nihon Kohden BSM-4104A (Япония) на которой отображены показатели витальных функций животного №5 во время проведения эксперимента

Для инвазивного измерения артериального давления и забора образцов для лабораторного анализа газового, а также кислотно-основного состава крови катетеризировали общую сонную артерию катетером 7F. Для инфузионной терапии катетеризировали внутреннюю яремную вену катетером 7F (Рисунок 3).

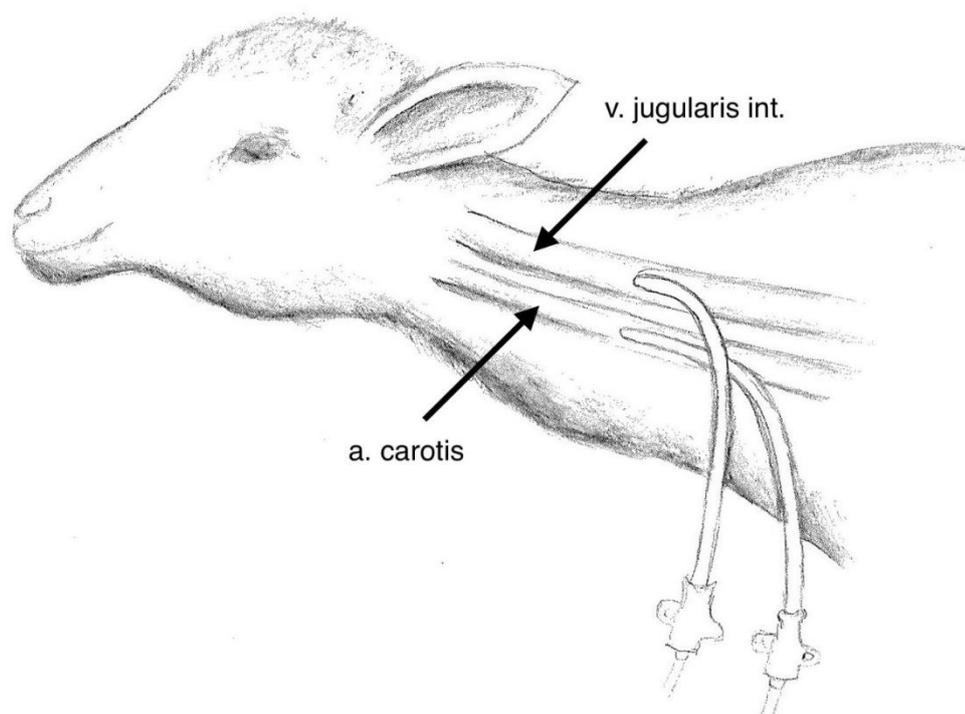


Рисунок 3 – Методика канюляции сосудов шеи у лабораторных животных. Катетеризированы общая сонная артерия и внутренняя яремная вена

Для проведения ИК использовали АИК Maquet Jostra HL20, неонатальный оксигенатор Kids D100 (Dideco, Италия).

Площадь поверхности тела овцы считали равной $1,1 \text{ м}^2$. ИК осуществляли в непульсирующем режиме. Перфузионный индекс составлял 2 л/мин/м^2 . Для обеспечения гипокоагуляции во время ИК применялся гепарин в дозе 3 мг/кг с поддержанием времени активированного свертывания $> 450 \text{ сек}$. Вазоактивные препараты в обеих группах не применяли. После подключения ИК по схеме «аорта – полые вены» (Рисунок 4) и достижения расчетной объемной скорости перфузии начинали охлаждение тела животного до температуры $30\text{--}32 \text{ }^\circ\text{C}$.

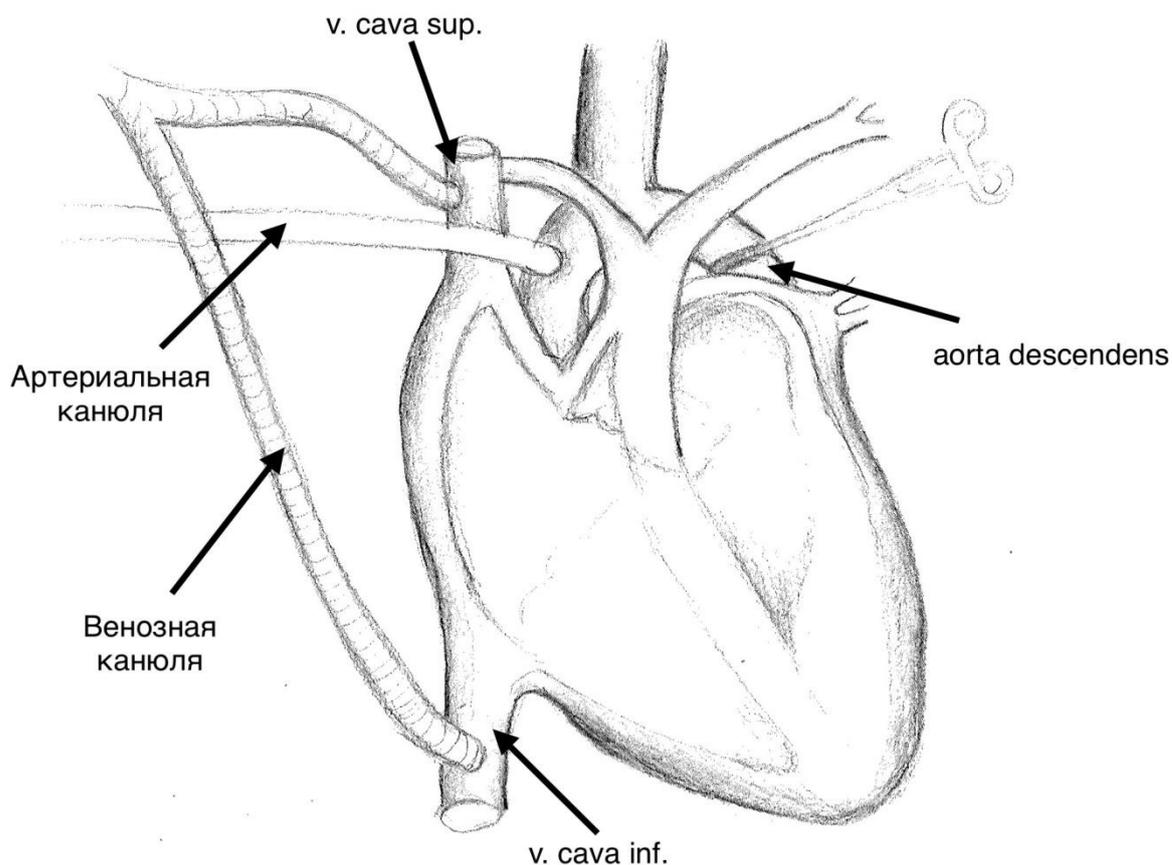


Рисунок 4 – Методика канюляции центральных сосудов. Подключение ИК по схеме «аорта – полые вены»

По достижении целевой температуры проводили ЦА путем пережатия нисходящей аорты в течение 15 мин. Далее ЦА прекращали и начинали согревание в условиях параллельного кровообращения. Отлучение животных от АИК производили при температуре тела, равной 37 °С. Для инактивации действия гепарина вводился раствор протамина сульфата, в соотношении 1:1. По истечении 1 ч выполняли вывод животных из эксперимента.

Методика доставки оксида азота

Н.О. Каменщиков и др. выявили, что при интраоперационной доставке NO в концентрации 40 ppm через 24 ч после вмешательства концентрация метаболитов NO была ниже исходной [111]. В этой связи принято решение об увеличении

концентрации доставки NO до 80 ppm. В NO-группе проводили доставку NO с концентрацией 80 ppm. Для обеспечения доставки NO был использован образец установки плазмохимического синтеза NO «ТИАНОКС» (РОСАТОМ, РФ), осуществляющий подачу ингаляционного NO и мониторинг концентрации NO/NO₂ в линии подачи газо-воздушной смеси во время проведения терапии NO. Непосредственно после интубации трахеи и перевода животных на ИВЛ происходила инициация доставки NO. Для чего в дыхательный контур в асептических условиях встраивали коннектор с Люер-переходником, через который производилась доставка NO. Далее газо-воздушная смесь проходила через поглотитель, содержащий гидроксид кальция, очищаясь от NO₂. Максимально приближенно к животному в Y-образный коннектор встраивалась линия забора газов для мониторинга концентрации NO/NO₂ во вдыхаемой смеси (Рисунок 5B).

После начала ИК и достижения расчетной объёмной скорости перфузии осуществляли доставку NO в контур экстракорпоральной циркуляции. В магистраль подачи газовой-воздушной смеси в асептических условиях встраивали 2 переходника ¼ дюйма с Люер-переходником. Через проксимальный производится подача NO, через дистальный происходит забор газов для мониторинга концентрации NO/NO₂. Коннектор линии доставки NO был максимально приближен к оксигенатору АИК и имел бактериальный фильтр. Во время проведения гипотермического ЦА доставка NO не проводилась (Рисунок 5A).

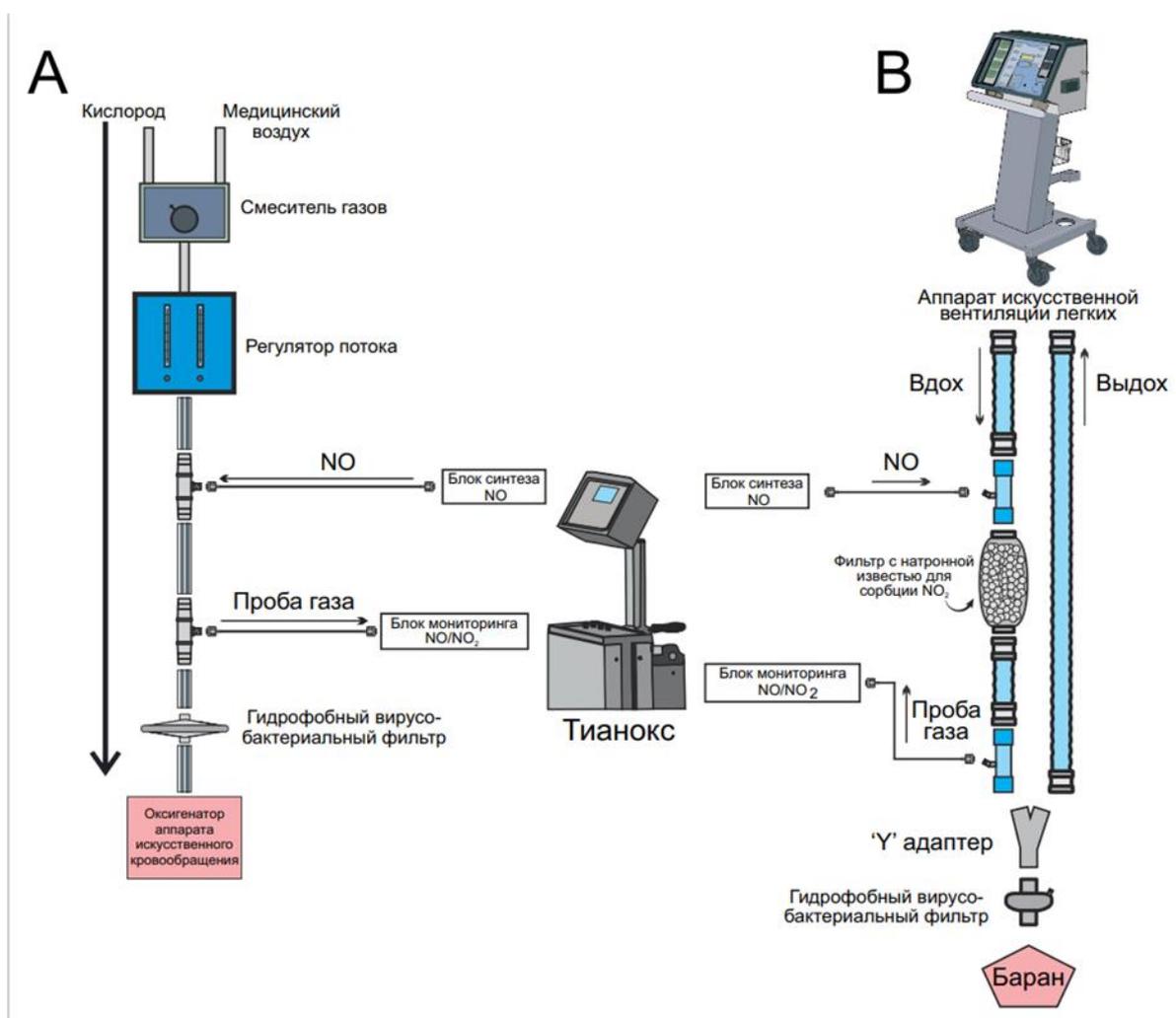


Рисунок 5 – Схемы доставки оксида азота

Примечание: А — Доставка оксида азота в оксигенатор АИК, В — доставка оксида азота в контур аппарата ИВЛ.

После отлучения животных от АИК доставка NO продолжалась до вывода животных из эксперимента.

Методы исследования

Конечными точками исследования являлись: концентрация uNGAL, диурез, морфологические показатели повреждения почек, концентрация NO_2 и уровень MetHb.

Для мониторинга адекватности проведения анестезии и ИК контролировали метаболические показатели, кислотно-основной состав и ионнограмму крови. Забор крови проводили на этапах: начало эксперимента (после катетеризации общей сонной артерии и внутренней яремной вены), начало ИК и конец эксперимента (непосредственно перед выводом животных из эксперимента). Кислотно-основное состояние артериальной крови и ее электролитный баланс определяли на приборе STAT PROFILE Critical Care Xpress (Nova Biomedical, США). Также с помощью данного газоанализатора методом отражающей фотометрии контролировали уровень MetHb.

Проводили забор мочи после катетеризации мочевого пузыря и перед выводом животных из эксперимента для определения концентрации uNGAL. Мочу замораживали при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ сразу после центрифугирования при $1500\pm 3\text{ g}$ в течение 10 мин. Концентрацию uNGAL определяли методом иммуноферментного анализа (Hycult Biotech, Uden, Нидерланды) с использованием анализатора иммуноферментного анализа Sunrise (Tecan, Mannedorf, Швейцария).

Через 1 ч после отлучения от ИК проводили забор биоптатов почек для последующего морфологического исследования. Биоптаты фиксировали в 10%-ном забуференном (pH 7,4) растворе формалина ("БиоВитрум", Россия) в течение 24 ч. После чего изготавливали парафиновые срезы на автоматическом микротоме (HM355S, Thermo Fisher Scientific, Китай). Эозином ("БиоВитрум", Россия) и гематоксилином Гилла ("БиоВитрум", Россия) окрашивали срезы биоптатов почек. Использовали световой микроскоп Axioscope 40 (Zeiss, Германия) для гистологического исследования биоптатов почек.

2.2 Материалы и методы клинического исследования

Дизайн исследования

В рамках выполнения диссертационной работы было проведено одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование по изучению эффективности периоперационной доставки NO для защиты почек при операциях Hemiarch у пациентов с аневризмами восходящего отдела аорты в условиях искусственного кровообращения, циркуляторного ареста и лёгкой гипотермии (30–32 °С). Локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ был одобрен протокол проведения клинического исследования (протокол №260 от 2 февраля 2024 г.).

В соответствии с результатами расчета размера выборки в исследование рандомизировали 80 пациентов. Операцию Hemiarch выполняли по поводу несиндромных аневризм восходящей аорты в плановом порядке на базе отделения сердечно-сосудистой хирургии и лаборатории медицины критических состояний Научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ). Всех пациентов распределили в две группы в количественном соотношении 1:1: основную (NO-группа, в которой осуществляли периоперационную доставку NO в концентрации 80 ppm, n=40) и контрольную (группа стандартного периоперационного обеспечения, в которой доставку NO не проводили, n=40). Рандомизацию осуществляли методом запечатанных непрозрачных конвертов. Конверты подготовили до начала набора пациентов в исследование, их количество соответствовало расчетному размеру выборки. С целью обеспечения научной объективности и сохранения конфиденциальности вскрытие конверта, содержащего одно кодовое слово: «NO» либо «контроль», осуществляли непосредственно в момент начала операции и не

оглашали. Таким образом, пациенты включались в NO-группу либо в контрольную группу в соотношении 1:1. Отбор пациентов в исследование представили на на Рисунке 6.

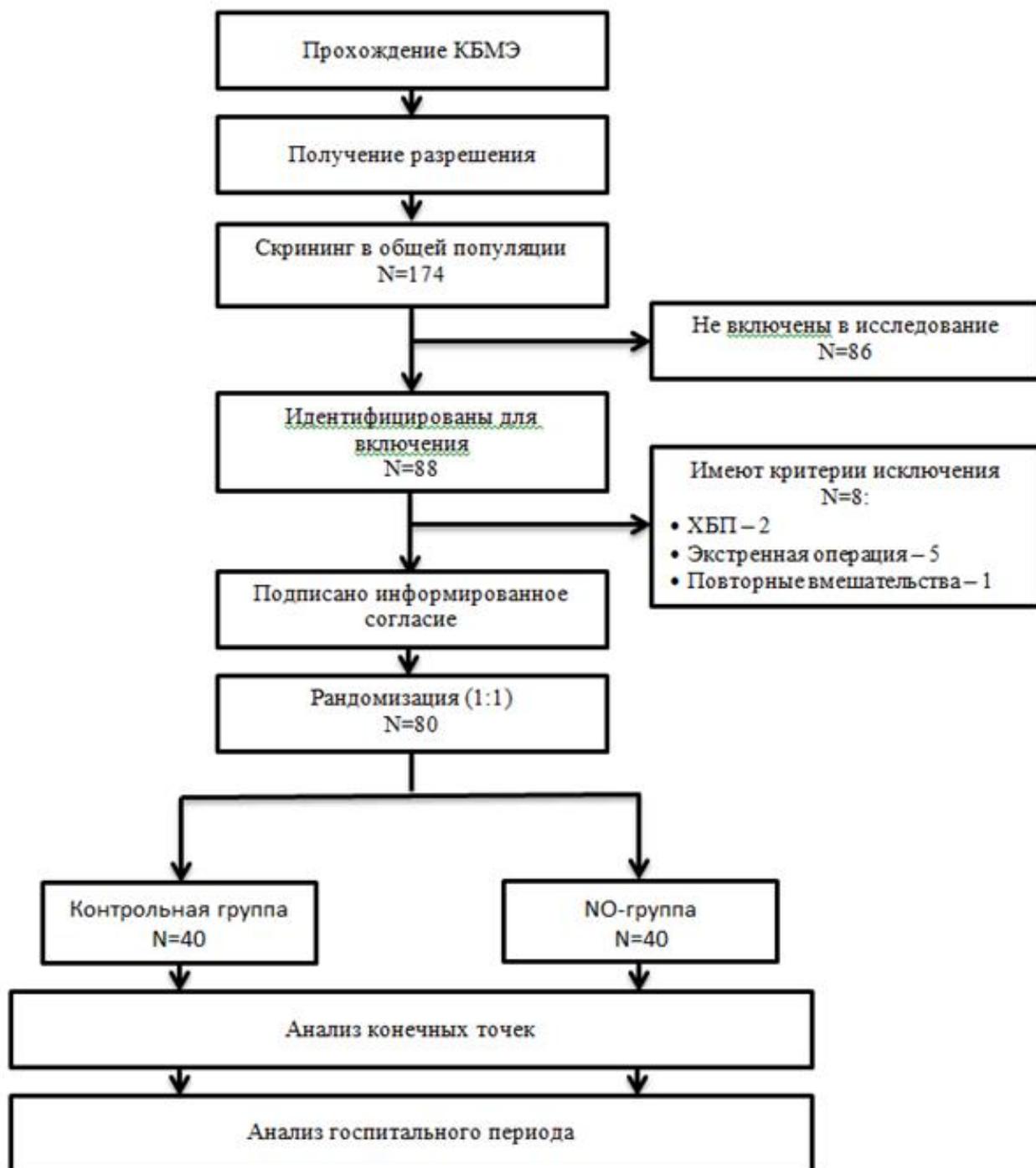


Рисунок 6 — Блок – схема процесса исследования

Критерии включения

1. Несиндромные аневризмы восходящего отдела аорты.

2. Возраст пациентов > 18 лет.
3. Подписанное информированное согласие пациента на операцию и исследование.

Критерии исключения

1. ХБП (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²).
2. Экстренная операция.
3. Введение нефротоксичных препаратов в течение 48 ч до операции (рентгеноконтрастные препараты, антимикробная терапия аминогликозидами и/или амфотерицином).
4. Критический дооперационный статус (дооперационная потребность в ИВЛ, введении инотропных и вазопрессорных препаратов, вспомогательном кровообращении).
5. Повторные кардиохирургические оперативные вмешательства, потребность расширения объёма оперативного вмешательства (реконструкция корня аорты, протезирование грудного отдела аорты по типу «Замороженный хобот слона»).
6. Противопоказания к применению NO: абсолютные (врожденная и приобретенная метгемоглобинемия) и относительные (геморрагический диатез; внутричерепное кровоизлияние; тяжелая левожелудочковая недостаточность (классы NYHA III и IV)).
7. Острая массивная кровопотеря в периоперационном периоде.

Все необходимые данные согласно протоколу исследования собирали в периоперационном периоде и вносили в электронную базу. Сбор и анализ данных выполнены на момент полного набора всех пациентов в обе группы, но не ранее месяца после операции последнего пациента, включенного в исследование. Исследование прекращено 28.02.2024г. — дата окончания исследования для всех пациентов.

Вне зависимости от доставки NO все пациенты получали стандартное лечение для такой группы пациентов.

Общая характеристика пациентов

При поступлении пациентам выполняли комплексное клинико-диагностическое обследование в соответствии с актуальными рекомендациями по ведению пациентов с аортальной патологией, включающее различные методы исследования. Информация о клинических данных была получена путем сбора жалоб, анамнеза, объективной оценки клинического состояния больного.

Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам. Характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Контрольная группа, (n=40)	НО-группа, (n=40)	p
1	2	3	4
Возраст, лет, Me [25; 75]	67 [58; 72]	61 [52; 67]	0,06
Мужчины, n (%)	28 (70%)	24 (60%)	0,35
ИМТ, kg/m ² , Me [25; 75]	28,4 [26,0; 32,1]	29,0 [24,7; 31,1]	0,54
ФВ ЛЖ, %, Me [25; 75]	64 [61; 68]	63 [58; 68]	0,56
ИБС, n (%)	22 (55%)	16 (40%)	0,18
ПИКС, n (%)	4 (10%)	2 (5%)	0,39
АГ, n (%)	36 (90%)	30 (75%)	0,08
Сахарный диабет, n (%)	3 (7,5%)	7 (17,5%)	0,18
Креатинин, мкмоль/л, Me [25; 75]	87,0 [77,5; 95,5]	86,0 [74,0; 98,0]	0,76

1	2	3	4
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [25; 75]	81,0 [63,5; 92,5]	77,0 [64,0; 89,5]	0,91
Восходящая аорта, мм, Ме [25; 75]	50,0 [48,0; 54,5]	50,0 [48,5; 52,0]	1

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, АГ — артериальная гипертензия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Характеристика интраоперационного периода представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика интраоперационного периода, Ме [25; 75]

Показатель	Контрольная группа	НО-группа	р
ЦА, мин	18 [17; 20]	18 [16; 21]	0,74
Сердечный арест, мин	101 [81; 135]	99,5 [82; 135]	0,59
ИК, мин	140 [115; 166]	125 [105; 162]	0,20
Продолжительность ОВ, мин	360 [310; 370]	320 [285; 380]	0,15

Примечание: ЦА — циркуляторный арест, ИК — искусственное кровообращение, ОВ — оперативное вмешательство.

Методика проведения анестезиологического пособия и искусственного кровообращения

Анестезиологическое обеспечение проводили согласно стандартизованному, принятому в клинике протоколу. В премедикацию, которую выполняли всем пациентам при поступлении в операционную, включали: опиоидный анальгетик, антигистаминные препараты и препараты бензодиазепинового ряда. Индукцию анестезии проводили пропофолом (1,5–3,0 мг/кг) и фентанилом (3,0–5,0 мкг/кг).

Нейромышечную блокаду достигали назначением пипекурония бромид в дозе 0,1 мг/кг. Для поддержки анестезии использовали севофлюран 1,9–3,1 об%, во время механической перфузии применяли пропофол (3,0–5,0 мг/кг/ч и фентанил (3–5 мкг/кг/ч).

ИВЛ проводили с помощью аппарата Primus (Dräger, Германия) с дыхательным объемом 6–7 мл/кг и частотой дыхательных движений 12–14 в 1 мин по полужакрытому контуру в режиме Controlled Mandatory Ventilation (CMV) с управлением по объему, FiO_2 30% и выше и положительным конечно-эспираторном давлением 5 см H_2O .

Использовали стандартный мониторинг анестезии, включающий непрерывный анализ ЭКГ, инвазивный мониторинг артериального и центрального венозного давления, пульсоксиметрию, назофарингеальную и ректальную термометрию с помощью монитора Infinity Delta XL (Dräger, Германия). Для инвазивного измерения артериального давления и забора образцов для лабораторного анализа газового состава крови катетеризировали *aa. radialis sinistra et dextra* (или *aa. brachialis sinistra et dextra*) артерии с использованием артериальной канюли 20G (B Braun, Германия). Для инфузионно-трансфузионной терапии и контроля ЦВД через *v. jugularis interna dextra* или *v. subclavia dextra* катетеризировали *v. cava superior* центральным венозным катетером (12F Certofix; B Braun, Германия). Для контроля почасового диуреза осуществляли катетеризацию мочевого пузыря. Использовали BIS-мониторинг для оценки глубины седации во время проведения наркоза и поддерживали индекс в интервале от 60 до 40. Использовали прибор Invos 5100 (Somanetics Corp.) и два самоклеящихся транскутанных датчика Invos SAFB-SM/INTL (Somanetics Corp.) (которые были размещены с двух сторон на лбу, обеспечивая расстояние не менее 1 см над бровями, чтобы предотвратить помехи от лобной пазухи) для проведения ближневолновой инфракрасной спектроскопии с целью контроля церебральной оксиметрии (rSO_2 , %).

Использовали одноразовые мембранные оксигенаторы Skipper (Eurosets, Италия) на аппарате Stockert (Stockert Ins., Германия) с целью проведения ИК в

непульсирующем режиме. Перфузионный индекс поддерживали на уровне 2,5 л/мин/м². Гипокоагуляция непосредственно перед инициацией ИК осуществлялась введением гепарина в дозе 3 мг/кг под контролем времени активированного свертывания (целевое значение более 450 сек). С целью достижения расчетной системной гипотермии выполняли канюляцию сосудистого протеза плечеголового ствола и установку двухпросветной венозной канюли в правые отделы сердца и подключали АИК. Следующим этапом выполняли пережатие аорты и инициировали сердечный арест, выполняя кардиоплегическую защиту миокарда раствором «Custodiol» (GmbH, Германия). Кардиоплегический раствор применяли в соответствии с инструкцией производителя. Согласно рекомендациям производителя для адекватной консервации миокарда время экспозиции составляло 6–8 мин. ЦА с селективной антеградной церебральной перфузией с PFR 10 мл/кг/мин инициировали после достижения расчетной системной гипотермии в 30–32 °С в ампуле прямой кишки. Проводили протезирование грудного отдела аорты по типу Nemiarch. После формирования дистального анастомоза ЦА прекращали и начинали согревание в условиях искусственного и параллельного кровообращения. По достижении температуры тела 37 °С производили отлучение пациентов от АИК.

Для инактивации действия гепарина вводился раствор протамина сульфата в соотношении 1:1. Транексамовую кислоту в дозе 10 мг/кг использовали с целью антифибринолитической терапии на этапе начала оперативного вмешательства и продленной инфузии в дозе 1–2 мг/кг/ч в течение операции.

Осуществляли контроль и фиксацию таких интраоперационных характеристик, как продолжительность ИК и оперативного вмешательства, а также время сердечного и циркуляторного арестов.

Все пациенты были переведены в ОРИТ после операции Nemiarch для респираторной и гемодинамической поддержки.

При условии адекватных показателей газообмена, АД, нервномышечной проводимости, гемостаза, а также достижения нормотермии тела выполняли перевод на самостоятельное дыхание пациентов после операции Nemiarch. Также в

раннем послеоперационном периоде применяли методику цель-ориентированной гемодинамической терапии.

Для продолжения лечения пациентов переводили в кардиохирургическое отделение №1 после устойчивого восстановления и стабилизации самостоятельного дыхания и гемодинамики, отсутствии неврологического дефицита и коррекции метаболических нарушений.

Методика доставки оксида азота

Для обеспечения доставки NO в концентрации 80 ppm был использован образец установки плазмохимического синтеза NO «ТИАНОКС» («РФЯЦ-ВНИИЭФ», РФ), осуществляющий подачу ингаляционного NO и мониторинг концентрации NO и NO₂ в линии подачи газо-воздушной смеси во время проведения терапии NO. Непосредственно после интубации трахеи и перевода пациентов на ИВЛ происходила инициация доставки NO. Для этого в дыхательный контур в асептических условиях встраивали коннектор с Luer-адаптером, через который производилась доставка NO. Далее газо-воздушная смесь проходила через поглотитель, содержащий гидроксид кальция, очищаясь от NO₂. Максимально приближенно к пациенту в магистраль вдоха встраивалась линия забора газов для мониторинга концентрации NO/NO₂ во вдыхаемой смеси.

После начала ИК и достижения расчетной объёмной скорости перфузии осуществляли доставку NO в контур экстракорпоральной циркуляции. В магистраль подачи газовой-воздушной смеси в асептических условиях встраивали 2 переходника ¼ дюйма с Luer-адаптером. Через проксимальный переходник производилась подача NO, через дистальный происходил забор газов для мониторинга концентрации NO/NO₂. Коннектор линии доставки NO был максимально приближен к оксигенатору АИК и имел бактериальный фильтр. Во время проведения гипотермического ЦА доставка NO не проводилась. Схема доставки NO представлена на Рисунке 7

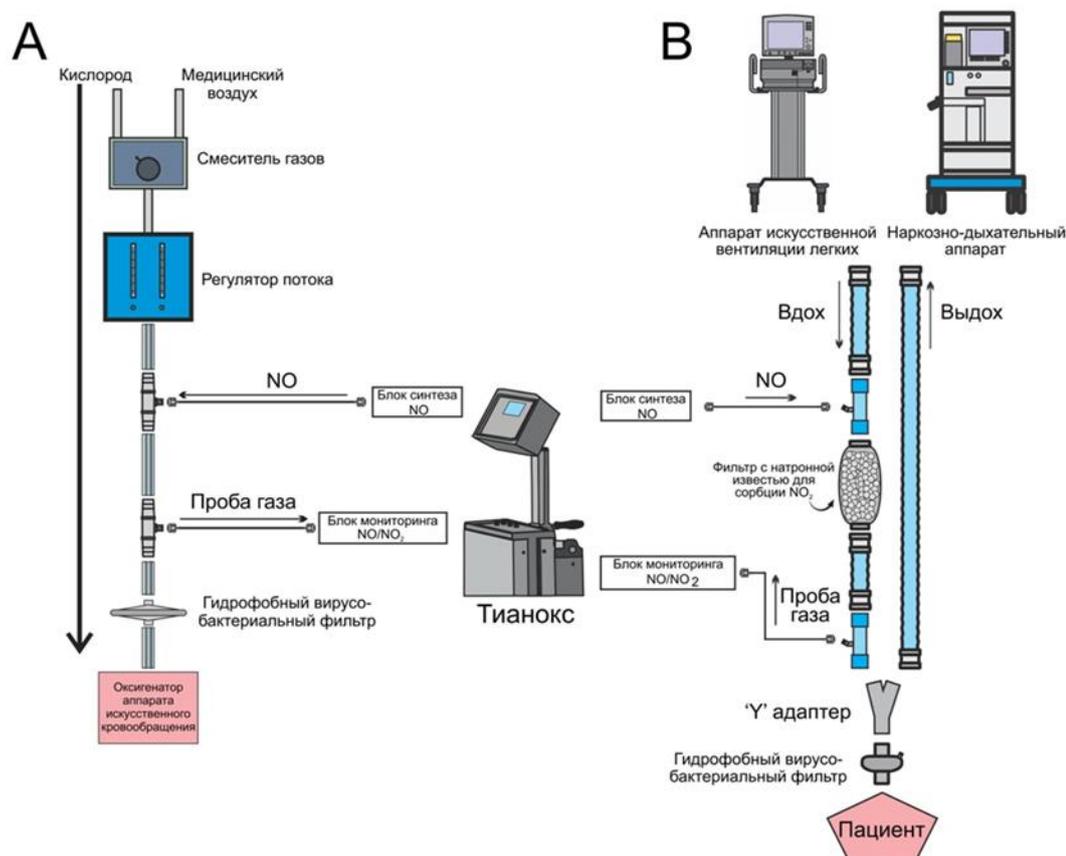


Рисунок 7 – Схемы доставки оксида азота

Примечание: А — Доставка оксида азота в оксигенатор АИК, В — доставка оксида азота в контур аппарата ИВЛ.

После отключения аппарата ИК доставку NO продолжали через модифицированный дыхательный контур на протяжении 6 ч после окончания оперативного вмешательства.

Технические особенности операции Hemiarch

Доступ к грудному отделу аорты, вовлеченной в патологический процесс, осуществляли по средствам выполнения срединной стернотомии. Следующим этапом вскрывали перикард и визуально оценивали грудной отдел аорты, вовлеченный в патологический процесс (Рисунок 8).

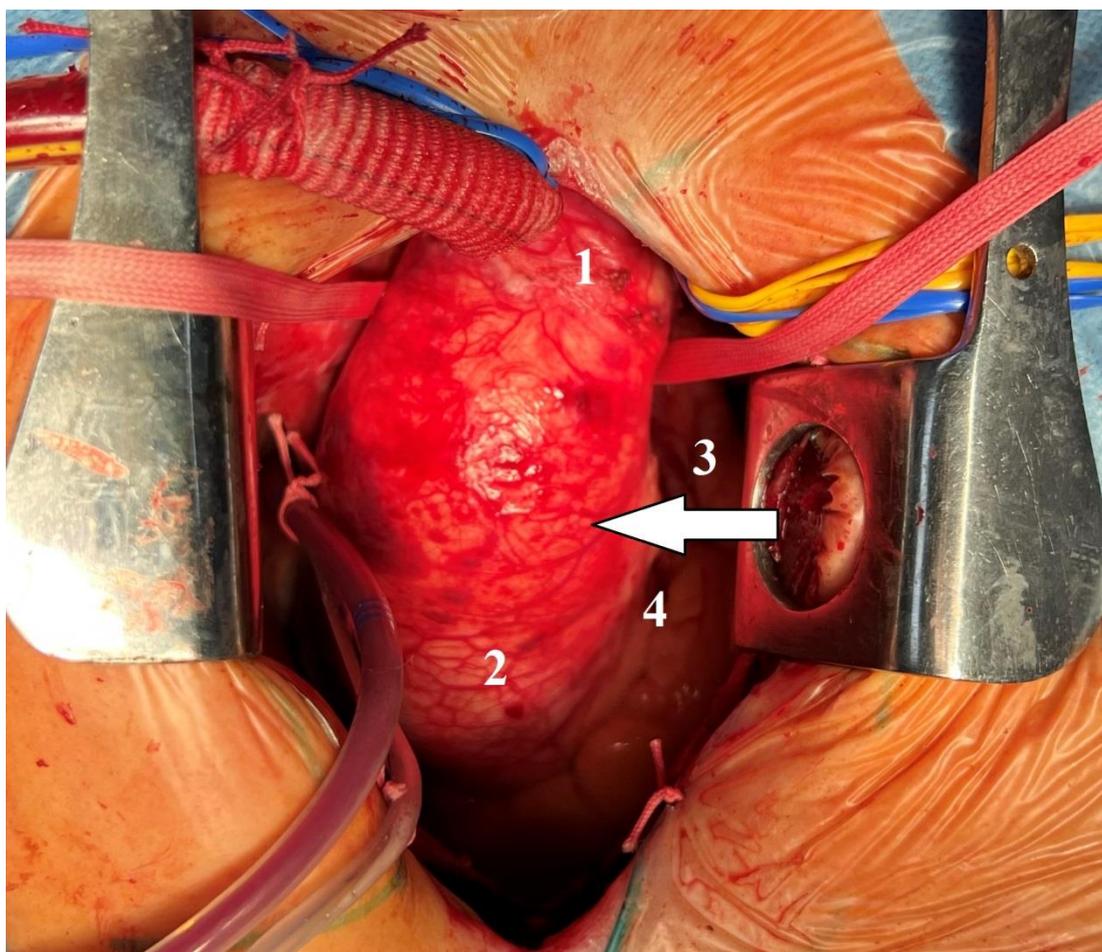


Рисунок 8 – Фотография несиндромной аневризмы восходящего отдела аорты

Примечание: 1 — Проксимальная часть дуги аорты, 2 — корень аорты, 3 — ствол легочной артерии, 4 — выводной отдел правого желудочка. Зона максимальной дилатации в восходящем отделе аорты обозначена стрелкой.

Затем выделяли брахиоцефальный ствол (БЦС) до места деления на *a. carotis communis dextra* и *a. subclavia dextra*. Следующим шагом производили боковое отжатие БЦС и формировали анастомоз по типу «конец в бок» между БЦС и линейным сосудистым протезом (диаметром 8–10 мм) под контролем артериального давления и церебральной оксиметрии. После чего выполняли профилактику воздушной и материальной эмболии и канюлировали сосудистый протез БЦС (Рисунок 9).

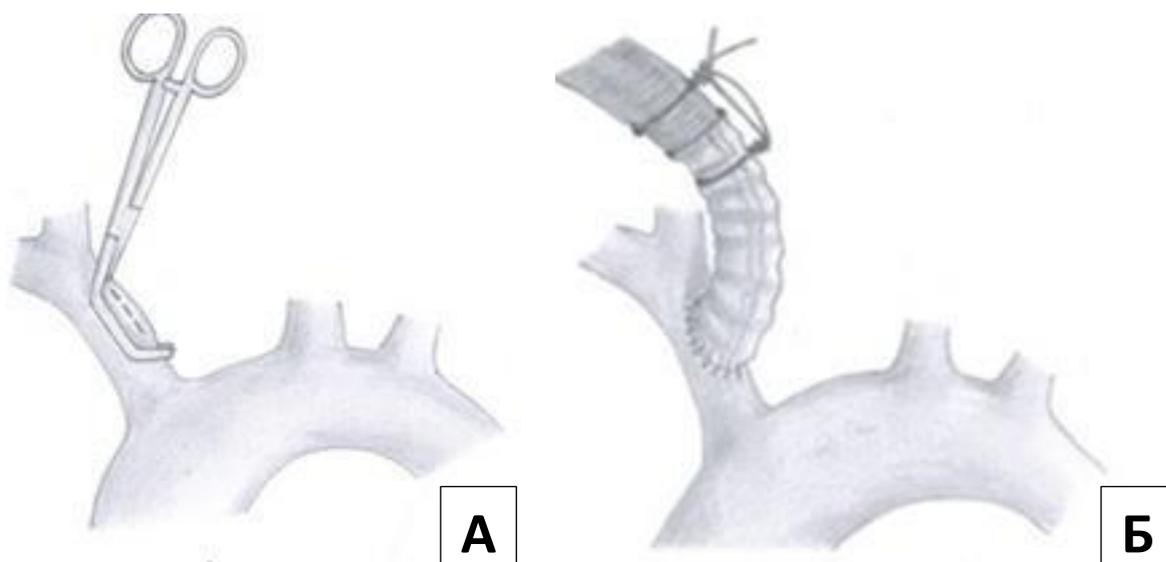


Рисунок 9 – Схемы подключения артериальной магистрали контура ИК

Примечание: А — Боковое отжатие БЦС, В — подключение артериальной магистрали к БЦС.

Устанавливали монокавальную двухпросветную венозную канюлю в правые отделы сердца и подключали АИК [7].

Следующим этапом выполняли пережатие аорты в максимальной близости к БЦС. Аорту, в месте максимальной дилатации, пересекали поперечным разрезом полностью. Выполняли визуальную оценку корня аорты и аортального клапана во время инициации сердечного ареста и выполнения кардиopleгической защиты миокарда раствором «Custodiol» (GmbH, Германия).

ЦА с селективной антеградной церебральной перфузией начинали после достижения расчетной системной гипотермии. Грудной отдел аорты, вовлеченный в патологический процесс удаляли от синотубулярного соединения до проксимальной части дуги аорты с захватом её малой кривизны. Используя технику «открытого» анастомоза, выполняли протезирование полудуги, формируя косой анастомоз от проекции устья левой подключичной артерии до БЦС [8]. «Сэндвич-техника» применялась для создания всех анастомозов на аорте. Использовали обвивной шов монофиламентной нитью 4/0.

Методы исследования

Конечные точки исследования

Первичная: частота развития острого повреждения почек в соответствии с критериями KDIGO.

Вторичные

1. Стадия ОПП (по критериям KDIGO).
2. Концентрации uNGAL, цистатина С в моче.
3. Осложнения и клинические исходы (ОНМК (%), ИМ (%), длительность ИВЛ (ч), продолжительность нахождения в ОРИТ (сут), а также в стационаре (сут)).
4. Концентрации нитротирозина в сыворотке крови и ИЛ-18 в моче.

Для мониторинга адекватности проведения анестезии и ИК контролировали метаболические показатели, кислотно-основной состав и ионнограмму крови. С целью определения кислотно-основного состояния артериальной крови и ее электролитного баланса использовали прибор STAT PROFILE Critical Care Xpress (Nova Biomedical, США). Уровень MetHb также определяли с помощью данного газоанализатора методом отражающей фотометрии.

Для диагностики ОПП использовали критерии KDIGO [119]: повышение концентрации $Scr \geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч или повышение $Scr \geq 1,5$ раза по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней), или темп диуреза $< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 ч. Динамику концентраций Scr отслеживали в течение 7 дней после оперативного вмешательства.

Для определения стадии ОПП также использовали критерии KDIGO (Таблица 3) [119].

Таблица 3 – Стадии ОПП по критериям KDIGO

Стадия	Уровень креатинина в сыворотке крови	Объем выделяемой мочи
1	1,5-1,9 раза выше исходного <0,5 мл/кг/ч за 6-12 ч ИЛИ повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	< 0,5 мл/кг/час за 6-12 ч
2	в 2,0-2,9 раза выше исходного	< 0,5 мл/кг/час за ≥ 12 ч
3	в 3,0 раза выше исходного ИЛИ повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л) ИЛИ начало заместительной почечной терапии, ИЛИ у больных < 18 лет, снижение рСКФ до < 35 мл/мин/1,73 м ²	< 0,3 мл/кг/час за ≥ 24 ч ИЛИ анурия в течение ≥ 12 ч

Для определения биомаркерной панели ОПП (uNGAL и цистатин С) забор мочи в вакутейнеры Vakuette TUBE (Австрия) без наполнителя с коническим дном проводили после катетеризации мочевого пузыря и через 4 ч после конца операции. Мочу замораживали при температуре -20 °С сразу после центрифугирования при 1500 ± 3 об/мин в течение 10 мин.

Определяли uNGAL твердофазным иммуноферментным анализом с использованием набора Human NGAL (ELISA) и анализатора иммуноферментного анализа Sunrise (Tecan, Mannedorf, Швейцария). Длительность исследования составляет 3 ч 30 мин. Первоначально в ходе исследования был нанесен биотинилированный трейсер (антитела) на лунки микропланшета. Следующим этапом в лунки помещали конъюгат, представляющий собой фермент стрептавидин-пероксидаза, который вступает в специфическую реакцию с биотинилированным трейсером. С помощью промывки удаляли избыток биотинилированного трейсера и не прореагировавший материал. Окрашивали с

помощью тетраметилбензида. Затем добавили щавелевую кислоту, тем самым блокируя реакцию катализируемую ферментами. После чего производили оценку абсорбции при длине волны 450 нм на спектрофотометре. Строили график зависимости оптической плотности от концентрации стандартов NGAL для создания калибровочной кривой по которой в дальнейшем оценивали концентрацию NGAL.

Проводили иммунотурбидиметрический тест с латексными частицами использованием автоматического биохимического анализатора KONELAB 20 (Thermo, Финляндия) и набора «Cystatin C FS» (DiaSys, Германия) для оценки концентрации цистатина С. Латексные частички реагента содержат на своей поверхности поликлональные антитела к человеческому цистатину С. При внесении образца, содержащий в нем цистатин С вступает в реакцию агглютинации. Фотометрически с помощью спектрофотометра оценивали концентрацию цистатина С относительно относительно калибровочной кривой. Оптическая плотность варьирует в зависимости от степени агглютинации, которая, в свою очередь, связана с концентрацией цистатина С в исследуемом образце.

Нитротирозин, как маркер NO-опосредованного нитрозильного стресса, определяли в сыворотке крови. Забор крови в вакутейнеры BD Vakuteiner (США) с активатором свертывания осуществляли на этапе начала операции и через 4 ч после окончания операции. Центрифугировали 15 мин при 3000 g. Полученную сыворотку замораживали при -25 °С. С помощью иммуноферментного метода оценивали концентрацию нитротирозина с применением набора реагентов (HycultBiotech). Первоначально в ходе исследования был нанесен биотинилированный трейсер (антитела) на лунки микропланшета. Биотинилированный трейсер связывался с захваченным нитротирозином. С помощью промывки удаляли избыток биотинилированного трейсера и не прореагировавший материал. Окрашивали с помощью тетраметилбензида. Затем добавили щавелевую кислоту, тем самым блокируя реакцию катализируемую ферментами. После чего производили оценку абсорбции при длине волны 450 нм на спектрофотометре. Строили график зависимости оптической плотности от

концентрации стандартов нитротирозина для создания калибровочной кривой, по которой в дальнейшем оценивали концентрацию нитротирозина.

Измеряли концентрацию ИЛ-18 в моче с целью выявления повреждения почечных канальцев, связанного с локальной активацией воспаления. С помощью иммуноферментного метода оценивали концентрацию ИЛ-18 с применением набора реагентов Human IL-18 Platinum Elisa (Bender MedSystems, Austria). Первоначально в ходе исследования был нанесен биотинилированный трейсер (антитела) на лунки микропланшета. Человеческий ИЛ-18, присутствовавший в образце или стандарте, связывался с антителами, адсорбированными на микроячейках. Другой тип антител к человеческому ИЛ-18 находился в наборе в виде конъюгата с биотином, который также добавлялся в лунки и связывался с первым конъюгатом ИЛ-18. С помощью промывки удаляли избыток биотинилированного трейсера и не прореагировавший материал. Окрашивали с помощью тетраметилбензидина. Затем добавили щавелевую кислоту, тем самым блокируя реакцию катализируемую ферментами. После чего производили оценку абсорбции при длине волны 450 нм на спектрофотометре. Строили график зависимости оптической плотности от концентрации стандартов ИЛ-18. для создания калибровочной кривой, по которой в дальнейшем оценивали концентрацию ИЛ-18.

Отслеживали особенности течения раннего послеоперационного периода и проводили анализ осложнений со стороны нервной (ОНМК), сердечно-сосудистой (ИМ) и дыхательной (продолжительность ИВЛ) систем.

Методы статистической обработки данных

Для статистической обработки данных были использованы методы описательной статистики, параметрических и непараметрических статистических методов. Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc, США). Для проверки нормальности

распределения переменных использовали тест Шапиро-Уилка. При ненормальном распределении количественные значения выражали в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей (Me [25; 75]), категориальные значения выражали в виде n (%). Количественные характеристики анализировали с помощью U-критерия Манна-Уитни для двух независимых выборок. Для сравнения номинальных показателей в независимых группах использовали точный критерий Фишера или критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Использовали двустороннее p-значение. Расчёт размера выборки проводили на основании предварительно проведенного пилотного исследования на 16 пациентах (по 8 пациентов в каждой группе). Частота развития ОПП в NO-группе составила 20%, в группе без донации NO данный показатель составил 50%. Произвели расчёт размера выборки с помощью программного обеспечения «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc, США), при значениях Alpha 0,05, Power goal 0,8 и полученных пропорциях размер каждой выборки составил 39 пациентов.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

При экспериментальном моделировании операций на дуге аорты с ЦА у животных в обеих группах по ходу эксперимента были стабильные и статистически сопоставимые показатели гемодинамики, кислотно-основной и газовый состав крови, а также ионнограмма.

Средняя концентрация NO_2 на вдохе в основной группе на протяжении всего периода эксперимента составила $1,2 \pm 0,2$ ppm.

Концентрация MetHb на этапе начала эксперимента статистически значимо не различалась между группами. На этапах «начало ИК» и «конец эксперимента» выявлены статистически значимые межгрупповые различия, однако превышения уровня MetHb, допустимого в клинической практике, не отмечено (Таблица 4).

Таблица 4 – Концентрация MetHb, %, $M \pm SD$

Этап	Контрольная группа	NO-группа	p
Начало эксперимента	$0,5 \pm 0,30$	$0,5 \pm 0,16$	0,82
Начало ИК	$0,5 \pm 0,21$	$1,2 \pm 0,21$	<0,001
Конец эксперимента	$0,6 \pm 0,14$	$2,3 \pm 0,34$	0,02

Примечание: ИК — искусственное кровообращение.

Статистически значимых различий между группами также не было выявлено и по темпу мочеотделения, который составил $778 \pm 309,2$ мл в NO-группе и $783 \pm 251,9$ мл в контрольной группе, $p = 0,97$.

Уровень uNGAL был статистически значимо выше в контрольной группе $2,23 \pm 0,881$ нг/мл против $0,67 \pm 0,255$ нг/мл в основной группе, $p < 0,001$.

При изучении микропрепаратов контрольной группы в дистальных извитых канальцах наблюдали признаки зернистой, гиалиново-капельной, гидропической

дистрофии и некроз эпителия, выраженную ишемию коркового вещества почки (Рисунки 10 и 11).

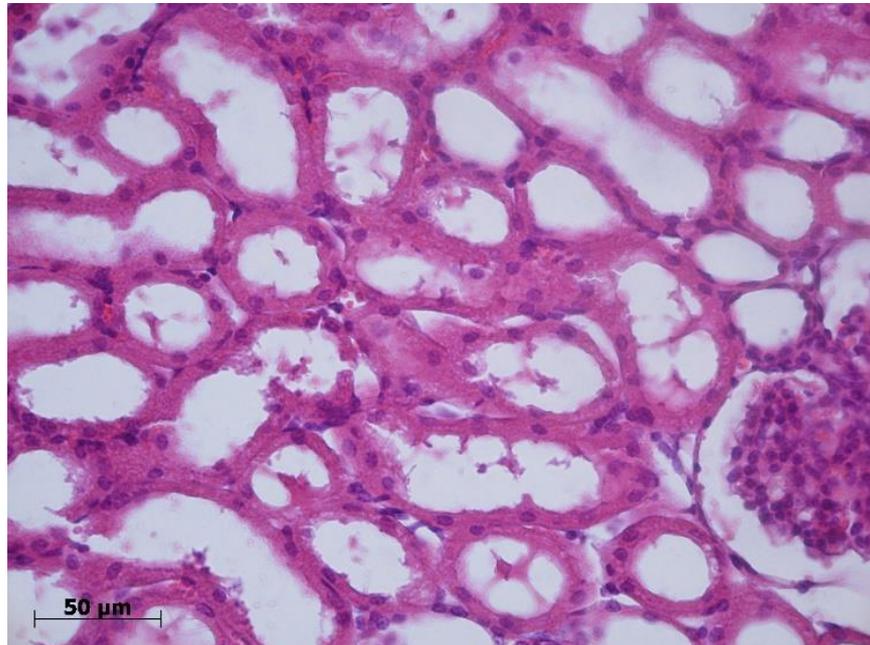


Рисунок 10 — корковое вещество почки барана контрольной группы.
Окраска гематоксилином и эозином

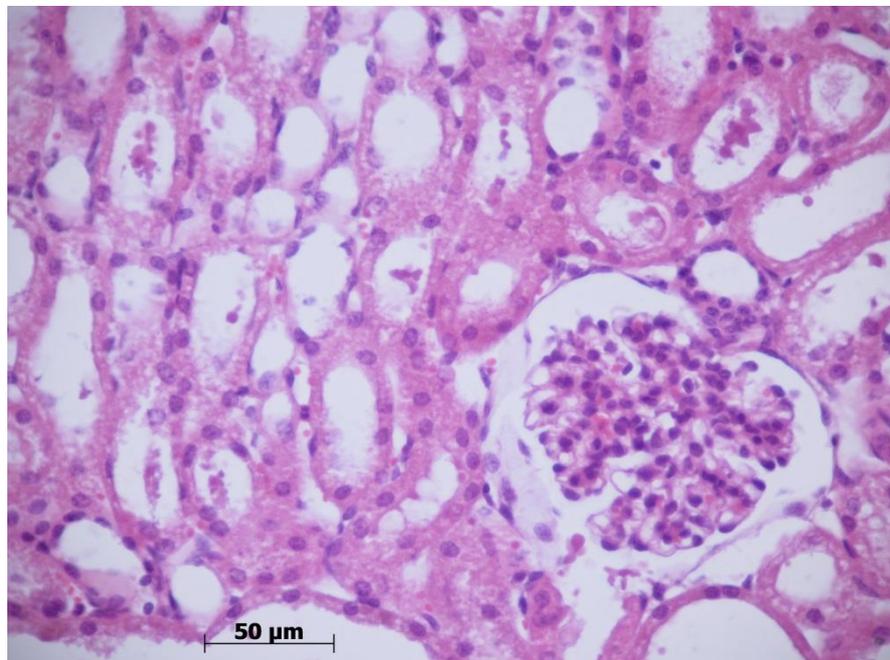


Рисунок 11 — корковое вещество почки барана контрольной группы.
Окраска гематоксилином и эозином

В основной группе в корковом веществе обнаружено небольшое увеличение мочевых пространств почечных телец, в которых очень редко присутствуют базофильные и волокнистые массы. Эпителий наружного листка капсулы сохранён. Только немногочисленные петли сосудистых клубочков запусевают, в основном они содержат эритроциты, часто в виде монетных столбиков (Рисунки 12 и 13).

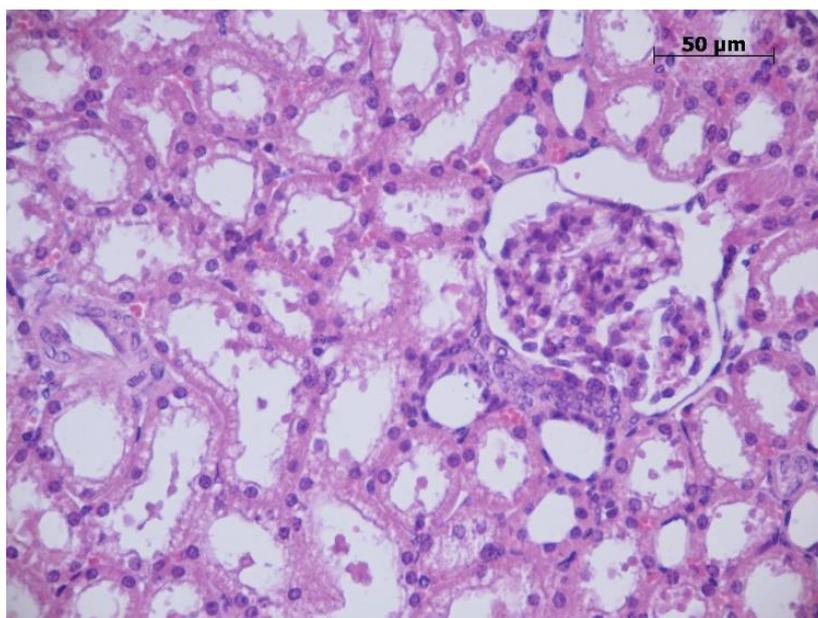


Рисунок 12 — корковое вещество почки барана основной группы.

Окраска гематоксилином и эозином

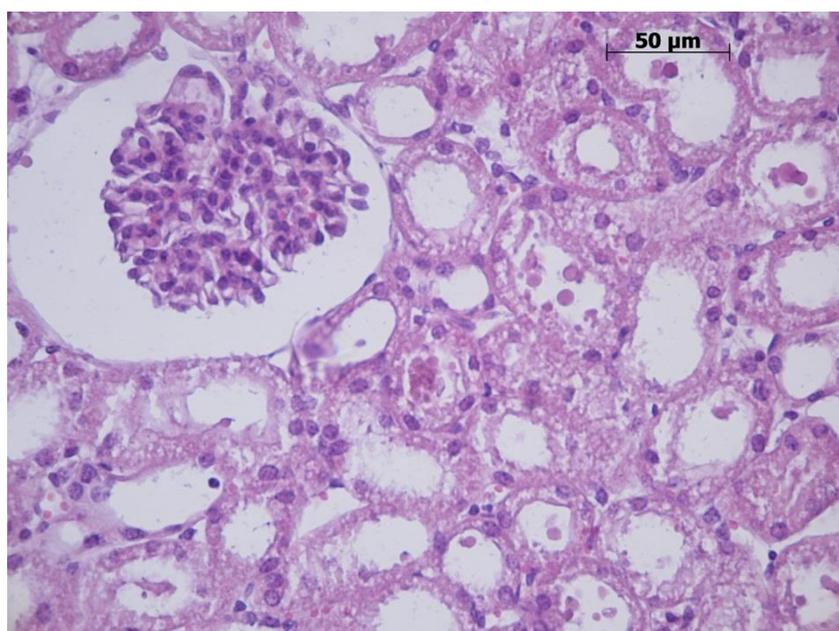


Рисунок 13 — корковое вещество почки барана основной группы. Окраска гематоксилином и эозином

Морфометрические показатели, характеризующие выраженность острого почечного повреждения представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Морфометрические данные острого почечного повреждения, M±SD

Показатель	Контрольная группа	НО-группа	p
GCI	1,38±0,35	2,20±0,73	<0.001
LEI	0,74±0,24	0,72±0,38	0,70

Примечание: GCI — клубочково-капсулярный индекс; LEI — просветно-эпителиальный индекс.

В NO-группе клубочково-капсулярный индекс был статистически значимо больше по сравнению с контрольной группой, $p < 0,001$.

В NO-группе просветно-эпителиальный индекс был в среднем ниже по сравнению с контрольной группой, однако без статистически значимой разницы, $p=0,70$.

Таким образом, признаки ОПП наблюдаются в обеих группах, однако в основной группе они были менее выраженные.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ интраоперационных данных и течения раннего послеоперационного периода в исследуемых группах. Динамика концентраций Scr представлена в Таблице 6 и Рисунке 14.

Рисунок 14 — Динамика концентраций Scr, Me [25; 75].

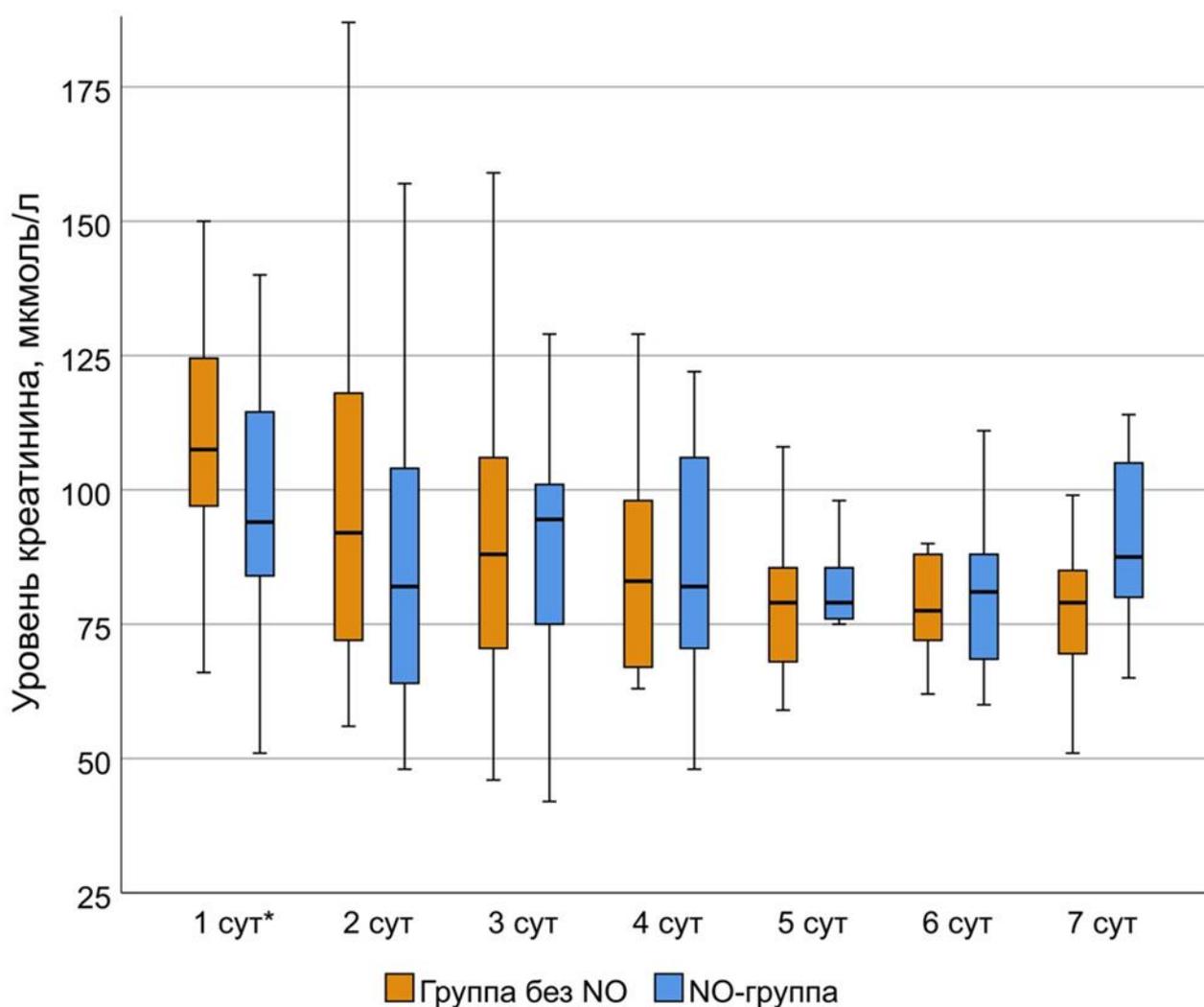


Таблица 6 – Концентрации Scr, Me [25; 75]

Показатель	Контрольная группа, (n=40)	NO-группа, (n=40)	p
Scr (1 сут), мкмоль/л	107,5 [97,0; 124,5]	94,0 [84,0; 114,5]	0,02
Scr (2 сут), мкмоль/л	92,0 [72; 118]	82,0 [64; 104]	0,213
Scr (3 сут), мкмоль/л	88,0 [70,5; 106,0]	94,5 [75,0; 101,0]	0,97
Scr (4 сут), мкмоль/л	83,0 [67,0; 98,0]	82,0 [69,0; 108,0]	1
Scr (5 сут), мкмоль/л	79,0 [66,0; 86,0]	79,0 [76,0; 85,5]	0,90
Scr (6 сут), мкмоль/л	77,5 [72,0; 88,0]	81,0 [67,0; 88,0]	0,82
Scr (7 сут), мкмоль/л	79,0 [66,0; 86,0]	87,5 [80,0; 105,0]	0,16

Примечание: Scr — концентрация креатинина в сыворотке крови.

Частота развития ОПП в NO-группе составила 25% (10 пациентов), в контрольной группе данный показатель составил 50% (20 пациентов) (RR=0,5; AR=0,25; 95%ДИ 0,10–0,69; p = 0,036) (Рисунок 15).

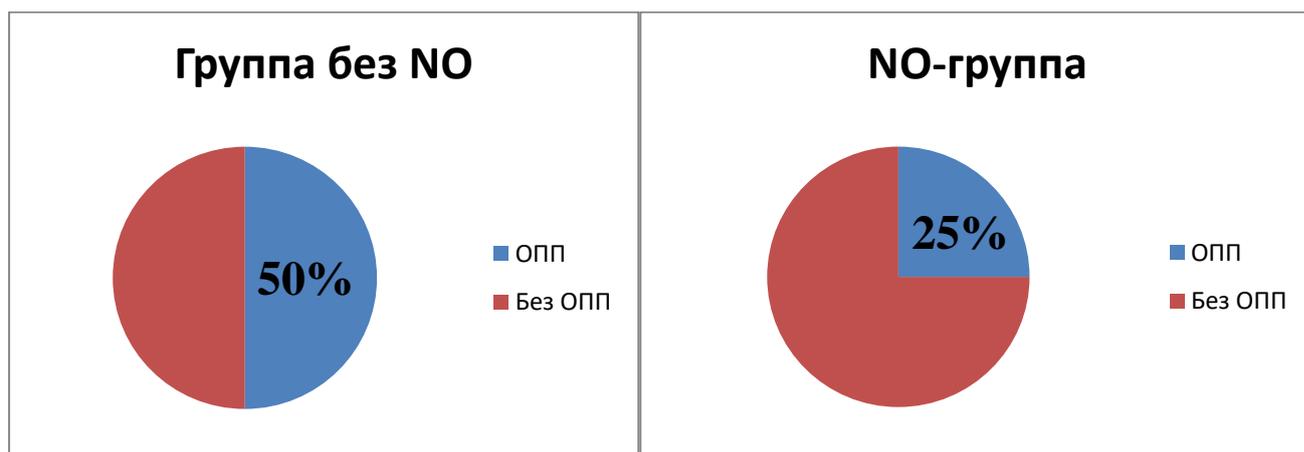


Рисунок 15 — частота развития ОПП в исследуемых группах

Не выявлено статистически значимых различий по стадиям ОПП в соответствии с критериями KDIGO в раннем послеоперационном периоде между группами (Таблица 7).

Таблица 7 – Стадии ОПП по критериям KDIGO в раннем послеоперационном периоде

Стадия	Контрольная группа, (n=40)	НО-группа, (n=40)	р
1	17	9	0,07
2	2	1	
3	1	0	

Динамика концентраций биомаркеров ОПП, определяемых в моче, представлена в Таблице 8.

Таблица 8 – Концентрации биомаркеров ОПП, определяемых в моче, Ме [25; 75]

Показатель	Контрольная группа	НО-группа	р
uNGAL (исходно), нг/мл	1,02 [0,61; 1,34]	1,03 [0,76; 1,08]	0,76
uNGAL (4 ч п/о), нг/мл	3,52 [2,72; 6,42]	1,85 [1,66; 3,82]	0,03
Цистатин С (исходно), нг/мл	1,66 [1,17; 3,90]	1,54 [0,58; 3,77]	0,84
Цистатин С (4 ч п/о), нг/мл	100,79 [80,06; 117,23]	45,02 [34,04; 73,41]	<0,001

Примечание: uNGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой.

В NO-группе выявлен статистически значимо более низкий уровень uNGAL и Цистатина С через 4 ч после операции в сравнении с контрольной группой (таблица 8). Концентрация uNGAL через 4 ч после операции составила 1,85 [1,66; 3,82] нг/мл в NO-группе и 3,52 [2,72; 6,42] нг/мл в контрольная группа, р = 0,03. Концентрация Цистатина С через 4 ч после операции составила 45,02 [34,04; 73,41]

нг/мл в NO-группе и 100,79 [80,06; 117,23] нг/мл в контрольная группа, $<0,001$ (Рисунок 16).

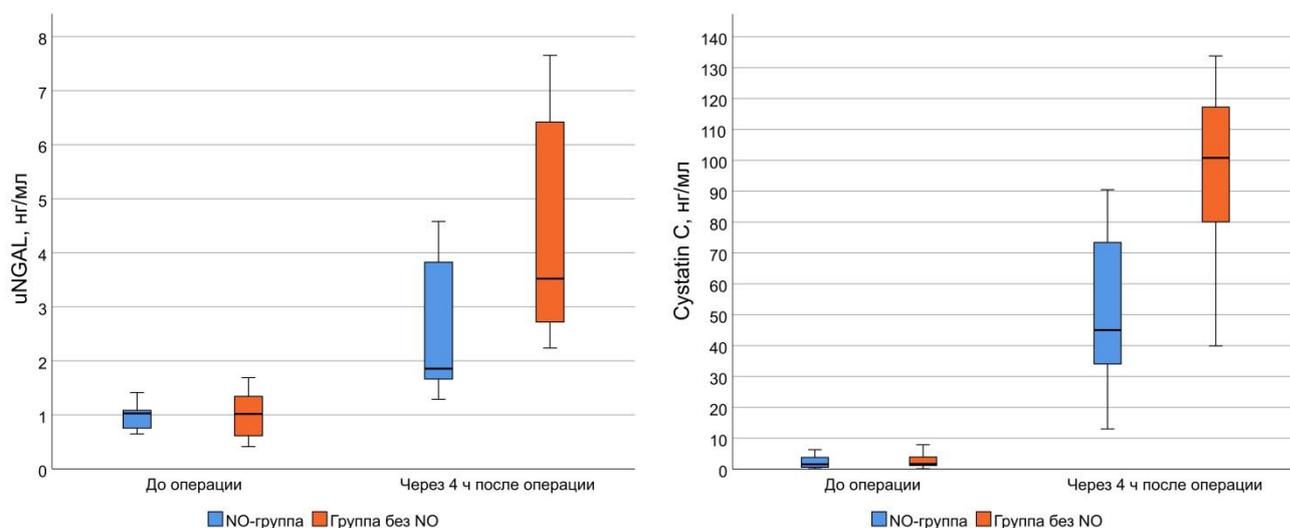


Рисунок 16 — Концентрации биомаркеров ОПП, определяемых в моче, Ме [25; 75].

Динамика концентраций биомаркеров безопасности доставки NO представлена в Таблице 9.

Таблица 9 – Концентрации биомаркеров безопасности доставки NO, Ме [25; 75]

Показатель	Группа без NO (n=40)	NO-группа (n=40)	p
1	2	3	4
Нитротирозин (исходно), нг/мл	8,20 [6,58; 12,44]	9,36 [6,10; 13,68]	0,95
Нитротирозин (4 ч после операции), нг/мл	6,74 [5,89; 10,50]	10,67 [8,99; 12,50]	0,13
	p=0,17	p=0,61	

1	2	3	4
ИЛ-18 (исходно), нг/мл	7,15 [5,82; 8,88]	5,66 [4,69; 10,13]	0,22
ИЛ-18 (4 ч после операции), нг/мл	5,82 [3,60; 29,40]	5,01 [4,06; 5,98]	0,50
	p=0,32	p=0,16	

Не выявлено статистически значимых различий по концентрациям нитротирозина в сыворотке крови и ИЛ-18 в моче (Таблица 9/ Рисунок 17) на этапах исследования. Концентрация нитротирозина в сыворотке крови через 4 ч после операции составила 10,67 [8,99; 12,50] нг/мл в NO-группе и 6,74 [5,89; 10,50] нг/мл в группе без NO ($p = 0,13$). Концентрация ИЛ-18 в моче через 4 ч после операции составила 5,01 [4,06; 5,98] нг/мл в NO-группе и 5,82 [3,60; 29,40] нг/мл в группе без NO ($p = 0,50$).

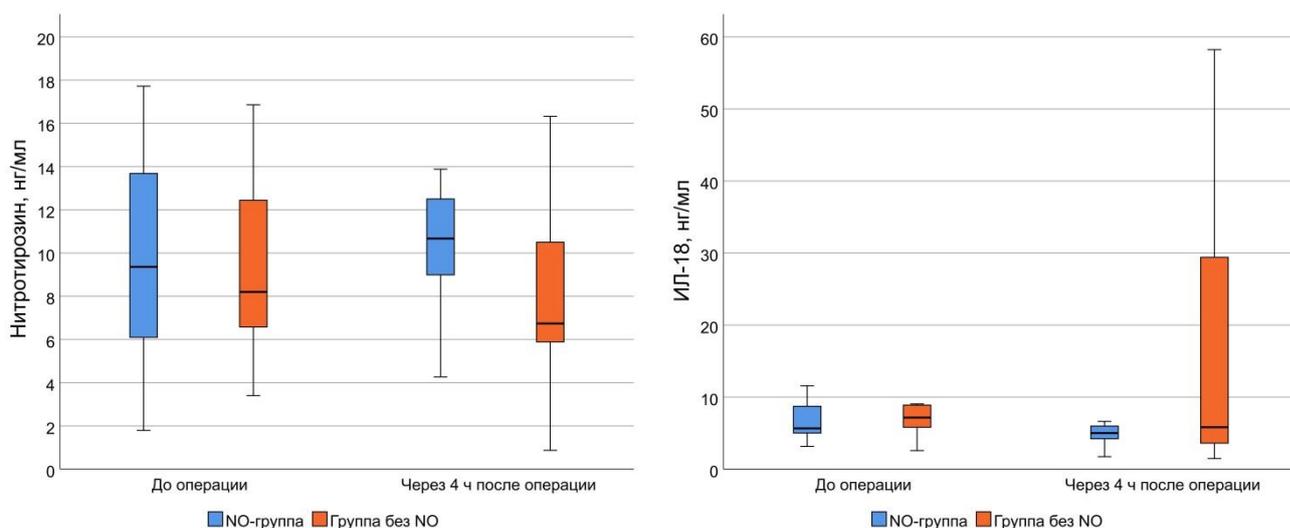


Рисунок 17 – Концентрации биомаркеров безопасности доставки NO

В ходе проведения исследования превышение допустимой в клинической практике уровня NO_2 на входе в 3 ppm зафиксировано не было.

Характеристика раннего послеоперационного периода представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Характеристика раннего послеоперационного периода, Ме [25; 75]

Показатель	Контрольная группа	НО-группа	p
ОНМК, n (%)	0	1 (2,5%)	0,32
Инфаркт миокарда, n (%)	1 (2,5%)	0	0,32
Длительность ИВЛ, ч	12 [7; 18]	11 [7; 15]	0,85
Продолжительность нахождения в ОРИТ, сут	2 [1; 5]	1 [1; 2]	0,03
Продолжительность госпитализации, сут	20 [15; 28]	19 [14; 22]	0,23

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

В НО-группе выявлено статистически значимое снижение продолжительности нахождения в ОРИТ, $p = 0,03$ (Таблица 10).

Клинический пример 1 (Контрольная группа)

Пациент Б., 57 лет. ИБ № 7588, ИМТ 40,4 кг/м², креатинин 78 мкмоль/л, СКФ 95 мл/мин/1,73м².

Основной диагноз: Дисплазия соединительной ткани. Бикуспидальный аортальный клапан с формированием стеноза с градиентом 67/41 мм рт.ст. Аневризма восходящего отдела аорты без признаков диссекции.

Фоновое: Гипертоническая болезнь III стадии, достигнуто целевое артериальное давление. Медикаментозно корригируемая дислипидемия. Атеросклероз сонных (до 20% с обеих сторон) артерий. Ожирение III степени. Риск 4

Осложнение: Неустойчивая пароксизмальная желудочковая тахикардия. ХСН I, ФК I (NYHA).

Сопутствующие заболевания: Двусторонний гонартроз. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. ХВН 0. Дивертикулы тонкой кишки.

Риск по EuroSCORE II — 1,83%

При поступлении пациенту выполнили комплексное клинико-диагностическое обследование в соответствии с актуальными рекомендациями по ведению пациентов с аортальной патологией, включающее различные методы исследования. Информация о клинических данных была получена путем сбора жалоб, анамнеза, объективной оценки клинического состояния больного.

Пациенту выполнили оперативное вмешательство в объеме протезирования аортального клапана механическим протезом «Мединж-2» 23мм, а также протезирования восходящего отдела и дуги аорты по типу «Hemiarch» протезом «Polythese» 30 мм, в условиях комбинированной анестезии, ИВЛ, ИК, селективной фармакоологической кристаллоидной кардиopleгии раствором «Custodiol», ЦА с унилатеральной перфузии головного мозга и гипотермии 30–32 °С.

Анестезиологическое обеспечение проводили согласно стандартизованному, принятому в клинике протоколу.

Продолжительность ОВ составила 280 мин, ИК — 120 мин, сердечного ареста — 65 мин, ЦА составил 17 мин.

С целью восполнения объема циркулирующих эритроцитов, тромбоцитов и плазменных факторов свертывания интраоперационно пациенту проводили трансфузии эритроцитарной взвеси, тромбоконцентрата и свежезамороженной плазмы.

После поступления пациента в отделение реанимации продолжили терапию, осуществляли мониторинг витальных функций, а также производили контроль и коррекцию лабораторных показателей. Длительность ИВЛ составила 6ч.

Отслеживали динамику концентраций биомаркеров ОПП, определяемых в моче. Концентрация uNGAL до оперативного вмешательства составила 1,48 нг/мл, а через 4 ч после операции составила 2,42 нг/мл. Концентрация цистатина С до оперативного вмешательства составила 2,75 нг/мл, а через 4 ч после операции составила 116,96 нг/мл.

Контролировали динамику концентраций биомаркеров безопасности доставки NO. Концентрация нитротирозина в сыворотке крови до оперативного вмешательства

составила 8,20 нг/мл, через 4 ч после операции составила 5,62 нг/мл. Концентрация ИЛ-18 в моче до оперативного вмешательства составила 8,36 нг/мл, через 4 ч после операции составила 6,31 нг/мл.

На первые сутки после оперативного вмешательства зафиксирован подъём концентрации Scr до 108 мкмоль/л, СКФ 65 мл/мин/1,73м². Таким образом, выявлен инцидент развития ОПП 1 стадии в соответствии с критериями KDIGO. Пациент переведен в палату КХО№1 для дальнейшего лечения. На фоне проводимой консервативной терапии к шестым суткам после оперативного вмешательства уровень Scr снизился до 76 мкмоль/л, СКФ 96 мл/мин/1,73м².

Пациент выписан из стационара на шестнадцатые сутки с улучшением течения основного заболевания, однако СКФ снизилась до 68 мл/мин/1,73м², что соответствует ХБП С2.

Клинический пример 2 (НО-группа)

Пациент Ш., 61 лет. ИБ № 5994, ИМТ 31,3 кг/м², креатинин 86 мкмоль/л, СКФ 84 мл/мин/1,73м².

Основной диагноз по типу сочетанного: 1. Приобретенный порок сердца: сложный порок аортального клапана. Выраженная аортальная недостаточность, умеренный аортальный стеноз. Аневризма восходящего отдела аорты.

2. ИБС: Стенокардия напряжения ФК I. Атеросклероз коронарных артерий: стеноз в устье передней нисходящей артерии 70%, стеноз в средней трети правой коронарной артерии 70%, огибающей артерии – 50%, ветви острого края до 90%.

Фоновое: Гипертоническая болезнь III стадия, контролируемое течение. Дислипидемия, гипертрофия левого желудочка. Риск 4. Целевые уровни АД 130-139/70-79 мм рт.ст.

Осложнение: ХСН II А со сниженной ФВ ЛЖ (42%). ФК III (NYHA).

Сопутствующие заболевания: Хроническая обструктивная болезнь легких III ст, смешанный тип, бронхиальная обструкция тяжелой степени, частые обострения, многосимптомное течение. ДН0. Поздний сифилис, скрытый, 1 курс лечения.

Хронический смешанный гастрит, ремиссия. Мочекаменная болезнь. Хронический пиелонефрит, латентное течение, ремиссия. Аппендэктомия от 1981г.

Риск по EuroSCORE II — 6,13%

При поступлении пациенту выполнили комплексное клиничко-диагностический обследование в соответствии с актуальными рекомендациями по ведению пациентов с аортальной патологией, включающее различные методы исследования. Информация о клинических данных была получена путем сбора жалоб, анамнеза, объективной оценки клинического состояния больного.

Пациенту выполнили оперативное вмешательство в объёме протезирования аортального клапана биологическим протезом Мединж 25мм, а также протезирования восходящего отдела и дуги аорты по типу «Hemiarch» протезом «Polythese» 30 мм, в условиях комбинированной анестезии, ИВЛ, ИК, селективной фармакоолодовой кристаллоидной кардиopleгии раствором «Custodiol», ЦА с унилатеральной перфузии головного мозга и гипотермии 30°C.

Анестезиологическое обеспечение проводили согласно стандартизованному, принятому в клинике протоколу.

Образец установки плазмохимического синтеза оксида азота «ТИАНОКС» («РФЯЦ-ВНИИЭФ», г. Саров РФ), осуществляющий подачу ингаляционного NO и мониторинг концентрации NO в линии подачи газо-воздушной смеси во время проведения терапии NO применяли с целью осуществления донации оксида азота в концентрации восьмидесяти ppm. Непосредственно после интубации трахеи и перевода пациентов на ИВЛ происходила инициация донации оксида азота в концентрации восьмидесяти ppm. После начала ИК и достижения расчетной объёмной скорости перфузии осуществляли донацию оксида азота в концентрации восьмидесяти ppm в контур экстракорпоральной циркуляции. После отключения аппарата ИК доставку NO продолжали в прежней дозе через модифицированный дыхательный контур на протяжении 6 ч после окончания оперативного вмешательства.

Продолжительность ОВ составила 390 мин, ИК — 172 мин, сердечного ареста — 135 мин, ЦА составил 18 мин.

С целью восполнения объёма циркулирующих эритроцитов, тромбоцитов и плазменных факторов свертывания интраоперационно пациенту проводили трансфузии эритроцитарной взвеси, тромбоконцентрата и свежезамороженной плазмы.

После поступления пациента в отделение реанимации продолжили терапию, осуществляли мониторинг витальных функций, а также производили контроль и коррекцию лабораторных показателей. Длительность ИВЛ составила 27ч.

Отслеживали динамику концентраций биомаркеров ОПП, определяемых в моче. Концентрация uNGAL до оперативного вмешательства составила 1,41 нг/мл, а через 4 ч после операции составила 1,70 нг/мл. Концентрация цистатина С до оперативного вмешательства составила 2,05 нг/мл, а через 4 ч после операции составила 3,99 нг/мл.

Контролировали динамику концентраций биомаркеров безопасности доставки NO. Концентрация нитротирозина в сыворотке крови до оперативного вмешательства составила 8,79 нг/мл, через 4 ч после операции составила 9,84 нг/мл. Концентрация ИЛ-18 в моче до оперативного вмешательства составила 7,32 нг/мл, через 4 ч после операции составила 4,69 нг/мл.

На первые сутки после оперативного вмешательства зафиксирован подъём концентрации Scr до 91 мкмоль/л, СКФ 78 мл/мин/1,73м². Таким образом, в соответствии с критериями KDIGO развития ОПП не произошло. Пациент переведен на вторые сутки в палату КХО№1 для дальнейшего лечения.

На восьмые сутки после оперативного вмешательства отмечаются явления гемоперикарда, тампонады сердца, проведена операция рестернотомии, ревизии органов средостения, дренирования полости перикарда, удалено 500 мл жидкой крови. Проводили консервативную терапию в условиях отделения реанимации. За время нахождения пациента в условиях отделения реанимации значимого повышения концентрации Scr, соответствующего критериям развития ОПП, не происходило. На фоне возвращения основных витальных функций и показателей гомеостаза в пределы физиологических норм на третьи сутки пациент переведен в палату КХО№1 для дальнейшего лечения.

Пациент выписан из стационара на двадцатьтретьи сутки с улучшением течения основного заболевания. На момент выписки концентрация Scr составила 62 мкмоль/л , СКФ $102 \text{ мл/мин/1,73м}^2$.

Таким образом, данные клинические примеры иллюстрируют, что периоперационная донация NO в концентрации 80 ppm при операциях Hemiarth приводит к снижению развития ОПП в раннем послеоперационном периоде.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ОПП, ассоциированное с кардиохирургическим вмешательством, является серьезным осложнением, которое трудно и, зачастую несвоевременно диагностируется, особенно при субклиническом характере, оказывая существенное негативное влияние на кратко- и долгосрочный прогноз.

Так как развитие ОПП при операциях на дуге аорты с ЦА отмечается до 77,6% случаев, что значительно превосходит данный показатель в сравнении с другими кардиохирургическими вмешательствами, то проблема у данной категории пациентов представляется крайне актуальной.

Разработка новых методик нефропротекции требует детального понимания патофизиологии ОПП, ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством, которая характеризуется сложной взаимосвязью ишемически-реперфузионного повреждения, гипоперфузии почек, воспаления, окислительного стресса, нефротоксического воздействия, нейрогормональной активации, повышенного внутрибрюшного давления.

Поиск методик, способных осуществлять защиту почек у пациентов кардиохирургического профиля, ведется непрерывно. Перспективным направлением считается идентификация фармакологических агентов, являющихся медиаторами реализации нефропротекторных механизмов при операциях на дуге аорты с ЦА. Принимая во внимание плюрипотентные свойства NO, использование его с целью снижения частоты и выраженности ОПП, ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством, выглядит многообещающей методикой.

Клинические исследования показали, что снижение биодоступности NO развивается у пациентов, перенесших сердечно-сосудистые операции [20; 111; 240]. Снижение биодоступности NO вызывает комплекс патологических состояний: поражение кровеносных сосудов, нарушение функциональной способности эндотелия сосудистой стенки, множественные вазоконстрикции в разных участках и, как следствие, кислородное голодание тканей с ишемическим

поражением различных органов [234]. Также снижение NO вызывает активацию тромбоцитов, способствуя тромбобразованию и нарушению микроциркуляции [202].

В этой связи устранение дефицита NO и повышение его биодоступности является перспективной стратегией нефропротекции при кардиохирургических операциях с использованием ИК.

Работа представляет результаты одноцентрового проспективного клинического РКИ и экспериментального исследования применения NO в концентрации 80 ppm с целью адьювантной нефропротекции в кардиохирургии при операциях Hemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты в условиях гипотермического ЦА.

Проспективное экспериментальное исследование проводили на 20 баранах Алтайской породы массой 30–32 кг. Животные были разделены на 2 равные группы: 10 баранам проводилась доставка NO с концентрацией 80 ppm; 10 баранов составили контрольную группу.

При моделировании операций на дуге аорты с ЦА в эксперименте у животных в обеих группах в течение эксперимента были стабильные и статистически значимо не различались показатели гемодинамики, кислотно-основной и газовый состав крови, а также ионнограмма.

Средняя концентрация NO₂ на вдохе в основной группе на протяжении всего периода эксперимента составила 1,2±0,19 ppm.

Концентрация MetHb на этапе начала эксперимента статистически значимо не различалась между группами. На этапах начала ИК и конец эксперимента выявлены статистически значимые межгрупповые различия, однако превышения уровня MetHb, допустимого в клинической практике, не отмечено.

Статистически значимых различий между группами также не было выявлено и по темпу мочеотделения, который составил 778±309,2 мл в NO-группе и 783±251,9 мл в контрольной группе, $p = 0,97$. Полученные результаты не согласуются с некоторыми данными других исследований ЦА [111; 226], что,

вероятнее всего, можно связать с тяжестью повреждения по итогу проведения вмешательства.

Уровень uNGAL был статистически значимо выше в контрольной группе $2,23 \pm 0,881$ нг/мл против $0,67 \pm 0,255$ нг/мл в основной группе, $p < 0,001$. Концентрация NGAL в моче позиционируется как лучший биомаркер ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством ОПП у детей [154]. В этой связи снижение концентрации uNGAL в NO-группе может быть расценено как подтверждение нефропротективного эффекта доставки экзогенного NO в концентрации 80 ppm, что согласуется с данными исследования у кардиохирургических пациентов, но без циркуляторного ареста в период ИК, проведенного группой Kamenshchikov et al. [111].

При изучении микропрепаратов контрольной группы животных в дистальных извитых канальцах наблюдали признаки зернистой, гиалиново-капельной, гидропической дистрофии и некроз эпителия, выраженную ишемию коркового вещества почки. В NO-группе экспериментальных животных в корковом веществе обнаружено небольшое увеличение мочевых пространств почечных телец, в которых очень редко присутствуют базофильные и волокнистые массы. Эпителий наружного листка капсулы сохранён. Только немногочисленные петли сосудистых клубочков заустевают, в основном они содержат эритроциты, часто в виде монетных столбиков.

Морфометрические показатели отображают меньшую выраженность острого почечного повреждения в NO-группе. В NO-группе клубочково-капсулярный индекс был статистически значимо больше по сравнению с контрольной группой, $p < 0,001$. В NO-группе просветно-эпителиальный индекс был в среднем ниже по сравнению с контрольной группой, однако без статистически значимой разницы, $p = 0,704$.

Таким образом, признаки ОПП наблюдаются в обеих группах экспериментального исследования, однако в NO-группе они менее выраженные. По данным ряда исследований при ОПП повреждаются как проксимальные, так и дистальные извитые канальцы [141]. Однако, проксимальные извитые канальцы

особенно чувствительны к ишемически-реперфузионному повреждению, так как зависят от окислительного фосфорилирования и не способны к переходу на анаэробный гликолиз [210]. Снижение доступности кислорода вызывает повреждение эпителиальных клеток канальцев с последующим слущиванием их в просвет канальцев. Слущенные эпителиальные клетки, взаимодействуя с тубулярными белками (белком Тамма-Хорсфалла и фибронектином), образуют цилиндры, обтурирующие просвет и повышающие таким образом внутриканальцевое давление, что в конечном итоге приводит к снижению СКФ [160]. Просветно-эпителиальный индекс, являющийся субстратом сохранения массобменной и концентрационной функции почек, статистически значимо не различался между группами. В свою очередь клубочково-капсулярный индекс, показатель площади продукции первичной мочи, соответственно являющийся морфологическим субстратом изменения СКФ, статистически значимо больше в NO-группе. Таким образом, по морфологическим данным при моделировании ИК и ЦА у баранов обеих групп выявлены признаки ОПП, что, вероятно, связано со сложной взаимосвязью ишемически-реперфузионного повреждения, гипоперфузии почек, воспаления, окислительного стресса, нефротоксического воздействия, нейрогормональной активации, повышенного внутрибрюшного давления [167; 178; 180]. Однако сохранение высоты эпителия и структурности апикального аппарата эпителиоцитов, а также отсутствие расширения просвета проксимальных извитых канальцев и большой клубочково-капсулярный индекс свидетельствуют о меньшем повреждении почек в NO-группе, что подтверждает нефропротективный эффект донации NO в концентрации 80 ppm.

В клиническое исследование было включено 80 пациентов. Все пациенты прооперированы в плановом порядке по поводу аневризм восходящей аорты. В соответствии с критериями включения/исключения пациенты были включены в исследование и рандомизированы в соотношении 1:1 в NO-группу и контрольную группу.

Проведен анализ интраоперационных данных и течения раннего послеоперационного периода в исследуемых группах.

Частота развития ОПП в NO-группе составила 25%, а в контрольная группа данный показатель составил 50% (RR=0,5; AR=0,25; 95%ДИ 0,10–0,69; $p = 0,036$). По результатам проведенного исследования было получено статистически значимое снижение частоты ОПП, в соответствии с критериями KDIGO, при периоперационной доставке экзогенного NO.

Устранение дефицита NO и повышение его биодоступности является перспективной методикой нефропротекции, что подтверждается рядом экспериментальных работ [161; 226]. J. Wang et al. [240] по результатам проведенного мета-анализа отмечают, что доставка экзогенного NO приводит к снижению послеоперационного риска ОПП на 20% у пациентов после сердечно-сосудистых операций. Однако было выявлено, что при доставке экзогенного NO в концентрации 40 ppm концентрация его метаболитов в послеоперационном периоде ниже исходного значения [111]. В дальнейшем Lei et al. была продемонстрирована эффективность и безопасность доставки экзогенного NO в концентрации 80 ppm на протяжении периода ИК и в течение 24 ч после операции у пациентов с протезированием клапанного аппарата сердца [136].

Своевременное начало специализированной терапии ОПП приводит к оперативной нормализации функции почек и связано с благоприятными клиническими исходами, о чём свидетельствуют данные литературы [6; 120]. Однако верификация ОПП на настоящий момент основана на изменении концентрации Scr, в связи с чем эффективность диагностики на ранней стадии ограничена задержкой повышения его уровня, что часто приводит к необратимому повреждению еще до выявления [25; 56; 62; 90; 124; 131; 143; 238]. Установлено, что повышение концентрации Scr может происходить через 48–72 ч после повреждения почек [90; 165]. Кроме того, на концентрацию Scr оказывают влияние такие внепочечные факторы, как возраст, пол, мышечная масса пациентов, а также методика исследования [118; 182; 208]. Более того, на результаты оперативного лечения и, соответственно, на длительность госпитализации, а также увеличение материальных издержек оказывает влияние и субклиническое ОПП [5]. Субклиническое ОПП не сопровождается аберрацией СКФ, что требует

использования других лабораторных маркеров. В этой связи для обеспечения своевременной диагностики использование таких биомаркеров, как NGAL и цистатин С, представляется перспективной методикой.

По полученным данным в ходе исследования уровень NGAL в моче через 4 ч после операции в NO-группе был статистически значимо ниже в сравнении с группой без доставки экзогенного NO, что говорит о меньшем повреждении почек в NO-группе. NGAL, являясь одним из наиболее изученных биомаркеров ОПП, ассоциированного с кардиохирургическим вмешательством, позиционируется как «тропониноподобный» биомаркер в лабораторной диагностике ОПП. De Geus et al. [59] разработали шкалу повреждения почечных канальцев (CSA-NGAL Score), основанную на экспрессии NGAL в моче или плазме крови. В исследовании E.A. Mostafa et al. [165] наблюдалась положительная корреляционная связь между степенью повреждения по CSA-NGAL Score и тяжестью ОПП по критериям KDIGO. По результатам мета-анализа, проведенного M. Haase et al. [91], NGAL является чувствительным и специфическим биомаркером ОПП, что также подтверждено результатами мета-анализа F. Zhou et al. [263]. Дымова О.В. и др. [4] в исследовании, основанном на наблюдении за пациентами после оперативных вмешательств на грудном отделе аорты в условиях ИК, подтверждают данные о высокой прогностической ценности данного маркера в отношении риска развития ОПП уже через несколько часов после окончания операций [27; 162]. Результаты данных исследований показали, что определение концентрации NGAL в моче в динамике способствует ранней диагностике ОПП, коррелирует с тяжестью состояния больного, а также даёт возможность оценивать эффективность проводимого лечения [4]. Выявленные закономерности свидетельствуют о том, что исследование концентрации NGAL в моче может быть использовано для диагностики развития ОПП, начиная с первых суток послеоперационного периода.

Уровень цистатин С в моче через 4 ч после операции был также статистически значимо ниже в NO-группе, что тоже свидетельствует о меньшем повреждении почек при периоперационной донации NO. Цистатин С также считается перспективным маркером ОПП. Его уровень отражает изменения СКФ и

может быть использован для эффективного прогнозирования ОПП, особенно в сочетании с NGAL [187; 203; 244]. По результатам мета-анализа Цистатин С оказался маркером с самым высоким значением HSROC при прогнозировании ОПП и продемонстрировал более высокую специфичность относительно других изученных маркеров [131].

Периоперационная донация NO оказывает нефропротективный эффект при операциях Hemiarth в условиях гипотермического ЦА, что подтверждается данными исследования содержания uNGAL и Цистатина С, указывающих на снижение частоты клинически манифестного ОПП и выраженности субклинического ОПП.

Безопасность доставки экзогенного NO в концентрации 80 ppm подтверждена и в данном исследовании, у пациентов с аневризмами восходящей аорты, оперированных в условиях ИК, ЦА и антеградной перфузии головного мозга. Об этом свидетельствует отсутствие превышения допустимых значений NO₂ на вдохе и концентрации MetHb, а также воздействия на активацию нитрозильного стресса и тубулярное повреждение почек, опосредованное локальной активацией воспаления.

Ввиду наличия на внешней электронной оболочке неспаренного электрона, NO является крайне реактогенной молекулой, которая через механизмы S-нитрозилирования может взаимодействовать с белковыми структурами и приводить к развитию NO-опосредованного нитрозильного стресса. Ряд авторов считает, что высокие концентрации NO также могут играть роль провоспалительного медиатора и усугублять системное и локальное воспаление [103; 199]. Нитрозильный стресс развивается при избыточном накоплении активных форм кислорода и азота [3]. Нитрозильный стресс в условиях ишемии и реперфузии, ассоциированной с ЦА, может не только нивелировать положительные эффекты NO, но и выступать самостоятельным повреждающим фактором [36]. Нитротирозин является маркером нитрозильного стресса, образующимся в результате нитрования тирозина, опосредованного активными формами азота, включая пероксинитрит-анион и NO₂ [246]. Увеличение

одновременного производства при ишемии и реперфузии супероксида в присутствии NO может стимулировать образование пероксинитрита. Так, 10-кратное увеличение синтеза супероксида и NO приведет к увеличению образования пероксинитрита в 100 раз [181]. Образование даже умеренного количества пероксинитрита в течение длительного периода времени приводит к существенному окислению и разрушению клеточных компонентов, что может приводить к дисфункции клеточных процессов, нарушению клеточных сигнальных путей и индукции гибели клеток путем апоптоза и некроза [129]. Как показали исследования, процесс окисления пероксинитритом в сыворотке человека происходит очень эффективно [163]. В свою очередь NO₂ образуется при высокой концентрации NO, вступая в реакцию даже с атомарным кислородом в обычных условиях [181]. Нитрозилированию подвергаются различные аминокислоты, в частности тиолы и амины, однако нитротирозин является более стабильным продуктом и может быть использован для детекции интенсивного оксидативного стресса. Нитрование тирозина влияет на структуру и функцию белка, что приводит к образованию антигенных эпитопов, изменению каталитической активности ферментов, изменению организации цитоскелета и нарушению передачи клеточного сигнала [181]. S. Bro et al. выявили увеличение уровня нитротирозина в сыворотке крови у животных с нитрозильным стрессом при почечной недостаточности [36]. Однако О.А. Гребенчиков и др. в своем исследовании не выявили статистически значимого повышения концентрации нитротирозина у пациентов, оперированных на сердце и коронарных сосудах в условиях ИК [3]. По полученным данным уровень нитротирозина в сыворотке крови через 4 ч после операции в NO-группе статистически значимо не различался в сравнении с контрольной группой, что говорит об отсутствии различий в выраженности NO-опосредованного нитрозильного стресса.

Уровень ИЛ-18 в моче через 4 ч после операции также статистически значимо не различался в исследуемых группах, что говорит об отсутствии влияния периоперационной доставки экзогенного NO на воспалительный ответ. ИЛ-18 представляет собой провоспалительный белок, который является специфичным

маркером повреждения проксимальных канальцев, опосредованного воспалением [50]. Y. Liu et al. [148] по результатам проведенного мета-анализа показали, что значения чувствительности и специфичности ИЛ-18 в моче как биомаркера для диагностики ОПП составляли 0,58 и 0,75 соответственно, AUC составила 0,70. X. Lin et al. также получили аналогичные результаты: AUC составила 0,77 [144]. ИЛ-18 специфичен для почечных канальцев и известно, что его уровень повышается в ответ на ишемическое/реперфузионное повреждение [50]. Уровень ИЛ-18 в моче начинает повышаться через 4–6 ч после ИК, достигает пика через 12 ч и остается повышенным до 48 ч после операции [251]. По результатам доклинических и клинических исследований ИЛ-18 связан с увеличением воспалительного инфильтрата и более тяжелым поражением почек [251]. Эти результаты позволяют предположить, что ИЛ-18 может играть важную роль в патологии воспалительного варианта ОПП. Н. Liang et al. [140] в экспериментальной модели ишемии-реперфузии на мышцах показали, что уровни ИЛ-18 в плазме и почках значительно повышаются после воздействия повреждающего фактора. В то время как мыши с дефицитом ИЛ-18 были защищены от ишемии-реперфузии и демонстрировали лучшую функцию почек, меньшее повреждение канальцев, меньшую инфильтрацию нейтрофилов и макрофагов и меньшую экспрессию воспалительных медиаторов. По результатам проспективного многоцентрового когортного исследования, включавшего взрослых пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, выявлено, что ИЛ-18 в моче связан с развитием ОПП [182].

Показатели гемодинамики, кислотно-основного состояния, газовый и электролитный состав крови оставались в пределах нормы. Таким образом, полученные результаты принципиально не отличаются от данных других исследований.

Подводя итоги необходимо отметить, что, невзирая на возрастающий интерес исследователей к использованию NO с целью органопротекции и нефропротекции в частности, существующие на настоящий момент данные о возможностях применения NO с целью адьювантной нефропротекции в кардиохирургии крайне

немногочисленны. Полученные данные о нефропротективном эффекте периоперационной донации NO при операциях Nemiarсh в условиях гипотермического ЦА раскрывают лишь небольшой его органопротективный потенциал. Остается нерешенным ряд вопросов органопротективных свойств периоперационной донации NO.

ВЫВОДЫ

1. Острое почечное повреждение при операциях Nemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты является частым осложнением и выявлено у 50% пациентов. В соответствии с критериями KDIGO на 1 стадию приходится 85% зарегистрированных случаев.

2. Доставка экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm при моделировании искусственного кровообращения с циркуляторным гипотермическим арестом в эксперименте снижает концентрацию маркера повреждения почек uNGAL в 3,3 раза и уменьшает выраженность морфологических признаков острого почечного повреждения. Доставка экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm безопасна и не сопровождается ухудшением показателей гомеостаза, повышением концентрации метгемоглобина более 1,8% и концентрации NO₂ на входе более 3,0 ppm.

3. Периоперационная доставка экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm при операциях Nemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты приводит к снижению частоты ОПП в 2 раза (50% vs 25%; RR=0,5; 95%ДИ 0,10–0,69; p = 0,036), концентрации маркеров повреждения почек uNGAL в 1,9 раз и цистатина С в 2,2 раза.

4. Периоперационная доставка экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm при операциях Nemiarch не приводит к развитию NO-опосредованного нитрозильного стресса и не оказывает влияния на тубулярное повреждение почек, опосредованное локальной активацией воспаления.

5. Периоперационная доставка экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm позволяет снизить время нахождения в ОРИТ на 1 сутки после операций Nemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется доставка экзогенного оксида азота в концентрации 80 ppm в периоперационном периоде в контур аппарата ИВЛ и в контур экстракорпоральной циркуляции при операциях Nemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты.

2. Рекомендуется мониторинг NO_2 и метгемоглобина во время периоперационной доставки экзогенного оксида азота при операциях Nemiarch у пациентов с аневризмой восходящей аорты.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АИК — аппарат искусственного кровообращения
- АТФ — аденозинтрифосфат
- ЗПТ — заместительная почечная терапия
- ИВЛ — искусственная вентиляция легких
- ИК — искусственное кровообращение
- ИЛ-18 — интерлейкин-18
- ИМ — инфаркт миокарда
- Контрольная группа — доставка NO не проводилась
- ОВ — оперативное вмешательство
- ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
- ОПП — острое почечное повреждение
- ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
- ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
- РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
- СКФ — скорость клубочковой фильтрации
- ХБП — хроническая болезнь почек
- ЦА — циркуляторный арест
- FiO_2 — инспираторная фракция кислорода
- GCI — клубочково-капсулярный индекс
- LEI — просветно-эпителиальный индекс
- MetHb — метгемоглобина
- NO — оксид азота
- NO₂ — диоксид азота
- NOS — NO-синтаза
- NO-группа — основная группа, в которой осуществлялась периоперационная доставка NO в концентрации 80 ppm
- PFR — объёмная скорость перфузии

Scr — креатинин в сыворотке крови

uNGAL — липокалин, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андронов Е.В. и др. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляторного звена системы гемостаза // Саратовский научно-медицинский Журнал - 2007. - №3. - С. 39–44.

2. Белов Ю.В. и др. Защита головного мозга и внутренних органов при реконструктивных вмешательствах на дуге аорты: особенности интраоперационной тактики и мониторинга // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2016. - №4. - С. 34-44.

3. Гребенчиков О.А. и др. Определение нитротирозина не позволяет оценить степень выраженности оксидантного стресса и прогнозировать вероятность развития ранних осложнений послеоперационного периода // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2017. - №2. - С. 77–84.

4. Дымова О.В. и др. Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (UNGAL) в ранней диагностике и прогнозировании острого почечного повреждения, СПОН и исходов лечения у кардиохирургических пациентов // Анестезиология и реаниматология. - 2017. - №5. - С. 347–351.

5. Каменщиков Н.О. и др. Острое повреждение почек в кардиохирургии: определение, эпидемиология, исходы и социально-экономическая значимость // Патология кровообращения и кардиохирургия. - 2020. - №4. - С. 11–21.

6. Каменщиков Н.О. и др. Острое повреждение почек в кардиохирургии: предиктивная диагностика в предоперационном периоде // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2021.- №1. - С. 40–51.

7. Каменщиков Н.О. Защита миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения путем доставки оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при операциях аортокоронарного шунтирования / Каменщиков Николай Олегович. – Томск, 2019. – 147 с.

8. Козлов Б.Н. и др. Антеградная перфузия головного мозга через брахицефальный ствол при операциях на дуге аорты // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015.- №1. - С. 30-34.

9. Козлов Б.Н. и др. Результаты радикальной реконструкции аневризм грудной аорты по методике hemi-arch // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015.- №4. - С. 12-16.

10. Подоксенов Ю.К. и др. Применение оксида азота для защиты миокарда при ишемической болезни сердца // Анестезиология и реаниматология. – 2019.- №2. - С. 34-47.

11. Чепурняк Е. Ю. и др. Сравнительная оценка методов защиты висцеральных органов и почек при протезировании торакоабдоминального отдела аорты (опыт РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – № 2. – С. 48-55.

12. Abramov D. et al. The influence of cardiopulmonary bypass flow characteristics on the clinical outcome of 1820 coronary bypass patients // Can J Cardiol. - 2003. - Vol.19, №3. - P. 237–243.

13. Abu-Omar Y. et al. Cardiopulmonary bypass and renal injury // Perfusion. - 2006. - Vol.21, №4. - P. 209–213.

14. Alghamdi A.A. et al. Pulsatile versus nonpulsatile cardiopulmonary bypass flow: an evidence-based approach // J Card Surg. - 2006. - Vol.21, №4. - P. 347–354.

15. Alimoradi H. et al. Data characterizing the biophysical and nitric oxide release properties of the tDodSNO - Styrene maleic anhydride nanoparticle SMA-tDodSNO // Data Brief. - 2018. - №21. - P. 1771–1775.

16. Alimoradi H. et al. Encapsulation of tDodSNO generates a photoactivated nitric oxide releasing nanoparticle for localized control of vasodilation and vascular hyperpermeability // Free Radic Biol Med. - 2019. - №130. - P. 297–305.

17. Almansob M.A. et al. Simvastatin reduces myocardial injury undergoing noncoronary artery cardiac surgery: A randomized controlled trial // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2012. - №32. - P. 2304–2313.
18. Amano K. et al. Lower body ischaemic time is a risk factor for acute kidney injury after surgery for type A acute aortic dissection // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* - 2020. - Vol.30, №1. - P. 107–112.
19. Aoki A. et al. Protection of visceral organs with an aortic occlusion balloon catheter and by femoral perfusion in aortic arch replacement // *Kyobu Geka.* - 2008. - Vol.61, №3. - P.191–194.
20. Arellano D.L. et al. Acute kidney injury following cardiothoracic surgery // *Crit Care Nurs Clin North Am.* - 2019. - Vol.31, №3. - P. 407–417.
21. Arnaoutakis G.J. et al. RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg.* - 2007. - Vol.134, №6. - P.1554–1560.
22. Arnaoutakis G.J. et al. The Impact of Deep Versus Moderate Hypothermia on Postoperative Kidney Function After Elective Aortic Hemiarch Repair // *Ann Thorac Surg.* - 2016. - Vol.102, №4. - P. 1313–1321.
23. Barba G. et al. Effects of sodium intake on the pressor and renal responses to nitric oxide synthesis inhibition in normotensive individuals with different sodium sensitivity // *J Hypertens.* - 2000. - Vol.18 - №5. - P. 615–621.
24. Bayat F. et al. A study of the efficacy of furosemide as a prophylaxis of acute renal failure in coronary artery bypass grafting patients: A clinical trial // *ARYA Atheroscler.* - 2015. - №11. - P.173–178.
25. Bellomo R. et al. Defining acute renal failure: physiological principles // *Intensive Care Med.* - 2004. - Vol.30, №1. - P. 33–37.
26. Bellomo R. et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI) // *Int J Artif Organs.* - 2008. - Vol. 31, №2. - P. 166–178.
27. Bennett M. et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2008. - Vol.3, №3. - P. 665–673.

28. Berra L. et al. Autologous transfusion of stored red blood cells increases pulmonary artery pressure // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2014. - Vol. 190 - P. 800–807.
29. Bhat R. et al. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants // *Pediatrics.* - 2012. - Vol.129, №3. - P. 682–689.
30. Bian K. et al. Nitric oxide (NO)--biogenesis, regulation, and relevance to human diseases // *Front Biosci.* - 2003. - №8. - P. 264–278.
31. Billings F.T. 4th et al. High-Dose Perioperative Atorvastatin and Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial // *JAMA.* - 2016 - Vol.315, №9. - P. 877–888.
32. Bonanni A. et al. Volatile Anesthetics versus Propofol for Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: Meta-analysis of Randomized Trials // *Anesthesiology.* - 2020. - Vol.132, №6. - P. 1429–1446.
33. Booher A.M. et al. The IRAD classification system for characterizing survival after aortic dissection // *Am J Med.* - 2013. - Vol.126, №8. – P. 719–724.
34. Bosch X. et al. Rhabdomyolysis and acute kidney injury // *N Engl J Med.* - 2009. - Vol. 361, №1. - P. 62–72.
35. Bove T. et al. Effect of fenoldopam on use of renal replacement therapy among patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized clinical trial // *JAMA.* - 2014. - Vol. 312, №21. - P. 2244–2253.
36. Bro S. et al. Chronic renal failure accelerates atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice // *J Am Soc Nephrol.* - 2003. - Vol.14, №10. - P. 2466–2474.
37. Brown G.C. Regulation of mitochondrial respiration by nitric oxide inhibition of cytochrome c oxidase // *Biochim Biophys Acta.* - 2001. - Vol.1504, №1. - P. 46–57.
38. Burgaud J.L. et al. Nitric-oxide releasing molecules: a new class of drugs with several major indications // *Curr Pharm Des.* - 2002. - Vol. 8, №3. - P. 201–213.
39. Cabrales P. Effects of erythrocyte flexibility on microvascular perfusion and oxygenation during anaemia // *J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2007. - №293. - P. 1206–1215.
40. Cai H. et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. // *Circ Res.* - 2000. - Vol.87, №10. - P. 840–844.

41. Calvert S. et al. Perioperative acute kidney injury // *Perioper Med.* - 2012. - Vol.1, №6.
42. Cao L. et al. Preoperative aspirin use and outcomes in cardiac surgery patients // *Ann Surg.* - 2012. - №255. - P. 399–404.
43. Cayatte A.J. et al. Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits // *Arterioscler Thromb.* - 1994. - Vol.14, №5. - P. 753–759.
44. Chan NN. et al. Nitric oxide and vascular responses in Type I diabetes // *Diabetologia.* - 2000. - Vol.43, №2. - P. 137–147.
45. Checchia P.A. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces postoperative morbidity in children - a randomized trial // *J Thorac Cardiovasc Surg.* - 2013. - №146. - P. 530–536.
46. Chekeni F.B. et al. Pannexin 1 channels mediate ‘find-me’ signal release and membrane permeability during apoptosis // *Nature.* - 2010. - №467. - P. 863–867.
47. Chello M. et al. Nitric oxide modulation of neutrophil-endothelium interaction: difference between arterial and venous coronary bypass grafts // *J Am Coll Cardiol.* - 1998. - Vol. 31, №4. - P. 823–826.
48. Chen G.Y. et al. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage // *Nat Rev Immunol.* - 2010. - №10. - P. 826–837.
49. Chen X. et al. Comparative Efficacy of Drugs for Preventing Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Network Meta-Analysis // *Cardiovasc. Drugs.* - 2018. - №18. - P. 49–58.
50. Cheng H. et al. Prevention and Treatment of Cardiac Surgery Associated Acute Kidney Injury // *J Anesth Perioper Med.* - 2016. - Vol.3. №1. - P. 42–51.
51. Chertow G.M. et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients // *J Am Soc Nephrol.* - 2005.- Vol.16, №11. - P. 3365–3370.
52. Cheung A.T. et al. Cardiopulmonary bypass, hemolysis, and nitroprusside-induced cyanide production // *Anesth Analg.* - 2007. - Vol. 105, №1. - P. 29–33.
53. Chung H.T. et al. Nitric oxide as a bioregulator of apoptosis // *Biochem Biophys Res Commun.* - 2001. - Vol.282, №5. - P. 1075–1079.

54. Clouse W.D. et al. Improved prognosis of thoracic aortic aneurysms: a population-based study // *J Am Med Assoc.* - 1998. - Vol.280, №22. – P. 1926–1929.
55. Coca S.G. et al. Preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blocker use and acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2013. - №28. - P. 2787–2799.
56. Coca S.G. et al. Urinary biomarkers for acute kidney injury: perspectives on translation // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2008. - Vol.3, №2. - P. 481–490.
57. Dardashti A. et al. Erythropoietin and protection of renal function in cardiac surgery (the EPRICS Trial). // *Anesthesiology.* - 2014. - Vol. 121, №3. - P. 582–590.
58. De Belder A.J. et al. Effects of S-nitroso-glutathione in the human forearm circulation: evidence for selective inhibition of platelet activation // *Cardiovasc Res.* - 1994. - Vol.28, №5. - P. 691–694.
59. De Geus HR. et al. The cardiac surgery-associated neutrophil gelatinase-associated lipocalin (CSA-NGAL) score: A potential tool to monitor acute tubular damage // *J Thorac Cardiovasc Surg.* - 2016. - Vol.151, №6. - P. 1476–1481.
60. Dejam A. et al. Nitrite infusion in humans and nonhuman primates: endocrine effects, pharmacokinetics, and tolerance formation // *Circulation.* - 2007. - Vol. 116, №16. - P. 1821–1831.
61. Della Corte A. et al. Aortic arch surgery: thoracoabdominal perfusion during antegrade cerebral perfusion may reduce postoperative morbidity // *Ann Thorac Surg.* - 2006. - Vol.81, №4. - P. 1358–1364.
62. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury // *Contrib Nephrol.* - 2007. - Vol.156. - P. 203–212.
63. Dieleman J.M. et al. Dexamethasone for Cardiac Surgery (DECS) Study Group. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial // *JAMA.* - 2012. - Vol.308, №17. - P. 1761–1767.
64. Downey R.T. et al. Thoracic and Thoracoabdominal Aneurysms: Etiology, Epidemiology, and Natural History // *Anesthesiol Clin.* – 2022. - Vol.40, №4. - P. 671–683.

65. Du T. et al. The “Framework Exchange”-Strategy-Based MOF Platform for Biodegradable Multimodal Therapy // *Chem.* - 2019. - Vol.5, №11. - P. 2942–2954.
66. Duque-Sosa P. et al. Perioperative hemoglobin area under the curve is an independent predictor of renal failure after cardiac surgery. Results from a Spanish Multicenter Retrospective Cohort Study // *PloS One.* - 2017. - №12.
67. Dvanajscak Z. et al. Hemolysis-associated hemoglobin cast nephropathy results from a range of clinicopathologic disorders // *Kidney Int.* - 2019. - Vol. 96, №6. - P. 1400–1407.
68. El-Haj L. et al. Nitric oxide and sepsis // *Ugeskr Laeger.* - 2017. - Vol.179, №44.
69. Elliott M.R. et al. Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance // *Nature.* - 2009. - №461. - P. 282–286.
70. Eltzschig H.K. et al. Hypoxia and inflammation // *N Engl J Med.* - 2011. - Vol. 364, №7. - P. 656–665.
71. Eltzschig H.K. et al. Ischemia and reperfusion--from mechanism to translation // *Nat Med.* - 2011 - Vol. 17, №11. - P. 1391–401.
72. Fakhari S. et al. Prophylactic furosemide infusion decreasing early major postoperative renal dysfunction in on-pump adult cardiac surgery: A randomized clinical trial // *Res. Rep. Urol.* - 2017. - №9. - P. 5–13.
73. Farooqui W. et al. Remote ischemic preconditioning of transplant recipients to reduce graft ischemia and reperfusion injuries: A systematic review // *Transplant Rev (Orlando).* - 2018. - Vol.32, №1 - P. 10–15.
74. Feng Q. et al. Hypoxia-specific therapeutic agents delivery nanotheranostics: A sequential strategy for ultrasound mediated on-demand tritherapies and imaging of cancer // *J Control Release.* - 2018. - №275. - P. 192–200.
75. Ferraris V.A. et al. 2011 update to the society of thoracic surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines // *Ann Thorac Surg.* - 2011. - №91. - P. 944–982.
76. Fischer U.M. et al. Impact of cardiopulmonary bypass management on postcardiac surgery renal function // *Perfusion.* - 2002. - №17. - P. 401–406.

77. Fliser D. et al. European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: Part 1: Definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2012. - №27. - P. 4263–4272.

78. Förstermann U. et al. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace // *Circulation.* - 2006. - Vol. 113 - P. 1708–1714.

79. Gambardella I. et al. Contemporary results of hemiarach replacement // *Eur J Cardiothorac Surg.* - 2017. - Vol.52, №2. – P. 333–338.

80. Gammie S.C. et al. Influence of nitric oxide on neuroendocrine function and behaviour. In: L. Ignarro (Ed.) *Nitric oxide, biology and pathobiology.* // Academic Press, New York. - 2000. - P. 429–438.

81. Garthwaite J. et al. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain // *Nature.* - 1988. - Vol.336, №6197. - P. 385–388.

82. Gburek J. et al. Megalin and cubilin are endocytic receptors involved in renal clearance of hemoglobin // *J Am Soc Nephrol.* - 2002. - Vol. 13, №2. - P. 423–430.

83. Ghincea C.V. et al. Predictors of Acute Kidney Injury Following Aortic Arch Surgery // *J Surg Res.* - 2019. - Vol.242 - P. 40–46.

84. Gien J. et al. Differences in preductal and postductal arterial blood gas measurements in infants with severe congenital diaphragmatic hernia // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* - 2016. - Vol.101, №4. - P. 314–318.

85. Gillies M.A. et al. Fenoldopam to prevent acute kidney injury after major surgery-a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care.* - 2015. -№19. - P. 449.

86. Gonzalez-Cadavid N.F. et al. Nitric Oxide and the Cyclic GMP System in the Penis // *Mol Urol.* - 1999. - Vol.3, №2. - P. 51–59.

87. Gregoret S. Suction-induced hemolysis at various vacuum pressures: implications for intraoperative blood salvage // *Transfusion.* - 1996. - Vol. 36, №1. - P. 57–60.

88. Grover T.R. et al. Short-term outcomes and medical and surgical interventions in infants with congenital diaphragmatic hernia // *Am J Perinatol.* - 2015. - Vol.32, №11. - P. 1038–1044.

89. Gu J. et al. Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice // *Care.* - 2011. - №15. - P.153.

90. Gwinner W. et al. Acute tubular injury in protocol biopsies of renal grafts: prevalence, associated factors and effect on long-term function // *Am J Transplant.* - 2008. - Vol.8, №8. - P. 1684–1693.

91. Haase M. et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Am J Kidney Dis.* - 2009. - Vol.54, №6. - P. 1012–1024.

92. Hajjar L.A. et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with vasoplegic shock after cardiac surgery: the VANCS randomized controlled trial // *Anesthesiology.* - 2017. - №126. - P. 85–93.

93. Hansbro S.D. et al. Hemolysis during cardiopulmonary bypass; an in vivo comparison of standard roller pumps, nonocclusive pumps and centrifugal pumps // *Perfusion.* - 1999 - Vol.14, №1. - P. 3–10.

94. Hausenloy DJ. et al. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application // *Cardiovasc Res.* - 2008. - Vol.79, №3. - P. 377–386.

95. Heusch G. et al. Remote ischemic conditioning // *J Am Coll Cardiol.* - 2015. - Vol.65, №2. - P. 177–195.

96. Hibbs J.B. Jr. Synthesis of nitric oxide from L-arginine: a recently discovered pathway induced by cytokines with antitumour and antimicrobial activity // *Res Immunol.* - 1991. - Vol.142, №7. - P. 565–598.

97. Hillman N.D. et al. In acute lung injury, inhaled nitric oxide improves ventilation-perfusion matching, pulmonary vascular mechanics, and transpulmonary vascular efficiency // *J Thorac Cardiovasc Surg.* - 1995. - Vol.110, №3. - P. 593–600.

98. Hingorani AD. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase and atherogenesis: John French Lecture 2000 // *Atherosclerosis*. - 2001. - Vol.154, №3. - P. 521–527.
99. Hiraoka A. et al. Acute kidney injury after total aortic arch repair with moderate hypothermic circulatory arrest // *J Card Surg*. - 2014 - Vol.29, №2. - P. 218–224.
100. Hobson C.E. et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery // *Circulation*. - 2009 - Vol.119, №18. - P. 2444–2453.
101. Hollmann C.A et al. Systematic Review of Outcomes Associated With Withholding or Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Before Noncardiac Surgery // *Anesth. Analg*. - 2018. - №127. - P. 678–687.
102. Hotchkiss R.S. et al. Cell death // *N Engl J Med*. -2009. - Vol. 361, №16. - P. 1570–1583.
103. Hu J. et al. Effect of nitric oxide on postoperative acute kidney injury in patients who underwent cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis // *Ann Intensive Care*. - 2019. - Vol.9, №1. - P. 129.
104. Huang E.P. Synaptic plasticity: a role for nitric oxide in LTP // *Curr Biol*. - 1997. - Vol.7, №3. - P. 141–143.
105. Huang Z. et al. Enlarged infarcts in endothelial nitric oxide synthase knockout mice are attenuated by nitro-L-arginine // *J Cereb Blood Flow Metab*. - 1996. - Vol.16, №5. - P. 981–987.
106. Ignarro L.J. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide // *Proc Natl Acad Sci U S A*. - 1987. - Vol.84, №24. - P. 9265–9269.
107. Isselbacher E.M. Thoracic and abdominal aortic aneurysms // *Circulation*. - 2005. - Vol.111, № 6. – P. 816–828.
108. Joannidis M. et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: Update 2017: Expert opinion of the Working Group

on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine // Intensive Care Med. - 2017. - №43. - P. 730–749.

109. Joshi B. et al. Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass // Anesth Analg. - 2012. - Vol.114, №3. - P. 503–510.

110. Kakuyama M. et al. Cholinergic contraction is altered in nNOS knockouts. Cooperative modulation of neural bronchoconstriction by nNOS and COX // Am J Respir Crit Care Med. - 1999. - Vol.160, №6. - P. 2072–2078.

111. Kamenshchikov N.O. et al. Nitric oxide delivery during cardiopulmonary bypass reduces acute kidney injury: A randomized trial // J Thorac Cardiovasc Surg. - 2022 - Vol. 163, №4. - P. 1393–1403.

112. Kamenshchikov N.O. et al. Nitric Oxide in Cardiac Surgery: A Review Article // Biomedicines. – 2023. - Vol.11, №4. – P. 1085.

113. Kamenshchikov N.O. et al. Nitric oxide provides myocardial protection when added to the cardiopulmonary bypass circuit during cardiac surgery: Randomized trial // J Thorac Cardiovasc Surg. - 2019. - Vol.157, №6. - P. 2328–2336.

114. Kaposzta Z. et al. L-arginine and S-nitrosoglutathione reduce embolization in humans // Circulation. - 2001. - Vol.103, №19. - P.2371–2375.

115. Karkouti K. et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk // Circulation. - 2009 - Vol.119, №4. - P. 495–502

116. Karkouti K. et al. The influence of baseline hemoglobin concentration on tolerance of anemia in cardiac surgery // Transfusion. - 2008. - №48. - P. 666–672.

117. Katusic ZS. Vascular endothelial dysfunction: does tetrahydrobiopterin play a role?. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2001. - Vol.281, №3. - P. 981–986.

118. Kellum J.A. Diagnostic Criteria for Acute Kidney Injury: Present and Future // Crit Care Clin. - 2015. - Vol.31, №4. - P. 621–632.

119. Kellum J.A. et al. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: A KDIGO summary (Part 1) // Crit. Care. - 2013. - №17. - P. 204.

120. Kellum J.A. et al. Recovery after Acute Kidney Injury // Am J Respir Crit Care Med. - 2017. - Vol.195, №6. - P. 784–791.

121. Kertai M.D. et al. Platelet Counts, Acute Kidney Injury, and Mortality after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery // *Anesthesiology*. - 2016 - Vol.124, №2. - P. 339–352.
122. Khaladj N. et al. The impact of deep and moderate body temperatures on end-organ function during hypothermic circulatory arrest // *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. - Vol. 40, №6. - P. 1492–1499.
123. Khan U.A. et al. Blood transfusions are associated with urinary biomarkers of kidney injury in cardiac surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* - 2014. - №148. - P. 726–732.
124. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury // *Nephron Clin Pract.* - 2012. - Vol.120, №4. - P. 179–184.
125. Kinoshita R. et al. Improved anticancer effects of albumin-bound paclitaxel nanoparticle via augmentation of EPR effect and albumin-protein interactions using S-nitrosated human serum albumin dimer // *Biomaterials*. - 2017. - №140. - P. 162–169.
126. Kinsella JP. et al. Pulmonary vasodilator therapy in congenital diaphragmatic hernia: acute, late, and chronic pulmonary hypertension // *Semin Perinatol.* - 2005. - Vol.29, №2. - P. 123–128.
127. Kotecha S. et al. Congenital diaphragmatic hernia // *Eur Respir J.* - 2012. - Vol.39, №4. - P. 820–829.
128. Kumar A.B. et al. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury // *Anesthesiology*. - 2011 - Vol.114 - P. 964–970.
129. Kumar S. et al. The Interplay of Oxidative Stress and ROS Scavenging: Antioxidants as a Therapeutic Potential in Sepsis // *Vaccines (Basel)*. - 2022. - Vol.10, №10. - P.1575.
130. Kunst G. et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery // *Br. J. Anaesth.* - 2019. - №123. - P. 713–757.
131. Lan H. et al. Comparing diagnostic accuracy of biomarkers for acute kidney injury after major surgery: A PRISMA systematic review and network meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. - 2023. - Vol.102, №40.

132. Landoni G. et al. Levosimendan for hemodynamic support after cardiac surgery // *N Engl J Med.* - 2017. - №376. - P. 2021–2031.
133. Landoni G. et al. Volatile Anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for Cardiac Surgery // *N Engl J Med.* - 2019. - Vol.380, №13. - P. 1214–1225.
134. Lee H.T. et al. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo // *Anesthesiology.* - 2004. - Vol.101, №6. - P. 1313–1324.
135. Legouis D. et al. Rapid Occurrence of Chronic Kidney Disease in Patients Experiencing Reversible Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery // *Anesthesiology.* - 2017 - Vol.126, №1. - P. 39–46.
136. Lei C. et al. Nitric oxide decreases acute kidney injury and stage 3 chronic kidney disease after cardiac surgery // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2018. - Vol. 198, №10. - P. 1279–1287.
137. Lewington A.J.P. et al. Raising awareness of Acute Kidney Injury: A global perspective of a silent killer // *Kidney Int.* - 2013 - Vol.84, №3. - P. 457–467.
138. Li Y. et al. Recent progress in nitric oxide-generating nanomedicine for cancer therapy // *J Control Release.* - 2022. - №352. - P. 179–198.
139. Liakopoulos O.J. et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: A meta-analysis of over 30,000 patients // *Eur. Heart J.* - 2008. - №29. - P. 1548–1559.
140. Liang H. et al. Inhibition of IL-18 reduces renal fibrosis after ischemia-reperfusion // *Biomed Pharmacother.* - 2018. - Vol.106. - P. 879–889.
141. Lieberthal W. et al. Acute renal failure. I. Relative importance of proximal vs. distal tubular injury // *Am J Physiol.* - 1998. - Vol.275, №5. - P. 623–631.
142. Lima B. et al. Results of proximal arch replacement using deep hypothermia for circulatory arrest: is moderate hypothermia really justifiable? // *Am Surg.* - 2011 - Vol. 77, №11. - P. 1438–1444.
143. Lin J. et al. False-Positive Rate of AKI Using Consensus Creatinine-Based Criteria // *Clin J Am Soc Nephrol.* - 2015. - Vol.10, №10. - P. 1723–1731.

144. Lin X. et al. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis // *J Nephrol.* - 2015. - Vol.28, №1. - P. 7–16.
145. Ling Q. et al. Consequences of continuing renin angiotensin aldosterone system antagonists in the preoperative period: A systematic review and meta-analysis // *BMC Anesthesiol.* - 2018. - №18. - P. 26.
146. Liu Y. et al. Dexmedetomidine prevents acute kidney injury after adult cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Anesthesiol.* - 2018. - №18. - P.7.
147. Liu Y. et al. Early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* - 2014. - №28. - P. 557–563.
148. Liu Y. et al. Urinary interleukin 18 for detection of acute kidney injury: a meta-analysis // *Am J Kidney Dis.* - 2013. - Vol.62, №6. - P. 1058–1067.
149. Luehr M. et al. Modern temperature management in aortic arch surgery: the dilemma of moderate hypothermia // *Eur J Cardiothorac Surg.* - 2014. - Vol. 45, №1. - P. 27–39.
150. Luo Z.D. et al. The role of nitric oxide in nociception // *Curr Rev Pain.* - 2000. - Vol.4, №6. - P.459–466.
151. Magruder J.T. et al. A pilot goal-directed perfusion initiative is associated with less acute kidney injury after cardiac surgery // *J Thorac Cardiovasc Surg.* - 2017. - Vol.153, №1. - P. 118–125.
152. Mamikonian L.S. et al. Cardiopulmonary bypass is associated with hemolysis and acute kidney injury in neonates, infants, and children // *Pediatr Crit Care Med.* - 2014. - Vol. 15, №3. - P. 111–119.
153. Mangoush O. et al. Heparin-bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits: An evaluation of their effect on clinical outcomes // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* - 2007. - №31. - P. 1058–1069.
154. Marakala V. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in kidney injury - A systematic review // *Clin Chim Acta.* - 2022- Vol.536. - P. 135-141.

155. Martel J. et al. Could nasal nitric oxide help to mitigate the severity of COVID-19? // *Microbes Infect.* - 2020. - Vol.22, №4-5. - P. 168–171.
156. Mazer C.D. et al. Restrictive or liberal red-cell transfusion for cardiac surgery // *N Engl J Med.* - 2017. - №377. - P. 2133–2144.
157. Meersch M. et al. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: The PrevAKI randomized controlled trial // *Intensive Care Med.* - 2017. - №43. - P. 1551–1561.
158. Mehta R.H. et al. Levosimendan in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery // *N Engl J Med.* - 2017. - №376. - P. 2032–2042.
159. Mellgren K. et al. Nitric oxide in the oxygenator sweep gas reduces platelet activation during experimental perfusion // *Ann Thorac Surg.* - 1996. - Vol. 61, №4. - P. 1194–1198.
160. Meola M. et al. Pathophysiology and Clinical Work-Up of Acute Kidney Injury // *Contrib Nephrol.* - 2016. - №188. - P. 1–10.
161. Minneci P.C. et al. Hemolysis-associated endothelial dysfunction mediated by accelerated NO inactivation by decompartmentalized oxyhemoglobin // *J Clin Invest.* - 2005. - Vol. 115, №12. - P. 3409–3417.
162. Mishra J. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery // *Lancet.* - 2005. - Vol.365, №9466. - P. 1231–1238
163. Mohiuddin I. et al. Nitrotyrosine and chlorotyrosine: clinical significance and biological functions in the vascular system // *J Surg Res.* - 2006. - Vol.133, №2. - P. 143–149.
164. Moncada S. et al. The L-arginine-nitric oxide pathway // *N Engl J Med.* - 1993. - Vol.329, №27. - P. 2002–2012.
165. Mostafa E.A. et al. Validation of Cardiac Surgery-Associated Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Score for Prediction of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury // *Heart Lung Circ.* - 2022. - Vol.31, №2. - P. 272–277.

166. Mourani P.M. et al. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2015. - Vol.191, №1. - P. 87–95.

167. Nadim M.K. et al. Cardiac and Vascular Surgery-Associated Acute Kidney Injury: The 20th International Consensus Conference of the ADQI (Acute Disease Quality Initiative) Group // *Journal of the American Heart Association.* - 2018. -Vol. 7, №11. - e008834.

168. Naruse K. et al. Long-term inhibition of NO synthesis promotes atherosclerosis in the hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. PGH2 does not contribute to impaired endothelium-dependent relaxation // *Arterioscler Thromb.* - 1994. - Vol.14, №5. - P. 746–752.

169. Nigwekar S.U. et al. Atrial natriuretic peptide for preventing and treating acute kidney injury // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2009. - №4.

170. Nota H. et al. Risk factors for acute kidney injury in aortic arch surgery with selective cerebral perfusion and mild hypothermic lower body circulatory arrest // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* - 2014. - Vol.19, №6. - P. 955–961.

171. Nowicka-Sauer K. et al. Validation of the Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale among patients scheduled for cardiac surgery // *J Cardiovasc Surg* - 2018. - №59. - P. 483–485.

172. O'Byrne S. et al. Nitric oxide synthesis and isoprostane production in subjects with type 1 diabetes and normal urinary albumin excretion // *Diabetes.* - 2000. - Vol.49, №5. - P. 857–862.

173. Ogawa S. et al. Hypoxia modulates the barrier and coagulant function of cultured bovine endothelium. Increased monolayer permeability and induction of procoagulant properties // *J Clin Invest.* - 1990. - Vol. 85, №4. - P. 1090–1098.

174. Olsson C. et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002 // *Circulation* - 2006. - Vol.114, №24. – P. 2611–2618.

175. Ono M. et al. Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury // *Crit Care Med.* - 2013. - Vol.41, №2. - P. 464–471.
176. Oprea A.D. et al. Pre- and postoperative anemia, acute kidney injury, and mortality after coronary artery bypass grafting surgery: A retrospective observational study // *Can. J. Anaesth.* - 2018. - №65. - P. 46–59.
177. Ortega-Loubon C. et al. Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury: Current Updates and Perspectives // *J Clin Med.* - 2022. - Vol.11, №11. – P. 3054.
178. Ostermann M. et al. Cardiac Surgery Associated AKI Prevention Strategies and Medical Treatment for CSA-AKI // *J Clin Med.* - 2021. - Vol.10, №22. - P. 5285.
179. Ostermann M. et al. Impact of different types of organ failure on outcome in intensive care unit patients with acute kidney injury // *J Crit Care.* - 2011. - Vol.26, №6. - P. 635–635.
180. Ostermann M. et al. Pathophysiology of AKI // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* - 2017. - Vol. 31, №3. - P. 305–314.
181. Pacher P. et al. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // *Physiol Rev.* - 2007. - Vol.87, №1. - P. 315–424.
182. Parikh CR. et al. TRIBE-AKI Consortium. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery // *J Am Soc Nephrol.* - 2011. - Vol. 22, №9. - P. 1748–1757.
183. Park K.M. et al. Inducible nitric-oxide synthase is an important contributor to prolonged protective effects of ischemic preconditioning in the mouse kidney // *J Biol Chem.* - 2003. - Vol.278, №29. - P. 27256–27266.
184. Patel N.N. et al. Pharmacological strategies for the prevention of acute kidney injury following cardiac surgery: an overview of systematic reviews // *Curr Pharm Des.* - 2014. - №20. - P. 5484–5488.
185. Peng K. et al. Effect of Dexmedetomidine on Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials // *Cardiothorac. Vasc. Anesth.* - 2020. - №34. - P. 603–613.

186. Pickkers P. et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management // *Intensive Care Med.* - 2021. - Vol.47, №8. - P. 835–850.
187. Podeshkov N. et al. Early prediction of COVID-19-associated acute kidney injury: Are serum NGAL and serum Cystatin C levels better than serum creatinine? // *Clin Biochem.* – 2022. - №102. - P. 1–8.
188. Putzu A. et al. Perioperative statin therapy in cardiac and non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Ann. Intensive Care.* - 2018. - №8. - P. 95.
189. Qian Q. et al. Hemolysis and acute kidney failure // *Am J Kidney Dis.* - 2010. - Vol. 56, №4. - P. 780–784.
190. Radomski M.W. et al. Nitric oxide in platelets // *Methods Enzymol.* - 1996. - №269. - P. 88–107.
191. Rand M.J. Nitroergic transmission: nitric oxide as a mediator of non-adrenergic, non-cholinergic neuro-effector transmission // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* - 1992. - Vol.19, №3. - P.147–169.
192. Ranucci M. et al. Reduced systemic heparin dose with phosphorylcholine coated closed circuit in coronary operations // *Int. J. Artif. Organs.* - 2004. - №27. - P. 311–319.
193. Reeves B.C. et al. A multicentre randomised controlled trial of Transfusion Indication Threshold Reduction on transfusion rates, morbidity and health-care resource use following cardiac surgery (TITRe2) // *Health Technol. Assess.* - 2016. - №20. - P. 1–260.
194. Reiter C.D. et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease // *Nat Med.* - 2002. - №8. - P. 1383–1389.
195. Rezoagli E. et al. Pulmonary and Systemic Vascular Resistances After Cardiopulmonary Bypass: Role of Hemolysis // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* - 2017. - Vol. 31, №2. - P. 505–515.
196. Ringgaard S. et al. Quantitative evaluation of flow patterns in perfusion cannulae by a new magnetic resonance imaging method // *Perfusion.* - 1997. - №12. - P. 411–416.

197. Robbins R.A. et al. Nitric oxide // *Int J Biochem Cell Biol.* - 1997. - Vol.29-№6. - P. 857–860.
198. Rother R.P. et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease // *JAMA.* - 2005. - №293. - P. 1653–1662.
199. Ruan S.Y. et al. Inhaled nitric oxide therapy and risk of renal dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Crit Care.* - 2015. - Vol.19, №1. - P. 137.
200. Ruschitzka F.T. et al. Nitric oxide prevents cardiovascular disease and determines survival in polyglobulic mice overexpressing erythropoietin // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2000. - Vol.97, №21. - P. 11609–11613.
201. Sawicki G. et al. Release of gelatinase A during platelet activation mediates aggregation // *Nature.* - 1997. - Vol. 386, №6625. - P. 616–619.
202. Schäfer A. et al. Rapid regulation of platelet activation in vivo by nitric oxide // *Circulation.* - 2004. - Vol. 109 - P. 1819–1822.
203. Schrezenmeier E.V. et al. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance // *Acta Physiol (Oxf).* - 2017. - Vol.219, №3. - P. 554–572.
204. Schulz J.B. et al. The role of mitochondrial dysfunction and neuronal nitric oxide in animal models of neurodegenerative diseases // *Mol Cell Biochem.* - 1997. - Vol.174, №1-2. - P. 193–197.
205. Scicinski J. et al. NO to cancer: The complex and multifaceted role of nitric oxide and the epigenetic nitric oxide donor, RRx-001 // *Redox Biol.* - 2015. - №6. - P. 1–8.
206. Shen Y.H. et al. Molecular pathogenesis of genetic and sporadic aortic aneurysms and dissections // *Curr Probl Surg.* - 2017. - Vol.54, №3. – P. 95–155.
207. Sherlock L.G. et al. Inhaled nitric oxide use in neonates: Balancing what is evidence-based and what is physiologically sound // *Nitric Oxide.* - 2020. - №95. - P. 12–16.
208. Shlipak M.G. et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function // *N Engl J Med.* - 2013. - Vol.369, №10. - P. 932–943.

209. Si Y. et al. Dexmedetomidine protects against renal ischemia and reperfusion injury by inhibiting the JAK/STAT signaling activation // *J. Transl. Med.* - 2013. - №11. - P.141.
210. Siegel NJ. et al. Renal cell injury: metabolic and structural alterations // *Pediatr Res.* - 1994. - Vol.36, №2. - P. 129–136.
211. Sievert A. et al. A meta-analysis of renal benefits to pulsatile perfusion in cardiac surgery // *J Extra Corpor Technol.* - 2012. - Vol.44, №1. - P. 10–14.
212. Singh N. et al. Human nitric oxide biomarker as potential NO donor in conjunction with superparamagnetic iron oxide @ gold core shell nanoparticles for cancer therapeutics // *Colloids Surf B Biointerfaces.* - 2018. - №163. - P. 246–256.
213. Smith M.N. et al. The effect of mannitol on renal function after cardiopulmonary bypass in patients with established renal dysfunction // *Anaesthesia.* - 2008. - №63. - P.701–704.
214. Sonveaux P. et al. Nitric oxide delivery to cancer: why and how? // *Eur J Cancer.* - 2009. - Vol.45, №8. - P. 1352–1369.
215. Spina S. et al. Hemolysis and Kidney Injury in Cardiac Surgery: The Protective Role of Nitric Oxide Therapy // *Semin Nephrol.* - 2019. - Vol. 39, №5. - P. 484–495.
216. Stewart L. et al. Exhaled nitric oxide // *Immunol Allergy Clin North Am.* - 2012. - Vol.32, №3. - P. 347–362.
217. Sun H. et al. Does Fenoldopam Protect Kidney in Cardiac Surgery? A Systemic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis // *Shock.* - 2019. - №52. - P. 326–333.
218. Svenmarker S. et al. Use of heparin-bonded circuits in cardiopulmonary bypass improves clinical outcome // *Scand. Cardiovasc. J.* - 2002. - №36. - P. 241–246.
219. Tamari Y. et al. A dynamic method for setting roller pumps nonocclusively reduces hemolysis and predicts retrograde flow // *ASAIO J.* - 1997. - Vol.43, №1. - P. 39–52.
220. Tamayo E. et al. Effects of simvastatin on systemic inflammatory responses after cardiopulmonary bypass // *Cardiovasc. Surg.* - 2009. - №50. - P.687–694.

221. Tena M.A. et al. Levosimendan versus placebo in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* - 2018. - Vol.27 - №5. - P. 677–685.
222. Thakar C.V. et al. A clinical score to predict acute renal failure after cardiac surgery // *J Am Soc Nephrol.* - 2005 - Vol.16, №1. - P. 162–168.
223. Thomson R. et al. Goal-directed therapy after cardiac surgery and the incidence of acute kidney injury // *J. Crit. Care.* - 2014. - №29. - P. 997–1000.
224. Touati G.D. et al. Totally normothermic aortic arch replacement without circulatory arrest // *Eur J Cardiothorac Surg.* - 2007. - Vol.32, №2. - P.263–268.
225. Tourneux P. et al. Inhaled nitric oxide improves lung structure and pulmonary hypertension in a model of bleomycin-induced bronchopulmonary dysplasia in neonatal rats // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* - 2009. - Vol.297, №6. - P. 1103–1111.
226. Troncy E. et al. Extra-pulmonary effects of inhaled nitric oxide in swine with and without phenylephrine // *Br J Anaesth.* - 1997. - №79. - P. 631–640.
227. Vallance P. et al. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man // *Lancet.* - 1989. - Vol.2, №8670. - P. 997–1000.
228. Vallance P. et al. Nitric oxide as an antimicrobial agent: does NO always mean NO? // [comment]. *Gut.* - 1998. - Vol.42, №3. - P. 313–314.
229. Vallance P. et al. Nitric oxide synthesised from L-arginine mediates endothelium dependent dilatation in human veins in vivo // *Cardiovasc Res.* - 1989. - Vol.23, №12. - P. 1053–1057.
230. Vallance P. Nitric oxide: therapeutic opportunities // *Fundam Clin Pharmacol.* - 2003. - Vol.17, №1. - P. 1–10.
231. Van Dervort A.L. et al. Nitric oxide regulates endotoxin-induced TNF-alpha production by human neutrophils // *J Immunol.* - 1994. - Vol. 152, №8. - P. 4102–4109.
232. Vedel A.G. et al. High-Target Versus Low-Target Blood Pressure Management During Cardiopulmonary Bypass to Prevent Cerebral Injury in Cardiac Surgery Patients: A Randomized Controlled Trial // *Circulation.* - 2018. - №137. - P. 1770–1780.

233. Vercaemst L. Hemolysis in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review in search of a treatment algorithm // *J Extra Corpor Technol.* - 2008. - Vol.40, №4. - P. 257–267.

234. Vermeulen Windsant I.C. et al. Hemolysis is associated with acute kidney injury during major aortic surgery // *Hanssen Kidney Int.* - 2010. - Vol. 77, №10. - P. 913–920.

235. Vermeulen Windsant I.C. et al. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage // *Front Physiol.* - 2014. - №5. - P. 340.

236. Versteilen A.M. et al. ρ -Kinase inhibition reduces early microvascular leukocyte accumulation in the rat kidney following ischemia-reperfusion injury: roles of nitric oxide and blood flow // *Nephron. Experimental nephrology.* - 2011. - Vol.118, №4. - P. 79–86.

237. Vives M. et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges // *Int J Nephrol Renovasc Dis.* - 2019. - №12. - P. 153–166.

238. Wagener G. et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery // *Anesthesiology.* - 2006. - Vol.105, №3. - P. 485–491.

239. Wang J. et al. Independent risk factors for postoperative AKI and the impact of the AKI on 30-day postoperative outcomes in patients with type A acute aortic dissection: an updated meta- analysis and meta-regression // *J Thorac Dis.* - 2018. - Vol.10, №5. - P. 2590–2598.

240. Wang J. et al. Inhaled nitric oxide and acute kidney injury risk: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Ren Fail.* - 2021. - Vol.43, №1. - P. 281–290.

241. Wang J. et al. Preoperative Statin Therapy and Renal Outcomes After Cardiac Surgery: A Meta-analysis and Meta-regression of 59,771 Patients // *Can. J. Cardiol.* - 2015. - №31. - P. 1051–1060.

242. Wang Y. et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment // *Nat Rev Nephrol.* - 2017. - №13. - P. 697–711.

243. Watanabe N. et al. Deformability of red blood cells and its relation to blood trauma in rotary blood pumps // *Artif Organs*. - 2007. - №31. - P. 352–358.
244. Wen Y. et al. Current concepts and advances in biomarkers of acute kidney injury // *Crit Rev Clin Lab Sci*. - 2021. - Vol.58, №5. - P. 354–368.
245. Whitlock R.P. et al. Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet* - 2015. - №386. - P. 1243–1253.
246. Wigner P. et al. Oxidative stress parameters as biomarkers of bladder cancer development and progression // *Sci Rep*. - 2021. - Vol.11, №1. - P.15134.
247. Wong B. et al. Validating a scoring tool to predict acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery // *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. - 2015. - Vol.2, №3.
248. Wu H.B. et al. Risk factors for continuous renal replacement therapy after surgical repair of type A aortic dissection // *J Thorac Dis*. - 2017. - Vol.9, №4. - P. 1126–1132.
249. Wu W. et al. ROS and GSH-responsive S-nitrosoglutathione functionalized polymeric nanoparticles to overcome multidrug resistance in cancer // *Acta Biomater*. - 2020. - №103. - P. 259–271.
250. Wynn J. et al. Outcomes of congenital diaphragmatic hernia in the modern era of management // *J Pediatr*. - 2013. - Vol.163, №1. - P. 114–119.
251. Y. Hirooka. et al. Interleukin-18 in Inflammatory Kidney Disease // *Front Med (Lausanne)*. - 2021. - Vol.8, №639103.
252. Yallop K.G. et al. The effect of mannitol on renal function following cardiopulmonary bypass in patients with normal pre-operative creatinine // *Anaesthesia*. - 2008. - №63. - P. 576–582.
253. Yao L. et al. Evidence for preoperative aspirin improving major outcomes in patients with chronic kidney disease undergoing cardiac surgery: a cohort study // *Ann Surg*. - 2015. - №261. - P. 207–212.
254. Yellon D.M. et al. Myocardial reperfusion injury // *N Engl J Med*. - 2007. - Vol. 357, №11. - P. 1121–1135.

255. Yoo Y.C. et al. Anesthetics influence the incidence of acute kidney injury following valvular heart surgery // *Kidney Int.* - 2014. - Vol.86, №2 - P. 414–422.
256. Zager R.A. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure // *Kidney Int.* - 1996. - Vol. 49, №2. - P. 314–326.
257. Zarbock A. et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial // *Jama.* - 2016. - №315. - P. 2190–2199.
258. Zarbock A. et al. Prevention of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury by Implementing the KDIGO Guidelines in High-Risk Patients Identified by Biomarkers: The PrevAKI-Multicenter Randomized Controlled Trial // *Anesth. Analg.* - 2021. - №133. - P. 292–302.
259. Zarbock A. et al. Remote ischemic preconditioning and outcome: shall we all have an intermittent tourniquet? // *Curr Opin Anaesthesiol.* - 2015. - Vol.28, №2. - P. 165–171.
260. Zhao Z-Q. et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2003. - №285. - P.579–588.
261. Zheng Z. et al. Perioperative Rosuvastatin in Cardiac Surgery // *N. Engl. J. Med.* - 2016. - №374. - P. 1744–1753.
262. Zhou C. et al. Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am J Kidney Dis.* - 2016. - №67. - P. 408–416.
263. Zhou F. et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury: a meta-analysis // *Eur J Cardiothorac Surg.* - 2016. - Vol.49, №3. - P. 746–755.
264. Zhou H. et al. Remote Ischemic Preconditioning Prevents Postoperative Acute Kidney Injury After Open Total Aortic Arch Replacement: A Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Trial // *Anesth Analg.* - 2019. - Vol.129, №1. - P. 287-293.
265. Zhou Z. et al. Risk Factors for Thoracic Aortic Dissection // *Genes (Basel).* - 2022. - Vol.13, №10. - P. 1814.

266. Zierer A. et al. Cerebral perfusion with mild hypothermia for aortic arch replacement: single-center experience in 245 consecutive patients // Ann Thorac Surg. - 2011. - Vol. 91, №6. - P. 1868–1873.