

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

На правах рукописи

Кравченко Игорь Валерьевич

ПУЛЬМОНОПРОТЕКЦИЯ ПУТЕМ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ДОНАЦИИ
ОКСИДА АЗОТА ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ В
УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

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

Томск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОКСИД АЗОТА И ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ В КАРДИОХИРУРГИИ	15
1.1 ЛЕГОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В КАРДИОХИРУРГИИ	15
1.1.1 Ателектаз.....	16
1.1.2 Гидроторакс	16
1.1.3 Трансфузионно-ассоциированное поражение легких.....	17
1.1.4 Пневмония.....	17
1.1.5 Острый респираторный дистресс синдром	18
1.1.6 Острая дыхательная недостаточность	18
1.2 ОПЕРАЦИОННАЯ ТРАВМА ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ.....	19
1.3 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ В КАРДИОХИРУРГИИ	23
1.4 ПУЛЬМОНОПРОТЕКЦИЯ В КАРДИОХИРУРГИИ	27
1.4.1 Предоперационная тренировка дыхательной мускулатуры.....	27
1.4.2 Протективная искусственная вентиляция легких	28
1.4.3 Искусственная вентиляция легких во время искусственного кровообращения.....	28
1.4.4 Пульмональная перфузия.....	29
1.4.5 Профилактическая неинвазивная искусственная вентиляция легких .	30
1.4.6 Другие методы профилактики легочных осложнений в кардиохирургии.....	30
1.5 ОКСИД АЗОТА И ЕГО СВОЙСТВА.....	30
1.5.1 Физические и химические свойства оксида азота.....	30
1.5.2 Биологические свойства оксида азота	31
1.5.3 Токсическое действие оксида азота.....	38
1.6 ПРИМЕНЕНИЕ ОКСИДА АЗОТА ДЛЯ ПУЛЬМОНОПРОТЕКЦИИ В КАРДИОХИРУРГИИ	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1 МАТЕРИАЛЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.2 МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.3 МАТЕРИАЛЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.4 МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	58
2.5 МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА.....	62
ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	65
3.1 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	65

3.1.1	Влияние доставки оксида азота на показатели, характеризующие функциональное состояние легких экспериментальных животных	65
3.1.2	Влияние доставки оксида азота на морфологическое состояние легочной ткани	67
3.1.3	Влияние доставки оксида азота на показатели энергетического обмена легочной ткани	75
3.1.4	Обсуждение полученных результатов.....	77
3.2	КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	80
3.2.1	Показатели функционального состояния легких и послеоперационные легочные осложнения	80
3.2.2	Факторы риска острой дыхательной недостаточности через 24 ч после операции	87
3.2.3	Параметры безопасности.....	87
3.2.4	Обсуждение полученных результатов.....	89
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		93
ВЫВОДЫ		98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Легочная дисфункция в послеоперационном периоде является известным осложнением кардиохирургических операций. Около 25% пациентов без тяжелой сердечной недостаточности имеют значительные дыхательные нарушения в течение как минимум одной недели после операции [206]. Клинически периоперационное повреждение легких реализуется в виде легочных осложнений, которые на протяжении многих лет остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности после кардиохирургических операций [158, 233], приводят к увеличению продолжительности госпитализации, частоты повторного поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), повышению финансовых затрат системы здравоохранения [44, 217]. К числу таких осложнений можно отнести ателектазирование легких, гидроторакс, трансфузионно-ассоциированное поражение легких, пневмонию, острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), острую дыхательную недостаточность (ОДН) и многое другое.

Выделяют большое количество факторов риска послеоперационной легочной дисфункции, которые связаны как с исходным состоянием пациентов (ожирение, сопутствующие заболевания, хроническая потребность в кислородотерапии, кардиохирургические вмешательства в анамнезе), так и с периоперационными интервенциями (применение искусственного кровообращения (ИК), проведение гемотрансфузий, механическая поддержка кровообращения в послеоперационном периоде) [238].

Крайне весомый вклад в периоперационное повреждение легких вносит ИК, реализуя свое повреждающее действие через ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП). Ишемия ткани и контакт крови с экстракорпоральным контуром вызывают активацию эндотелиальных клеток путем высвобождения провоспалительных медиаторов и адгезию тромбоцитов к эндотелиальным

клеткам легочных капилляров, что приводит к активации лейкоцитов, моноцитов и макрофагов [161]. Секвестрация нейтрофилов, активация каскадов коагуляции и фибринолиза вызывают синдром системного воспалительного ответа, который характеризуется повышением уровня факторов воспаления в периферической крови, включая фактор некроза опухоли- α , С-реактивный белок и интерлейкины (IL-1, IL-6 и IL-8) [33, 161]. Кроме того, нейтрофилы, активированные при ИК, выделяют некоторые повреждающие медиаторы, такие, как эластаза нейтрофилов и активные формы кислорода (АФК). Известно, что эластаза и АФК могут вызывать инфильтрацию тканей и повреждение эндотелиальных клеток [29, 56]. В качестве этиологического фактора ОДН при гемотрансфузии рассматриваются лейкоцитарные антитела, присутствующие в свежемороженой плазме и тромбоцитарных концентратах, а также нейтрофильные праймеры, высвобождающиеся в хранящихся клеточных компонентах крови [42].

Данные патофизиологические механизмы приводит к увеличению проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны, интерстициальному и альвеолярному отеку, повреждению эпителия, усилению секреции и альвеолярному коллапсу, что в конечном итоге приводит к ОДН [31, 33].

Оксид азота (NO), вероятно, способен разобщить эту патофизиологическую цепочку, так как по данным многих исследований обладает вазодилатационным эффектом в отношении легочных капилляров, ингибирует активацию, агрегацию и адгезию тромбоцитов и лейкоцитов на сосудистой стенке [48, 195], снижает секвестрацию нейтрофилов [48] и синтез провоспалительных цитокинов и моноцитарных хемотоксических факторов [221], а также сам является эндогенной противовоспалительной молекулой [100].

Эти данные в полной мере обосновывают актуальность исследования NO как пульмонопротектора в кардиохирургии, на основании чего было проведено данное исследование.

Степень разработанности темы диссертации

К настоящему времени опубликованы единичные работы, посвященные применению NO для защиты легких при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК.

Пичугин В.В. и др., 2017 продемонстрировали благоприятное влияние NO на легкие, которое проявлялось улучшением оксигенации, снижением фракции легочного шунта (Q_s/Q_t) и частоты послеоперационной ОДН. Однако в ходе этого исследования NO доставлялся только в интраоперационном периоде, через контур аппарата ИК доставка не производилась, целевая концентрация NO составляла 20 ppm, методика была дополнена проведением перфузии легочной артерии [19]. Azem K. et al., 2024 также продемонстрировали способность NO улучшать оксигенацию и снижать частоту послеоперационной ОДН, однако данная группа исследователей осуществляла доставку исследуемого газа только в контур аппарата ИК и в концентрации 40 ppm [30].

Большинство работ, посвященных NO, анализируют его как средство симптоматической терапии при критической гипоксемии и патогенетической терапии при легочной гипертензии [149].

Цель исследования

Изучить влияние периоперационной доставки оксида азота на частоту послеоперационных легочных осложнений и результаты кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

Задачи исследования

1. На практике одного кардиохирургического центра изучить частоту и выявить факторы риска острой дыхательной недостаточности через 24 ч после

кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

2. Изучить влияние доставки оксида азота в концентрации 80 ppm на морфофункциональное состояние легочной ткани и показатели ее энергообеспечения при экспериментальном моделировании кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения.

3. Оценить влияние доставки оксида азота в концентрации 80 ppm на функциональное состояние легких и частоту послеоперационных легочных осложнений при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

4. Оценить периоперационный профиль безопасности периоперационной доставки оксида азота в концентрации 80 ppm у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения.

Научная новизна исследования

Впервые:

1) выявлены факторы риска легочных осложнений при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий;

2) выполнена оценка влияния доставки оксида азота в концентрации 80 ppm на морфофункциональное состояние легких и показатели ее энергообеспечения при экспериментальном моделировании кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения;

3) оценено влияние периоперационной доставки оксида азота в концентрации 80 ppm на дыхательную функцию легких и частоту послеоперационных легочных осложнений при кардиохирургических операциях

в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий;

4) оценен периоперационный профиль безопасности периоперационной доставки оксида азота в концентрации 80 ppm у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе работы было обосновано периоперационное применение оксида в качестве пульмонотектора при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

Были изучены частота послеоперационных легочных осложнений, выявлены факторы риска острой дыхательной недостаточности через 24 ч после операции при кардиохирургических вмешательствах в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий в практике одного центра.

Оптимизированы результаты лечения кардиохирургических пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий за счет улучшения оксигенирующей функции легких и снижения частоты послеоперационных легочных осложнений.

Продемонстрировано, что доставка оксида азота в концентрации 80 ppm в контур аппарата искусственной вентиляции легких и в контур экстракорпоральной циркуляции во время кардиохирургических операций является безопасной методикой у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

Разработана и внедрена в клиническую практику пульмонопротективная технология периоперационной доставки оксида азота при кардиохирургических

операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

Методология и методы исследования

Анализ опубликованных работ, посвященных проблеме пульмонопротекции в кардиохирургии, послужил методологической основой при формировании цели и задач исследования. Комплексное обследование пациентов проводилось в периоперационном периоде во время пребывания больных в стационаре. Полученные данные фиксировались, систематизировались и подвергались статистическому анализу.

Положения, выносимые на защиту

1. Практика одного центра показала, что острая дыхательная недостаточность через 24 ч после кардиохирургических операций является частым осложнением у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий. Периоперационное проведение гемотрансфузий, увеличение продолжительности искусственного кровообращения и искусственной вентиляции легких приводят к повышению риска острой дыхательной недостаточности через 24 ч после операции у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

2. Доставка оксида азота в концентрации 80 ppm при экспериментальном моделировании кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения ассоциирована с улучшением морфофункционального состояния легких и показателей их энергообеспечения.

3. Периоперационная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm улучшает функциональное состояние легких, ассоциирована со снижением частоты послеоперационных легочных осложнений и улучшением результатов

лечения кардиохирургических пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

4. Доставка оксида азота в концентрации 80 ppm при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения безопасна у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

Достоверность выводов и рекомендаций

Результаты исследования, проведённого в рамках научной работы, обладают высоким уровнем достоверности, что подтверждается их соответствием строгим стандартам доказательной медицины. В ходе исследования был проведён всесторонний анализ данных, полученных от пациентов, а также осуществлено достаточное количество наблюдений с применением современных методов исследования. Статистические методы, использованные в исследовании, полностью соответствуют поставленным задачам. Положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, основаны на глубоком анализе полученных данных.

Внедрение

Методика периоперационной пульмонопротекции оксидом азота при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий внедрена в практику работы отделения анестезиологии-реанимации НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации были представлены на следующих российских конференциях:

- 1) Четвертый Всероссийский научно-образовательный Форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск – 2023);
- 2) XXI съезд федерации анестезиологов и реаниматологов. Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР – 2023);
- 3) Пятый Всероссийский научно-образовательный Форум с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск – 2024);
- 4) Межрегиональная конференция «Полиорганная недостаточность: теория и практика» (Кемерово – 2024);
- 5) Прогнозирование и профилактика осложнений в кардиохирургии (Нижний Новгород – 2024).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 3 работы в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК:

1. Калашникова Т. П., Арсеньева Ю. А., Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Кравченко И. В., Чубик М. В., Карпова М. Р., Мышова А. Е., Быконя С. А., Ракитин С. С., Козулин М. С., Козлов Б. Н., Бощенко А. А. Антибактериальное действие оксида азота на возбудители госпитальной пневмонии (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. – 2024. – Т. 20, № 3. – С. 32–41. – DOI 10.15360/1813-9779-2024-3-2424.
2. Кравченко И. В., Подоксенов Ю. К., Тё М. А., Калашникова Т. П., Чурилина Е. А., Козулин М. С., Гусакова А. М., Козлов Б. Н., Каменщиков Н. О. Профилактика дыхательных осложнений у пациентов с риском

неблагоприятных респираторных событий путем периоперационной доставки оксида азота при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения: одноцентровое проспективное рандомизированное исследование // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2024. – Т. 28, № 3. – С. 78-93. – DOI 10.21688/1681-3472-2024-3-78-93.

3. Kamenshchikov N. O., Diakova M. L., Podoksenov Y. K., Churilina E. A., Rebrova T. Y., Akhmedov S. D., Maslov L. N., Mukhomedzyanov A. V., Kim E. B., Tokareva E. S., Kravchenko I. V., Boiko A. M., Kozulin M. S., Kozlov B. N. Potential Mechanisms for Organoprotective Effects of Exogenous Nitric Oxide in an Experimental Study // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12, No. 4. – P. 719. – DOI 10.3390/biomedicines12040719.

Прочие публикации

1. Бойко А. М., Каменщиков Н. О., Мирошниченко А. Г., Подоксенов Ю. К., Свирко Ю. С., Луговский В. А., Дьякова М. Л., Кравченко И. В., Мухомедзянов А. В., Маслов Л. Н., Базарбекова Б. А., Петлин К. А., Панфилов Д. С., Козлов Б. Н. Оксид азота и митохондриальное повреждение при моделировании искусственного кровообращения и циркуляторного ареста: экспериментальное исследование // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2024. – Т. 28, № 1. – С. 41-49.

2. Калашникова Т. П., Арсеньева Ю. А., Горчакова М. Б., Кравченко И. В., Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Панфилов Д. С., Бощенко А. А., Козлов Б. Н. Периоперационные факторы риска нозокомиальной пневмонии при различных видах хирургической реконструкции дуги аорты // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2024. – Т. 17, № 4. – С. 364-369. – DOI 10.17116/kardio202417041364.

3. Калашникова Т. П., Арсеньева Ю. А., Горчакова М. Б., Кравченко И. В., Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Панфилов Д. С., Козлов Б. Н., Бощенко А. А. Факторы риска развития нозокомиальной пневмонии при хирургической

реконструкции дуги аорты // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 62-70. – DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-4-62-70.

4. Кравченко И. В., Геренг Е. А., Подоксенов Ю. К., Тё М. А., Серебрякова О. Н., Бянкина М. А., Горохова А. В., Козлов Б. Н., Мильто И. В., Каменщиков Н. О. Влияние доставки оксида азота на морфофункциональное состояние легких при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 3. – С. 385-394. – DOI 10.18093/0869-0189-2024-34-3-385-394.

5. Тё М. А., Каменщиков Н. О., Подоксенов Ю. К., Мухомедзянов А. В., Маслов Л. Н., Кравченко И. В., Чурилина Е. А., Козлов Б. Н. Влияние доставки оксида азота на процессы апоптоза, некроптоза и пироптоза в почечной паренхиме при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 3. – С. 26-33. – DOI 10.24884/2078-5658-2024-21-3-26-33.

6. Kamenshchikov N. O., Safaee Fakhr B., Kravchenko I. V., Dish A. Y., Podoksenov Y. K., Kozlov B. N., Kalashnikova T. P., Tyo M. A., Anfinogenova N. D., Boshchenko A. A., Berra L. Assessment of continuous low-dose and high-dose burst of inhaled nitric oxide in spontaneously breathing COVID-19 patients: A randomized controlled trial // Nitric Oxide. – 2024. – No. 149. – P. 41-48. – DOI 10.1016/j.niox.2024.06.003.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, в которых представлены обзор литературы, материал и методы исследования, результаты исследования и обсуждение результатов исследования, а также выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Диссертация написана на русском языке в объеме 130 страниц, включает 12 таблиц и 17 рисунков. Список литературы содержит 242 источника (23 отечественных и 219 зарубежных).

Личный вклад автора

Автор диссертации внёс значительный вклад в проектирование работы и активно участвовал во всех ее этапах (проведение эксперимента на лабораторных животных, отбор субъектов исследования, рандомизация, анестезиологическое пособие, обеспечение доставки оксида азота). Он самостоятельно осуществил сбор и анализ данных из медицинской документации, после чего провёл статистическую обработку и анализ полученных результатов.

ГЛАВА 1. ОКСИД АЗОТА И ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ В КАРДИОХИРУРГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 ЛЕГОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В КАРДИОХИРУРГИИ

Нарушение функции легких в послеоперационном периоде кардиохирургических операций обусловлена периоперационным повреждением легочной ткани и является частым осложнением данной группы вмешательств. Около 25 % пациентов имеют значительные дыхательные нарушения в течение как минимум одной недели после операции [206]. В литературе существуют многочисленные данные, которые говорят об ухудшении легочной функции [6, 54, 59, 160] и повышении уровня маркеров повреждения легких [70, 71] в раннем послеоперационном периоде кардиохирургических операций.

Периоперационное повреждение легких часто является субклиническим, в противном случае оно реализуется в виде легочных осложнений, которые значительно ухудшает клинические исходы [158, 233], приводят к увеличению продолжительности госпитализации, частоты повторного поступления в ОРИТ и повышению финансовых затрат системы здравоохранения [44, 217].

В 2015 г Европейское общество анестезиологов (ESA) и Европейское общество интенсивной терапии (ESICM) опубликовали совместное заявление, в котором впервые была четко определена группа осложнений, подпадающих под определение послеоперационных легочных осложнений. К ним относятся респираторная инфекция, ОДН, плевральный выпот, ателектаз, пневмоторакс, бронхоспазм и аспирационный пневмонит [108]. По разным данным их частота значительно варьирует и составляет 20–69% [34, 105, 106, 159], при этом смертность пациентов с состоявшимися легочными осложнениями достигает 24% [88, 152]. Определено множество факторов риска данной группы осложнений, среди которых тип оперативного вмешательства, возраст, степень сердечной недостаточности до операции, исходное состояние дыхательной

системы, время ИК, проведение гемотрансфузий и многие другие [4, 110, 159, 238].

1.1.1 Ателектаз

Частота периоперационного ателектазирования легких при кардиохирургических вмешательствах составляет 54–92% [178]. Причинами их формирования являются дефицит сурфактанта, низкое положительное давление конца выдоха (ПДКВ), апноэ на основном этапе операции, вскрытие плевральной полости, послеоперационная дисфункция диафрагмы, боль, иммобилизация и постельный режим [178]. Развитие ателектазов является одной из основных причин послеоперационной дисфункции легких и основным фактором развития инфильтративных изменений в легких [218]. Ателектазирование приводит к снижению функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ), дыхательного объема (ДО) и повышению фракции легочного шунта (Q_s/Q_t) [222], что клинически проявляется в виде дыхательной недостаточности (ДН).

1.1.2 Гидроторакс

Плевральный выпот регистрируется у 40–80% прооперированных кардиохирургических пациентов [10]. К факторам риска развития гидроторакса относят низкий индекс массы тела, женский пол, фибрилляция предсердий в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), комбинированное оперативное вмешательство и прием антикоагулянтов до операции [76]. В раннем послеоперационном периоде его возникновение, как правило, связано с операционной травмой, в позднем с ХСН или постперикардотомным синдромом [76, 208]. В зависимости от объема жидкости клинические проявления могут варьировать от умеренной одышки до тяжелой ДН с потребностью в респираторной терапии.

1.1.3 Трансфузионно-ассоциированное поражение легких

Даже при рестриктивной трансфузионной тактике более 50% пациентам проводится периоперационное переливание компонентов крови [151]. Трансфузионно-ассоциированное поражение легких (TRALI) является самым частым осложнением переливания препаратов крови и самой частой причиной смерти от их применения [40]. Клинические проявления TRALI наиболее выражены у кардиохирургических пациентов в сравнении с другими группами пациентов [225]. Причиной данного состояния считаются донорские антилейкоцитарные антитела, попадание в организм реципиента которых вызывает индукцию системного воспаления, активацию эндотелиальных клеток в капиллярах легких, что приводит к секвестрации лейкоцитов, еще большему воспалительному ответу и повреждению ткани легкого [86, 225]. ДН является наиболее распространенным проявлением данного состояния.

1.1.4 Пневмония

После кардиохирургических операций пневмония развивается у 2,4–20% пациентов, при этом у трети пациентов она возникает после выписки [25, 128]. При продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (>48 ч) частота этого осложнения может достигать 35,2% [46]. К факторам риска послеоперационной пневмонии относятся возраст, наличие хронических заболеваний, курение, хроническая обструктивная болезнь легких, высокий индекс массы тела, хроническая болезнь почек, кардиохирургические вмешательства в анамнезе, тяжелая ХСН, анемия и гипоальбуминемия до операции, продолжительность ИК более 120 мин и проведение периоперационных гемотрансфузий [227]. Периоперационные условия (интубация трахеи, длительное положение на спине, ИВЛ) предрасполагают к контаминации нижних дыхательных путей инфекантами. В условиях иммуносупрессии в поврежденном легком создаются благоприятные условия для дальнейшего роста микроорганизмов.

Послеоперационная пневмония приводит к девятикратному увеличению смертности и увеличению продолжительности пребывания в стационаре [25].

1.1.5 Острый респираторный дистресс синдром

Одним из наиболее грозных легочных осложнений в кардиохирургии является ОРДС, частота которого составляет 7,5% [129]. В рамках кардиохирургии факторами риска ОРДС являются сепсис, хирургия аорты, вмешательства высокого риска, экстренная операция, цирроз печени, тахипноэ до операции, потребность в концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2) $>35\%$ и насыщение кислородом капиллярной крови (SpO_2) $<95\%$ до операции [191]. Он возникает в результате кумулятивного действия всех периоперационных повреждающих факторов (общая анестезия, хирургическая травма, ИК, ИРП, ИВЛ) [50] и характеризуется диффузным воспалением паренхимы легких с нарушением ее структуры, уменьшением массы аэрированной легочной ткани, нарушением вентилиционно-перфузионного соотношения (V/Q), повышением Q_s/Q_t и клинической реализацией в виде ОДН [23].

1.1.6 Острая дыхательная недостаточность

ОДН является частым послеоперационным осложнением кардиохирургических вмешательств и может приводить к значительному ухудшению клинических исходов [32, 161]. Частота ее возникновения варьирует от 3,5 до 35% в зависимости от наличия факторов риска, типа операций и используемого определения [72, 238].

Выделяют большое количество факторов риска развития ОДН, которые могут быть связаны с исходным состоянием пациентов (ожирение, сопутствующие заболевания, хроническая потребность в кислородотерапии, кардиохирургические вмешательства в анамнезе) и периоперационными

интервенциями (применение ИК, проведение гемотрансфузий, механическая поддержка кровообращения в послеоперационном периоде) [238]. ОДН неспецифична и может наблюдаться при любом из вышеперечисленных легочных осложнений, при этом является интегральной характеристикой функции дыхательной системы.

1.2 ОПЕРАЦИОННАЯ ТРАВМА ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

Операционная травма — чрезвычайное комплексное воздействие на организм пациента, которое вызывает патофизиологические сдвиги со стороны жизненно важных органов, в том числе легких. Это воздействие обусловлено множеством факторов, которые в той или иной степени неизбежно сопровождают все оперативные вмешательства, в особенности кардиохирургические, в связи с высокой степенью их инвазивности [35].

К компонентам операционной травмы относятся: эмоциональный стресс, голод, механическая травматизация тканей, ИК, ишемия-реперфузия, гемолиз, гемодилюция, гемотрансфузии, гипотермия, боль и многое другое.

В развитии предоперационного и послеоперационного стрессов существенную роль играет тревога. Доказано, что как высокий, так и низкий уровень тревоги негативно сказываются на послеоперационном периоде, оптимальным является ее средний уровень [20].

Несмотря на то, что длительное предоперационное голодание к настоящему моменту не рекомендовано [232], это все еще является распространенной мерой подготовки к операции. Перед операцией 58,6% пациентов испытывают умеренное беспокойство, связанное с голоданием. У пациентов, голодающих 12 ч перед операцией и более, отмечаются более выраженные чувства голода и жажды в послеоперационном периоде, а также более выраженные тошнота и болевой синдром [214]. Средний показатель

тревожности у пациентов, голодающих 12 ч и более, значительно выше, чем у голодающих меньшее время [214].

Доступ к органам средостения является крайне травматичным и приводит к активации значительного количества гуморальных каскадов, вносящих значительный вклад в изменение гомеостаза [52].

Подавляющее большинство кардиохирургических вмешательств сопряжено с проведением ИК — метода, позволяющего не только обеспечить необходимую перфузию тканей, но и дать хирургу возможность проведения оперативного приема. ИК сопряжено с серьезным нарушением гомеостаза, морфологическими и функциональными изменениями в организме пациента, что обуславливает постперфузионное нарушение функции практически всех органов и систем от субклинического до манифестной органной недостаточности.

Синдром ишемии-реперфузии — собирательное понятие, объединяющее различные патологические состояния, развивающиеся на фоне восстановления магистрального кровотока в органе или сегменте конечности, длительное время подвергшемся ишемии [16]. В контексте ИК данный синдром реализуется в виде ИРП, которое в разной степени оказывает влияние на все органы и ткани организма, но в особенности на сердце и легкие [47, 131]. Иницирует его развитие генерализованная ишемия, причиной которой является изменение типа кровотока с пульсового на ламинарный [3], нестабильность сосудистого тонуса и закономерная лабильность среднего артериального давления (АД), а также микроциркуляторные расстройства, вызванные индукцией системного воспаления.

Важным осложнением ИК является гемолиз, который определяется как разрушение эритроцитов с высвобождением гемоглобина (Hb) и лактатдегидрогеназы в плазму. Свободный Hb (fHb) связывается с циркулирующими гаптоглобином, после чего этот комплекс метаболизируется в печени [37]. Если количество fHb превышает количество гаптоглобина в плазме, fHb оказывает свое негативное воздействие, вызывая дальнейшие осложнения,

такие, как острое почечное повреждение [187]. Кроме того, fHb связывает NO, вызывая его дефицит [102].

Для первичного заполнения экстракорпорального контура используются кровозамещающие растворы, значительно отличающиеся по своим свойствам от плазмы крови. Гемодилюция, вызванная большим объемом заполнения, приводит к «смыванию» гликокаликса [165]. При снижении гематокрита ниже 23% значительно падает коллоидно-осмотическое давление крови, способствуя перемещению внутрисосудистой жидкости в межклеточное пространство. Накопление внесосудистой жидкости вызывает интерстициальный отек и, как следствие, органную дисфункцию [26], а также повышает смертность [61].

В США на кардиохирургию затрачивается до 25% заготавливаемых препаратов крови. Частота аллогенных трансфузий эритроцитов составляет 40–60% при клапанных вмешательствах. Многочисленные данные свидетельствуют о связи переливания препаратов крови с развитием послеоперационных осложнений, повышением смертности и ухудшением отдаленных исходов кардиохирургических операций [9, 45, 87, 104]. Было показано, что проведение гемотрансфузий ассоциировано с повышением уровня цитокинов в крови [60], которые являются медиаторами и эффекторами системного воспаления [175].

Локальная гипотермия как методика защиты миокарда в период пережатия аорты сопровождается охлаждением не только сердца, но и ближайших анатомических структур, таких, как диафрагмальный нерв и легкие, вызывая их повреждение [107]. Частота холодового повреждения диафрагмального нерва составляет 10–21% [43, 64] и может быть ассоциировано с параличом диафрагмы [1, 107, 208], при этом функция диафрагмальных нервов является ключевым компонентом автономного бессознательного дыхания [208]. J.W. O'Brien и соавторы в ходе эксперимента продемонстрировали, что выделение внутренней грудной артерии также может приводить к нарушению перфузии и, как следствие, функции диафрагмального нерва [172]. Также данная манипуляция ассоциирована с повышением частоты послеоперационного гидроторакса [153].

Послеоперационная боль возникает из-за интраоперационного повреждения тканей. Она наиболее интенсивна в течение первых 24 ч после операции и уменьшается в последующие дни. Преоперационная тревога является фактором, усиливающим послеоперационную боль. Неэффективное послеоперационное обезболивание может привести к нарушению дыхания и кашля, развитию хронического послеоперационного болевого синдрома, иммуносупрессии, инфекционным осложнениям и менее эффективной репарации послеоперационной раны [241].

Анестезия при длительном положении больного лежа на спине вызывает смещение диафрагмы вверх, что в сочетании с изменением податливости грудной клетки в условиях миорелаксации и проведения оперативного приема приводит к нарушению V/Q и повышению Q_s/Q_t [103]. Важным является эффект наркотических препаратов на дыхательную систему: ингаляционные анестетики подавляют гипоксическую легочную вазоконстрикцию [125], опиоиды изменяют реакцию дыхательного центра на гипоксию и гиперкапнию. Все это приводит к увеличению альвеолярно-артериального кислородного градиента [150], снижению жизненной емкости, функциональной остаточной емкости легких [103] и дальнейшему формированию ателектазов [150].

Искусственная вентиляция легких может вызвать значительные изменения морфофункционального состояния легких, которые обусловлены механической и биологической травмой [91]. Механическая травма включает как волюмотравму (чрезмерное растяжение альвеол при использовании большого ДО), так и баротравму (повреждение легких, связанное с применением высокого давления в дыхательных путях). Повреждение, вызванное механической травмой, может быть достаточно сильным, чтобы вызвать разрушение структур и отек интерстиция [32]. Биологическая травма является реакцией на ИВЛ, обусловленной активацией местных и системных воспалительных реакций, высвобождением цитокинов и других растворимых медиаторов воспаления, активацией комплемента, лейкоцитов и эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению нормальной функции тканей и органов [32, 242]. Биотравма

вызывает разнообразные биологические реакции, такие, как образование свободных радикалов, активация клеточных механизмов апоптоза, изменение экспрессии генов и белков, активация свертывающей системы крови и индукция воспаления, в том числе системного [32, 179]. Ателектотравма — еще один механизм повреждения легких при кардиохирургических вмешательствах. В условиях дефицита сурфактанта и недостаточного/отсутствующего ПДКВ происходит повторяющийся коллапс и открытие альвеол при каждом дыхательном цикле. Это ведет к повреждению эпителия дыхательных путей и альвеол, увеличению проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны, отеку, дисфункции сурфактанта и индукции воспалительной реакции [66, 73, 145].

1.3 ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ В КАРДИОХИРУРГИИ

Факторы операционной травмы являются пусковыми механизмами, запускающими многочисленные патофизиологические каскады, реализация которых приводит к развитию послеоперационных легочных осложнений.

Оперативный доступ, оперативный прием и выход из операции в кардиохирургии неизбежно сопровождаются значительной травматизацией, следствием которой является хирургический стресс-ответ [18]. В механизме хирургического стресс-ответа выделяют 2 основных компонента: эндокринно-метаболический и системный воспалительный. Эндокринно-метаболический компонент характеризуется активацией вегетативной нервной системы, выраженным повышением уровня гормонов надпочечников (кортизол, альдостерон, норадреналин) и гипофиза (адренокортикотропного гормона, соматотропного гормона, антидиуретического гормона и пролактина). Напротив, условия оперативного вмешательства снижают синтез инсулина и повышают к нему резистентность. Складывающийся гормональный статус приводит к гиперкатаболизму с мобилизацией субстратов энергии, а также задержке воды и некоторых электролитов [18]. Системное воспаление, вызванное хирургическим

вмешательством, улучшает репарацию поврежденных тканей, но и может усугублять их повреждение при избыточной выработке медиаторов воспаления. Локальная воспалительная реакция характеризуется повышением проницаемости сосудистой стенки, активацией форменных элементов крови с последующей агрегацией тромбоцитов, секвестрацией лейкоцитов, вазоконстрикцией и формированием тромбозов сосудов микроциркуляторного русла. Также в области травмы образуется значительное количество АФК и провоспалительных молекул — цитокинов, являющихся не только модуляторами местного, но и системного воспалительного ответа [18]. Объем хирургической травмы при кардиохирургических вмешательствах неизбежно приводит к индукции системного воспаления независимо от применения ИК [181, 183].

Системное воспаление — одно из главных звеньев патофизиологии ИК [67, 175], реализация которого вызвана сочетанием хирургической травмы [181], активации эндотелиальных клеток и компонентов крови в экстракорпоральном контуре [175], ИРП [97] и высвобождения эндотоксина [85]. Воздействие данных факторов приводит к активации коагуляционных и воспалительных реакций (повышение уровня провоспалительных цитокинов [22, 59, 228], активации системы комплимента и калликреин кининовой системы [169], лейкоцитов [188] и тромбоцитов [182]). Следствием системного воспаления являются гемостатические нарушения, проявляющиеся в виде кровотечений [36], повреждения эндотелия [165], повышения проницаемости сосудистой стенки с последующим отеком, образования макро- и микротромбов и нарушения микроциркуляции, приводящих к тромботическим событиям [169] и дисфункции органов и систем (нервной [95], мочевыделительной [137], сердечно-сосудистой [186], дыхательной [171] и др.).

Особенности анатомии и физиологии легких делают их наиболее восприимчивыми к периоперационному повреждению [29]: все активные и активирующие факторы, образующиеся во время ИК, проходят через легкие, так как они являются «фильтром» системной циркуляции; диаметр легочных

капилляров меньше, чем средний диаметр системных капилляров, что приводит к преимущественному захвату агрегатов в легких; в легких присутствует значительный пул нейтрофилов [29, 142].

ИРП — важный фактор периоперационного легочного повреждения в кардиохирургии, патогенез которого связан с развитием трех парадоксов: кислородного, ионного и кальциевого [11]. Суть кислородного парадокса заключается в деградации аденозинтрифосфата (АТФ) до гипоксантина условиях анаэробного гликолиза. После реперфузии гипоксантин под действием ксантиноксидазы превращается в АФК, которые вызывают перекисное окисление мембран клеток, органелл, белков, происходит повреждение межклеточного матрикса и инактивация ферментных систем. Ионный парадокс вызывает отек ранее ишемизированной ткани из-за повышения в ней осмолярности. Кальциевый парадокс связан с входением кальция в клетку, что обуславливает повреждение клеточных органелл (рибосом и митохондрий), нарушение синтеза белков и АТФ, запуск апоптоза в связи с открытием митохондриальных пор [80, 224], вазоконстрикцию, эндотелиальную дисфункцию и расстройства микроциркуляции [39]. ИРП вносит значительный вклад в развитие послеоперационных осложнений и тесно связано с другими негативными факторами периоперационного периода в кардиохирургии, которые совместно приводят к разрушению клеток, тканей и органной недостаточности [235].

Легкие являются одним из органов, наиболее подверженных ИРП [240]. Они одновременно кровоснабжаются из двух источников, а именно из бронхиальных и легочной артерий, в связи с чем долгое время считалось, что легкие весьма устойчивы к ишемии [21]. Однако кровоток из бронхиальных артерий обеспечивает лишь 3–5% легочного кровотока [167] и в эксперименте было показано, что как при прекращении перфузии, так и при прекращении вентиляции легкие подвержены ИРП [167]. Во время ИК поступление крови через легочную артерию прекращается и метаболическое обеспечение легких полностью зависит от поступления крови из бронхиальных артерий [92]. Таким

образом, легкие практически полностью исключаются из системного кровообращения и испытывают значительную ишемию [92]. В эксперименте было показано, что ИК приводит к значительному снижению уровня АТФ в ткани легкого [200]. Дефицит АТФ, обусловленный гипоксией, вызывает дисфункцию АТФ-зависимых ионных насосов, что приводит к перегрузке митохондрий кальцием [78], повышению проницаемости митохондриальных пор, набуханию и разрыву органеллы [114, 226].

Реперфузия приводит к еще большему повреждению, чем ишемия [69]. Оно опосредовано усилением воспаления, оксидативным стрессом, коагуляцией, эндотелиальной дисфункцией, активацией нейтрофилов и запрограммированной гибели клеток [69, 187]. Реперфузионное повреждение характеризуется массивной генерацией АФК, которые обладают повреждающим эффектом [239], антиоксидантные механизмы легких перегружаются, что приводит к дисбалансу между продукцией АФК и их клиренсом [174]. В конечном итоге возникает повреждение, связанное с перекисным окислением белков, липидов и ДНК [51]. Кроме того, АФК активируют альвеолярные макрофаги, которые, в свою очередь, высвобождают провоспалительные цитокины (IL-8, IL-12, IL-18 и фактор некроза опухоли) [198], играющие важную роль в реализации ИРП. В процесс вовлекаются нейтрофилы [198] и совместно с макрофагами еще больше усиливают генерацию АФК [168, 177]. Создается самоподдерживающийся цикл усиления окислительного стресса [163, 203]. Активированные лейкоциты перемещаются во внесосудистое пространство [74], увеличивают проницаемость сосудистой стенки, в том числе за счет адгезии на ее поверхности [207], вызывают тромбоз, отек и гибель паренхиматозных клеток посредством выработки протеаз, эластаз и АФК [69]. Эта реакция приводит к агрегации тромбоцитов, микротромбозу, вазоконстрикции [78] и усугублению отека паренхимы легких [65]. Повреждение и гибель альвеолоцитов II типа играют крайне важную роль в повреждении легких, так как их дисфункция приводит к нарушению выработки сурфактанта [170, 226].

Результатом ИРП является повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, развитие некардиогенного отека легких, нарушение V/Q [147] и повышение Q_s/Q_t [19, 210]. Эта патофизиологическая цепочка приводит к гипоксемии [113], а с учетом нарушения выработки сурфактанта и к снижению комплаентности легких [205]. Из-за ИРП-опосредованной вазоконстрикции в малом круге кровообращения значительно повышается легочное сосудистое сопротивление [139].

Описанные морфофункциональные изменения легких неизбежно развиваются при всех кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК и во многом схожи с классическим ОРДС, однако получили нераспространенное название «постперфузионный легочный синдром» [236, 237]. При классифицировании данного состояния как ОРДС серой зоной остается дисфункция легких, не сопровождающаяся снижением отношения парциального давления кислорода в артериальной крови (p_aO_2) к FiO_2 (p_aO_2/FiO_2) менее 300, но при этом соответствующая критериям ДН [5].

1.4 ПУЛЬМОНОПРОТЕКЦИЯ В КАРДИОХИРУРГИИ

Патогенез легочных осложнений в кардиохирургии многофакторный, поэтому за последние десятилетия было предложено много различных стратегий для их профилактики. Большинство из них были направлены на отдельные факторы и лишь немногие исследования посвящены мультимодальным концепциям [216].

1.4.1 Предоперационная тренировка дыхательной мускулатуры

Предоперационная тренировка дыхательной мускулатуры может ограничить снижение ее функции в послеоперационном периоде и, следовательно, предотвратить развитие послеоперационных легочных осложнений [219]. Thybo Karanfil E.O. et al., 2018, в своем систематическом

обзоре, который включил в себя 5 исследований, продемонстрировали, что реализация данного подхода действительно приводит к снижению частоты возникновения ателектазов и пневмонии в послеоперационном периоде [213].

1.4.2 Протективная искусственная вентиляция легких

Протективная ИВЛ — это стратегия, направленная на улучшение оксигенации и уменьшение ИВЛ-индуцированного повреждения легких у пациентов, которым проводится протезирование дыхательной функции легких. Основными ее принципами являются использование низкого ДО, оптимизация ПДКВ и применение маневра рекрутирования альвеол [220]. В то время как эффективность протективной ИВЛ у пациентов в критическом состоянии давно установлена, результаты ее интраоперационного применения в кардиохирургии неоднозначны. Р.М. Odor et al. (2020) в своем мета-анализе продемонстрировали, что применение этой концепции снижает частоту легочных осложнений, но эти выводы имели умеренную доказательность. В исследовании D. Lagier et al. (2020) протективная ИВЛ привела к улучшению вентиляции дорсальных отделов легких, однако это сопровождалась повреждением легочной ткани [130].

1.4.3 Искусственная вентиляция легких во время искусственного кровообращения

Так как функция легких протезируется оксигенатором аппаратом ИК (АИК), обычной практикой является прекращение ИВЛ во время ИК. Это приводит к развитию микроателектазов, гидростатическому отеку легких, снижению комплаентности легких и разрушению сурфактанта [38]. Была выдвинута и многократно исследована гипотеза о том, что проведение ИВЛ во время ИК может улучшить легочную функцию и снизить частоту легочных осложнений после кардиохирургических операций. Y.C. Wang et al. (2018) в своем мета-анализе показали, что поддержание положительного давления в

дыхательных путях может благоприятно сказаться на послеоперационной функции легких, чего не наблюдается при проведении ИВЛ [229]. В другом мета-анализе, напротив, ИВЛ во время ИК улучшала послеоперационное p_aO_2/FiO_2 , снижала Q_s/Q_t и альвеолокапиллярный кислородный градиент, однако не влияла на частоту легочных осложнений и продолжительность пребывания в стационаре [53]. Результаты остаются противоречивыми и требуется дальнейшее исследования данной методики.

1.4.4 Пульмональная перфузия

Так как легкие испытывают выраженную ишемию при использовании классической методики проведения ИК, была предложена концепция легочной перфузии, которая потенциально могла бы нивелировать ишемию легочной ткани. Она была многократно исследована как в эксперименте, так и в ходе клинических исследований, однако результаты ее применения остаются противоречивыми. M. Siepe et al. (2008) на основании биохимических показателей продемонстрировали снижение ИК-опосредованного системного воспалительного ответа при применении легочной перфузии на животной модели, при этом пульсирующий режим ИК обладал более выраженным эффектом [204]. В исследовании F. Santini et al. (2011) было показано положительное влияние легочной перфузии на показатели оксигенирующей функции легких и легочный комплаенс (Cst) [192]. M. Karacalilar et al. (2020) воспроизвели благоприятный эффект данной методики на величину p_aO_2/FiO_2 [122]. Проведение легочной перфузией ассоциировано со снижением воспалительной реакцией в легких, но не приводит к снижению уровня циркулирующих цитокинов [192]. Несмотря на многообещающие результаты, полученные на основании суррогатных показателей, в ходе клинических исследований не удалось продемонстрировать сокращение продолжительности ИВЛ, пребывания в ОРИТ и стационаре у пациентов, которым проводилась легочная перфузия.

1.4.5 Профилактическая неинвазивная искусственная вентиляция легких

Неинвазивная ИВЛ (НИВЛ) в раннем послеоперационном периоде обычно проводится пациентам, которые после экстубации не могут достигнуть адекватной оксигенации при помощи традиционной доставки кислорода с помощью назальных канюль. Q. Liu et al. (2020) в своем мета-анализе продемонстрировали, что превентивная НИВЛ, начатая сразу после экстубации, приводит к снижению частоты возникновения ателектазов, пневмонии, гидроторакса, а так же потребности в реинтубации трахеи без влияния на госпитальную смертность [138]. Мета-анализ P.M. Odor et al. (2020) также продемонстрировал снижение частоты легочных осложнений при профилактическом применении НИВЛ после экстубации [173].

1.4.6 Другие методы профилактики легочных осложнений в кардиохирургии

Для профилактики легочных осложнений описано применение множества других методик, таких, как профилактическая ингаляция β -агонистов, применение эпидуральной анестезии, послеоперационная высокопоточная оксигенотерапия, стимулирующая спирометрия, интраперфузионное удаление лейкоцитов, применение кортикостероидов, однако результаты этих исследований крайне противоречивы и вопросы об эффективности остаются открытыми [28, 230].

1.5 ОКСИД АЗОТА И ЕГО СВОЙСТВА

1.5.1 Физические и химические свойства оксида азота

NO — газообразная молекула, играющая центральную роль в сигнальных путях многочисленных физиологических процессов [2, 27].

В свободном состоянии NO — это бесцветный газ без запаха с высокой реакционной способностью. Молекулярная масса его составляет 30,01 г/моль, растворимость в воде 74 см³/дм³, коэффициент преломления 1,0002697, температура плавления -163,6 °С, температура кипения -151,7 °С, период полураспада от 2 до 30 сек. Молекула NO липофильна, растворима в воде и жирах, способна свободно проходить через мембраны [27]. Она имеет непарный электрон, который превращает ее в высокореактивный радикал, свободно проникающий через клеточные мембраны и активно вступающий в химические реакции с другими биомолекулами [2].

1.5.2 Биологические свойства оксида азота

Эндогенный NO образуется из L-аргинина под действием различных NO-синтаз (NOS). NOS — это оксидоредуктазные гомодимерные ферменты, конститутивно экспрессируемые клетками нейронов (nNOS или NOS1), иммунными клетками (индуцибельная NOS, iNOS или NOS2), а также эндотелиальными клетками (eNOS или NOS3) [82]. Все изоформы NOS окисляют и расщепляют гуанидиновую группу L-аргинина с высвобождением NO и выделением L-цитруллина в качестве побочного продукта [27]. Интенсивность образования NO ограничена количеством доступного L-аргинина, концентрация которого поддерживается аргининсукцинатлиазой, преобразующей L-цитруллин обратно в L-аргинин [98].

Каждая изоформа NOS имеет определенную клеточно-субклеточную локализацию, которая определяет последующую эффекторную передачу сигналов. eNOS в основном экспрессируется в эндотелиальных клетках сосудистого эндотелия и эндокарда, а также в кардиомиоцитах, тромбоцитах и эритроцитах. nNOS экспрессируется в гладкомышечных клетках сосудистой стенки (ГМКСС), саркоплазматическом ретикулуме кардиомиоцитов, нейронах и ганглиях сердца. Экспрессия iNOS в основном происходит при окислительном стрессе и воспалительной реакции различными клетками, такими, как

макрофаги, ГМКСС, фибробласты, эндотелиальные клетки, кардиомиоциты, лейкоциты и нейроны [27].

NO обладает высокой реакционной способностью и может преодолевать лишь очень ограниченные расстояния до инактивации, что приводит к снижению его биодоступности. Радиус его действия, вероятно, распространяется только на ~100 мкм от места его образования [157]. Несмотря на это в организме существуют физиологические механизмы доставки NO в зоны, отдаленные от места образования молекулы. NO вступает в множество реакций, в результате чего образуются нитриты, нитраты и производные S- или N-нитрозобелков и железо-нитрозильные комплексы. После транспортировки через систему кровообращения эти соединения могут быть восстановлены до NO, делая его доступным для тканей-реципиентов [141]. Таким образом, биодоступность NO зависит как от свободных радикалов NO, так и от соединений, высвобождающих NO.

NO-опосредованная передача сигналов может проходить по классическому и неклассическим механизмам.

Классический механизм обеспечивает передачу сигнала на относительно большие расстояния от источника NO [79, 148] и обеспечивается за счет активации гуанилатциклазы. NO связывается с протетической гемовой группой фермента, активируя его растворимую форму, которая, в свою очередь, может катализировать превращение гуанозин-5'-трифосфата в 3',5'-циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) [81]. цГМФ является второй молекулой-мессенджером и активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу, которая модулирует различные процессы: воспалительные реакции, фагоцитарные защитные механизмы, ингибирование агрегации тромбоцитов, расширение сосудов, нейротрансмиссию и гомеостаз кальция [27, 135, 146, 164, 212]. цГМФ гидролизуется в неактивный метаболит ферментом фосфодиэстеразой [27]. Баланс между уровнями растворимой гуанилатциклазы и ингибирующей фосфодиэстеразы определяет уровни цГМФ [27].

В отличие от классического механизма, при неклассическом наблюдается модификация структуры биомолекул после их синтеза. Среди наиболее часто встречающихся изменений, которые происходят под воздействием NO, можно выделить: присоединение нитрогруппы к белковым тиолам, окисление белков, присоединение гидроксильной группы к белкам, присоединение нитрогруппы к ионам переходных металлов [77]. Нитрозилирование происходит путем ковалентного включения NO в другую молекулу. Нитрозилирование тиоловой группы цистеина называется S-нитрозилированием, в то время как нитрозилирование переходного металла называется нитрозилированием металла. S-нитрозилирование является известным механизмом регуляции конформационных изменений белка и посттрансляционных модификаций, таких, как фосфорилирование, ацетилирование, убиквитинирование, метилирование, образование дисульфидных связей и гидроксилирование [77, 199]. NO способен нитрозировать железо внутри гема, таким образом воздействуя на функцию белков, при этом он обладает более высоким сродством к железу Hb, чем кислород или углекислый газ. При реперфузии Hb преимущественно связывается с NO, что снижает выраженность реперфузионного повреждения [75]. АФК (супероксид и др.), могут вступать в реакцию с NO, в результате чего образуется пероксинитрит, вызывающий перекисное окисление липидов, тиолов, аминов, жирных кислот, нитрата тирозина и гидроксилата гуанина при низком pH [27, 77]. Это вызывает окислительный/нитрозативный стресс, приводящий к противовоспалительной сигнализации [194]. Неклассический путь отличается от классического низкой продолжительностью действия, возникает в субклеточных локализациях, близких к источнику NO [84]. Нитрозилированный белок способен передавать свою нитрозильную группу с помощью реакции транснаитрозилирования, что увеличивает дальность передачи NO-опосредованных сигналов [27, 41, 111].

Регуляция сосудистого тонуса

Вазодилатация — первое открытое физиологическое свойство NO. Этот процесс начинается с активации eNOS, к которой приводит связывание с ней комплекса Ca^{2+} -кальмодулин [190]. Попадая в цитозоль, eNOS превращает L-аргинин в NO. NO регулирует сосудистый тонус через три различных сигнальных пути:

1. NO диффундирует в ГМКСС и активирует растворимую гуанилатциклазу, вызывая высвобождение цГМФ. цГМФ активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу, которая блокирует управляемые напряжением Ca^{2+} каналы и также высвобождение Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулула [132]. цГМФ-зависимая протеинкиназа также активирует АТФ-зависимые Ca^{2+} каналы эндоплазматического ретикулула, что обеспечивает поглощение кальция из цитозоля [1]. Эти реакции приводят к снижению уровня внутриклеточного Ca^{2+} и инактивации кальмодулина. Инактивация кальмодулина дезактивирует киназу легкой цепи миозина, а низкие уровни кальция активируют фосфатазу легкой цепи миозина, что приводит к разрушению актин-миозиновых мостиков и вызывает расслабление ГМКСС [133].

2. В условиях гипоксии NO-индуцированная растворимая гуанилатциклаза продуцирует циклический инозин 3',5'-монофосфат вместо цГМФ. 3',5'-монофосфат активирует Rho-ассоциированную протеинкиназу, которая блокирует фосфатазу легкой цепи миозина, тем самым способствуя сокращению ГМКСС [90].

3. NO способствует образованию нитрозотиола через процесс S-нитрозилирования, что может вызывать длительное расслабление ГМКСС [27].

Ингибирование агрегации тромбоцитов

NO ограничивает тромбоз, так как способен ингибировать активацию и агрегацию тромбоцитов [180]. Помимо эндотелиальных клеток тромбоциты в

небольших количествах также выделяют NO под действием eNOS и iNOS [96]. NO, полученный из тромбоцитов, регулирует активацию тромбоцитов аутокринным образом по механизму обратной связи [27]. Экзогенный NO ингибирует экспрессию поверхностных гликопротеинов тромбоцитов, которые обычно активируются при активации тромбоцитов. NO обладает способностью активировать цГМФ-зависимую киназу, что, в свою очередь, приводит к снижению связывания фибриногена с гликопротеином P_{1b}/P_{1a}. Более того, NO предотвращает агрегацию, вызванную воздействием фосфолипаз A₂ и C [27]. Кроме того, NO способствует диссоциации фибриногена и гликопротеина P_{1b}/P_{1a} [27, 55, 89]. Патологические состояния, такие, как острый коронарный синдром (ОКС), сахарный диабет, ХСН могут вызывать дисбаланс между про- и антиагрегационными стимулами, что приводит к гиперагрегации и активации тромбоцитов [55]. В таких условиях растворимая гуанилатциклаза устойчива к NO из-за окисления ее гемовой части в условиях окислительного стресса [27, 93].

Участие в процессах воспаления

После миграции нейтрофилов и моноцитов в область воспаления происходит выброс значительного количества цитокинов, которые индуцируют экспрессию iNOS в макрофагах, нейтрофилах и гранулоцитах. Активированный iNOS способствует высвобождению большого количества NO для борьбы с воспалительной реакцией [202]. NO защищает кровеносные сосуды от повреждения [101], ограничивает гибель эндотелиальных клеток за счет уменьшения провоспалительных сигналов, а также ингибирует адгезию и миграцию нейтрофилов и моноцитов в ткань за счет уменьшения количества поверхностных молекул адгезии, таких, как р-селектин, CD11 и CD18 [124]. В зависимости от локализации NO способствует как ограничению, так и усилению воспалительной реакции. Низкие уровни NO, высвобождаемого eNOS, стимулируют образование провоспалительных цитокинов (циклооксигеназа 2,

ядерный фактор каппа В) [57], в то время как высокая активность iNOS вызывает повреждение тканей и индуцирует воспаление [27, 49].

Окислительный стресс

Индукция окислительного стресса в основном связана с различными патологическими состояниями, в том числе ИРП. Когда кислород принимает электрон, он превращается в АФК, которые обладают высокой реакционной способностью. Источниками АФК могут выступать митохондриальная цепь переноса электронов [209] и eNOS при ее расщеплении [140]. В условиях выраженного избытка АФК могут взаимодействовать друг с другом с образованием более реактогенных форм [83, 99]. Являясь свободным радикалом, NO вступает в реакцию с супероксидом с образованием активных форм азота. В физиологических условиях клетки защищают себя от АФК посредством высвобождения антиоксидантов. Дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами приводит к окислительному стрессу [209].

В норме NO предотвращает образование реакционноспособных гидроксильных радикалов, ограничивая реакцию Фентона. Однако повреждение эндотелия, вызванное АФК, подавляет выработку и функцию NO [185]. NO обладает как прооксидантными, так и антиоксидантными свойствами [223]. Он взаимодействует с супероксидом с высвобождением пероксинитрита — сильного окислителя [223]. Антиоксидантное действие NO наблюдается при его высоких концентрациях, что имеет решающее значение при АФК-опосредованном повреждении сосудов [143]. Также NO способен напрямую инактивировать АФК [27, 109].

Противоинфекционные свойства

NO является важным фактором защиты организма от инфектантов, так как обладает антибактериальными, противогрибковыми и противовирусными

свойствами. NO в высокой концентрации активно взаимодействует с кислородом, в результате чего образуются реактивные формы NO (RNO), к числу которых относятся пероксинитрит, диоксид азота (NO_2) и нитрат ион (NO_3^-). Эти продукты способны нитрозировать, окислять и нитрировать значительно большее количество биомолекул [197]. Бактерицидный эффект NO основан на его влиянии на ДНК бактерий по 3 механизмам: прямое RNOS-опосредованное изменение структуры ДНК, блокировка репарации ДНК и увеличение выработки генотоксичных алкилирующих агентов и перекиси водорода [63, 112, 197]. Также к механизмам антибактериального эффекта NO относятся нитрозирование тиолов [162], удаление гемовой группы из гем-содержащих белков и истощение запасов железа бактерий [234].

К механизмам противовирусной активности NO относятся ингибирование ферментов, повреждение ДНК, нарушение процессов транскрипции вирусов и активация противовирусных механизмов организма хозяина [8, 127, 136, 231].

Грибки способны вырабатывать NO из L-аргинина с помощью NOS-подобных ферментов [134, 215], при этом NO является фактором их защиты от окислительного стресса [134]. В свою очередь экзогенный NO вызывает в грибах нитрозильный стресс, чем и обуславливает свой фунгицидный эффект [215]. Недавние исследования показали, что eNOS участвует во врожденном противогрибковом иммунитете [27, 166].

Существуют многочисленные данные, указывающие на выраженный противоинфекционный эффект экзогенного NO. Его применение *in vitro* обладает бактерицидным эффектом в отношении ряда микроорганизмов: кишечной и синегнойной палочки, золотистого стафилококка, стрептококка группы В [94, 155]. NO положительно влияет на течение раневых процессов при местном его применении [15, 126, 144] и при инфекционных процессах нижних дыхательных путей при ингаляционном введении [118].

1.5.3 Токсическое действие оксида азота

NO способен вступать в реакцию с гемоглобином с образованием нитрозилгемоглобина, который в последствии окисляется до метгемоглобина (MetHb). MetHb образуется в результате окисления двухвалентного железа до трехвалентного в гемовой части Hb, что приводит к функциональному нарушению способности Hb транспортировать кислород и углекислый газ. В норме окисление Hb до MetHb происходит в организме постоянно в связи с циклическим насыщением эритроцитов кислородом, однако уровни MetHb обычно остаются менее 1% из-за эндогенных систем восстановления. Повышенный уровень MetHb (более 10%) может привести к клиническим признакам гипоксемии, варьирующимся от легкой головной боли до респираторного дистресса, цианоза и смерти [58].

NO способен взаимодействовать с кислородом, в результате чего образуется NO₂. NO₂ является чрезвычайно токсичным газом, который может вызывать воспаление дыхательных путей и повреждение тканей легких. Скорость образования NO₂ зависит от концентрации NO и кислорода во вдыхаемой газо-воздушной смеси, что подчеркивает необходимость применения FiO₂ в минимально необходимых концентрациях [7].

1.6 ПРИМЕНЕНИЕ ОКСИДА АЗОТА ДЛЯ ПУЛЬМОНОПРОТЕКЦИИ В КАРДИОХИРУРГИИ

Неоднократно были исследованы кардиопротективное и нефропротективное свойства периоперационной доставки экзогенного NO. Обращает на себя внимание отсутствие единообразного протокола доставки этого газа для реализации его органопротективного эффекта. В подавляющем большинстве работ исследователи осуществляли доставку NO только во время ИК, а концентрация газа составляла 20–40 ppm [116, 119]. Данные работы в полной мере не оценивали влияние NO на функцию дыхательной системы в

краткосрочном периоде, при этом NO не был в непосредственном контакте с тканью легких, а поступал в них гематогенным путем в виде метаболитов. Нам удалось найти лишь одну работу, посвященную пульмонопротективному эффекту NO при кардиохирургических операциях, однако она была выполнена на пациентах с легочной гипертензией и вмешательство было дополнено проведением легочной перфузии, концентрация NO составляла 5–20 ppm [19]. Столь ограниченное количество информации об NO как о пульмонопротекторе в кардиохирургии особенно подчеркивает важность дальнейшей исследовательской работы в этом направлении.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе лаборатории медицины критических состояний и отделения сердечно-сосудистой хирургии научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ). В рамках нее проведено 2 исследования: экспериментальное и клиническое.

2.1 МАТЕРИАЛЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1.1 Последовательность событий и методология исследования

1. Подбор животных.
2. Рандомизация.
3. Анестезия и ИВЛ по стандартному протоколу или в сочетании с доставкой NO.
4. Проведение ИК.
5. Мониторирование и фиксация клинических показателей, заборы проб крови.
6. Сбор гистологического материала.
7. Вывод животных из эксперимента.
8. Морфологическое и гистохимическое исследование гистологического материала.

2.1.2 Рандомизация

Методом конвертов бараны случайным образом были распределены на 2 равные группы. Животным контрольной группы проводились ИВЛ и ИК по стандартной методике. Бараны группы NO дополнительно получали NO (80 ppm)

через контур аппарата ИВЛ и контур экстракорпоральной циркуляции, доставка которого начиналась сразу после интубации трахеи и продолжалась до окончания эксперимента.

2.1.3 Лабораторные животные

В проспективное рандомизированное экспериментальное исследование были включены бараны ($n = 12$) алтайской породы массой тела 30–34 кг. Животные содержались в условиях конвенционального вивария. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с принципами Директивы Европейского совета 86/609/ЕЭС. Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 230 от 28.06.22).

2.1.4 Методика проведения анестезии и искусственного кровообращения

В начале эксперимента животных седатировали с помощью маски содержащей севофлуран, после чего проводили предоперационную подготовку (бритье и обработка операционного поля). Для обеспечения операционного доступа производилось удаление волос с правой переднебоковой поверхности тела животного. Для обеспечения периферического и центрального венозного доступа, артериального доступа производили удаление волос с передней поверхности шеи и задних конечностей. Для проведения начальной инфузионной терапии и индукции анестезии в асептических условиях производили катетеризацию большой подкожной вены задней конечности катетером 18 G. Инфузионную терапию проводили сбалансированным кристаллоидным раствором. Внутривенно вводили атропина сульфат 0,5 мг и хлоропирамин 20 мг. Перед индукцией анестезии налаживался мониторинг SpO_2

и электрокардиограммы (ЭКГ). Индукцию общей анестезии производили дробным введением пропофола, на фоне спонтанного дыхания в условиях прямой ларингоскопии выполнялась оротрахеальная интубация трубкой 6,5 мм. После подтверждения положения эндотрахеальной трубки животное подключали к аппарату ИВЛ. ИВЛ проводилась в режиме контроля над объемом (volume control ventilation), концентрация кислорода в газовой смеси составляла 50 %, дыхательный объем – 8 мл / кг, положительное давление в конце выдоха – 5 см вод. ст., частота дыхания – 20 в минуту. Животным из основной группы сразу после интубации трахеи инициировалась доставка NO через модифицированный контур аппарата ИВЛ, позволяющий производить доставку NO и отбирать пробы газовой смеси с целью мониторинга концентрации NO и NO₂. Для поддержания анестезии проводилась инфузия пропофола 5 мг/кг/ч. Нейромышечная блокада обеспечивалась введением пипекурония бромида 0,1 мг/кг. Во время анестезии проводился расширенный мониторинг витальных функций (мониторинг ЭКГ, инвазивный мониторинг артериального давления, пульсоксиметрия, капнография и термометрия). Также оценивался диурез. Для измерения температуры был использован датчик, размещённый в пищеводе. Для инвазивного мониторинга АД и забора проб крови хирургическим путем отсекалась общая сонная артерия и катетеризировалась катетером 7F. Для введения лекарственных средств хирургическим путем выделялась внутренняя яремная вена и катетеризирована катетером 7F. Для исследования газового состава крови использовался анализатор STAT PROFILE Critical Care Xpress (Nova Biomedical, США). С помощью этого газоанализатора также контролировали уровень MetHb методом рефлекторной фотометрии. Хирургический доступ осуществлялся через торакотомия в правом 4–5 межреберии. ИК проводили с использованием аппарата ИК Maquet Jostra HL20 и неонатального оксигенатора Kids D100 (Dideco, Италия) в непульсирующем режиме, температура в пищеводе поддерживалась на уровне 36–36,6 °С. Антикоагуляцию во время ИК обеспечивали введением гепарина в дозе 3 мг/кг, поддерживая время активированного свертывания >450 сек.

Аппарат ИК подключали по схеме "аорта — верхняя полая вена — нижняя полая вена". Индекс перфузии составлял 2 л/мин/м², для поддержания целевого сРАД (70 мм рт. ст.) использовался норэпинефрин. Суммарная продолжительность ИК в обеих группах составила 90 мин.

2.1.5 Методика доставки оксида азота

Источником NO являлся Тианокс — прибор, позволяющий получать газ методом плазмохимического синтеза. Кроме того, он оборудован блоком мониторинга концентрации NO и NO₂. В основной группе животных концентрация NO в дыхательной смеси составляла 80 ppm. Животные из контрольной группы получали обычную дыхательную смесь без оксида азота. В основной группе животным начинали подавать NO сразу после интубации трахеи через модифицированный контур аппарата ИВЛ. Подача продолжалась в течение всей процедуры ИК (90 минут) через модифицированный экстракорпоральный контур. Также подача оксида азота продолжалась в течение часа после завершения ИК через контур аппарата ИВЛ.

Для подачи NO через контур аппарата ИВЛ в инспираторную часть контура были встроены 2 гидрофобных вирусно-бактериальных фильтра с разъемом Luer. Через проксимальный фильтр производилась доставка NO в контур, а через дистальный забор пробы газа для непрерывного мониторинга уровней NO и NO₂. Доза NO выставлялась в зависимости от потока газовой воздушной смеси в дыхательном контуре таким образом, чтобы концентрация вдыхаемого NO составляла 80 ppm.

Доставка NO в контур экстракорпоральной циркуляции проводилась посредством вставки двух переходников 1/4—1/4 с разъемом Люэра в газоздушную магистраль между смесителем газов и оксигенатором. В проксимальный из них подключалась магистраль подачи NO, дистальный располагался как можно ближе к оксигенатору и предназначался для подключения газоанализатора, позволяющего контролировать уровни NO и NO₂.

Доза NO выставлялась в зависимости от потока газо-воздушной смеси так, чтобы концентрация NO составляла 80 ppm.

2.2 МЕТОДЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Конечными точками исследования были: p_{aO_2}/FiO_2 перед окончанием эксперимента и его динамика, Cst перед окончанием эксперимента и его динамика, морфологические признаки острого легочного повреждения, плотность инфильтрата в паренхиме легких, диаметр сосудов микроциркуляторного русла легких, диаметр мелких бронхов, терминальных и респираторных бронхиол, площадь альвеол, показатели энергетического обмена легочной ткани (уровень тканевого АТФ и лактата).

2.2.1 Методика определения p_{aO_2}/FiO_2

p_{aO_2}/FiO_2 рассчитывали на двух этапах исследования: 1 — сразу после катетеризации сонной артерии, 2 — перед окончанием эксперимента. Следует отметить, что оба измерения производили на фоне продолжающейся доставки NO. Для определения p_{aO_2} производили забор пробы артериальной крови из катетера сонной артерии, после чего пробу крови анализировали в анализаторе STAT PROFILE Critical Care Xpress (Nova Biomedical, США).

p_{aO_2}/FiO_2 рассчитывали по формуле:

$$p_{aO_2}/FiO_2 = \frac{p_{aO_2}}{FiO_2}$$

где:

p_{aO_2} — парциальное давление кислорода в артериальной крови;

FiO_2 — концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

2.2.2 Методика определения легочного комплаенса

Измерение Cst производили на двух этапах: 1 — сразу после интубации трахеи, 2 — перед окончанием эксперимента. Для измерения мы снижали ЧДД до 4 в мин и фиксировали показатели (давление плато (Pplateau), ПДКВ, ДО) третьего принудительного вдоха после коррекции параметров ИВЛ, после чего возвращали ЧДД к исходному значению.

Cst рассчитывали по формуле:

$$Cst = \frac{ДО}{P_{plateau} - ПДКВ}$$

где:

ДО — дыхательный объем;

Pplateau — давление плато;

ПДКВ — положительное давление конца выдоха.

2.2.3 Морфологическое исследование

Забор гистологического материала у экспериментальных животных (фрагменты легких) проводили на фоне спонтанного кровообращения через 60 мин после отлучения от ИК. Гистологический материал помещали в 10% забуференный (pH 7,4) раствор формалина (БиоВитрум, Россия). После 12–24 ч фиксации гистологический материал промывали в проточной воде, обезвоживали растворами «Изопреп» (БиоВитрум, Россия) возрастающих концентраций и заливали в парафиновую смесь «Гистомикс» (БиоВитрум, Россия). С помощью автоматического микротомы (HM355S, Thermo Fisher Scientific, Китай) готовили срезы толщиной 3–5 мкм. Срезы депарафинизировали в о-Ксилоле (ЭКОС-1, Россия), регидратировали в абсолютном этиловом спирте и дистиллированной воде, после чего окрашивали гематоксилином и эозином (БиоВитрум, Россия). Окрашенные препараты обезвоживали в абсолютном

этиловом спирте, очищали в о-Ксилоле (ЭКОС-1, Россия) и заключали в канадский бальзам (Pancreas, Испания).

Гистологические препараты легких изучали на световом микроскопе Axioscope 40 (Zeiss, Германия). Фотографии срезов получали с помощью цифровой камеры Canon G5 (Canon, Япония). Морфометрический анализ микрофотографий проводился с использованием программ AxioVision 4.8 и Image 1.52.

2.2.4 Определение уровня аденозинтрифосфата в гистологическом материале легких экспериментальных животных

Забор гистологического материала у экспериментальных животных (фрагменты легких) проводили на фоне спонтанного кровообращения через 60 мин после отлучения от ИК. Фрагменты легких, взятые для исследования, замораживали в жидком азоте. Полученные образцы гомогенизировали в жидком азоте, добавляя 2 мл 3% трихлоруксусной кислоты, охлажденной до 2 °С. Гомогенаты центрифугировали в течение 10 мин при 3000 оборотах/мин и 2 °С в центрифуге SL 16R (Thermo Scientific, США). Отбирали супернатант, нейтрализовали его реактивом Trizma base (Sigma-Aldrich, США) и доводили объем образца до 2 мл деионизированной водой. АТФ определяли с помощью набора ATP Bioluminescent Assay Kit (Sigma-Aldrich, США) на люминометре Lucy-2 (Anthos Labtec Instruments, Австрия).

2.2.5 Определение уровня лактата в гистологическом материале легких экспериментальных животных

Забор гистологического материала у экспериментальных животных (фрагменты легких) проводили на фоне спонтанного кровообращения через 60 мин после отлучения от ИК. Фрагменты легких, взятые для исследования, замораживали в жидком азоте. Полученные образцы гомогенизировали в

жидком азоте, добавляя 2 мл 3% трихлоруксусной кислоты, охлажденной до 2 °С. Гомогенаты центрифугировали в течение 10 мин при 3000 оборотах/мин и 2 °С в центрифуге SL 16R (Thermo Scientific, США). Отбирали супернатант, нейтрализовали его реактивом Trizma base (Sigma-Aldrich, США) и доводили объем образца до 2 мл деионизированной водой. Концентрацию лактата определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора L-actate Assay Kit (Sigma-Aldrich, США) на многофункциональном микропланшетном ридере Infinite 200 (Tecan, Австрия).

2.3 МАТЕРИАЛЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

2.3.1 Последовательность событий и методология исследования

1. Идентификация потенциальных участников исследования.
2. Оценка критериев соответствия.
3. Подписание информированного согласия.
4. Рандомизация.
5. Фиксация клинико-демографических показателей.
6. Периоперационное обеспечение по стандартному протоколу или в сочетании с доставкой NO.
7. Фиксация данных периоперационного периода.
8. Отслеживание и фиксация клинических исходов.

2.3.2 Дизайн исследования и рандомизация

В период с 30 мая 2022 г. по 22 декабря 2023 г. из 1319 оцененных для включения в исследование отобрали 139 пациентов, которым планировалось кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК в НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Семь больных отказались от участия в исследовании, таким образом, в работу были включены 132 пациента, которых распределили в две

равные группы (66 в основную и 66 в контрольную). Блок-схема рандомизации представлена на рисунке 1.

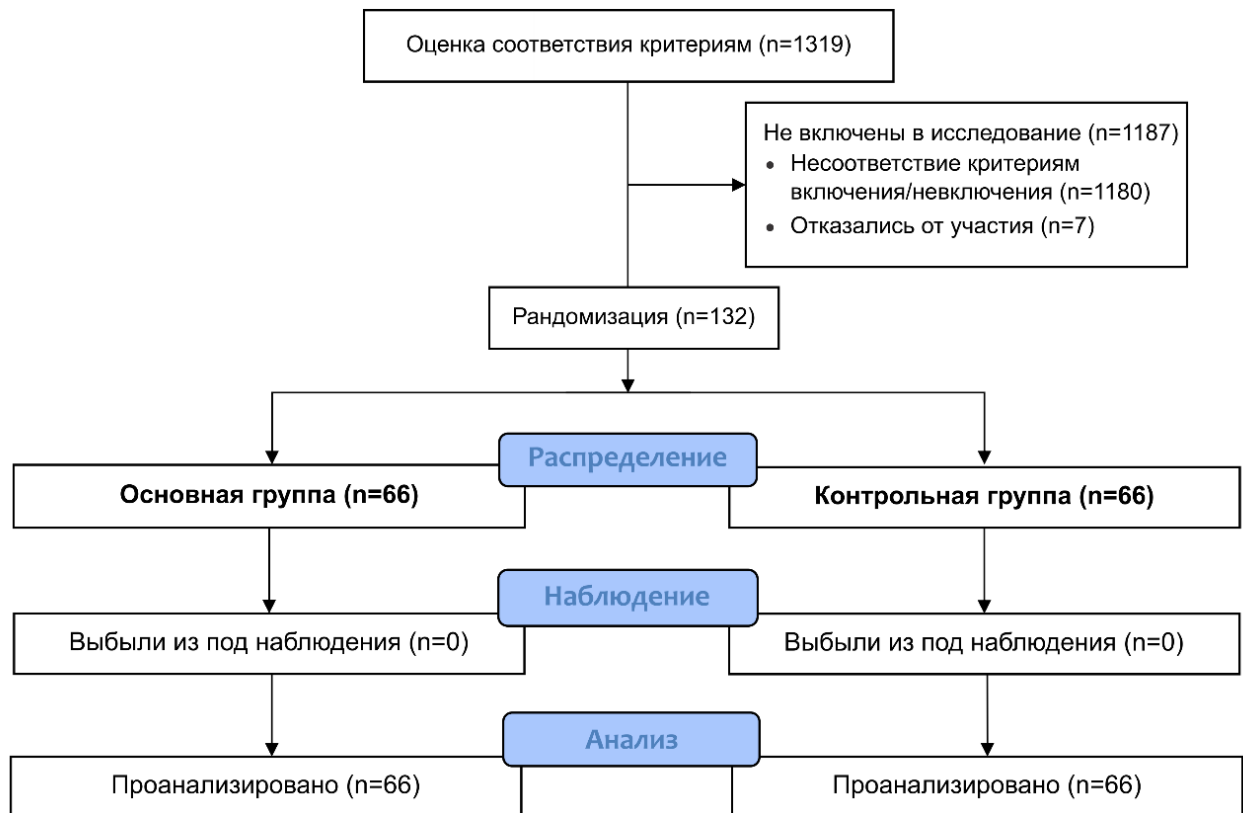


Рисунок 1 – Блок – схема процесса исследования

В день операции непосредственно перед индукцией анестезии больных случайным образом распределяли в одну из групп. Соккрытие распределения осуществляли методом конвертов. Пациентам контрольной группы проводили стандартное периоперационное обеспечение. Участникам основной группы дополнительно выполняли доставку NO 80 ppm (начинали сразу после интубации трахеи через контур аппарата ИВЛ, в перфузионном периоде через контур экстракорпоральной циркуляции, в постперфузионном периоде и первые 6 ч послеоперационного периода через контур аппарата ИВЛ). Если экстубация трахеи происходила ранее, чем через 6 ч послеоперационного периода, доставку NO прекращали досрочно.

2.3.3 Характеристика пациентов

Критерии включения и невключения

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией об этических принципах проведения исследований с участием человека и было одобрено местным комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (разрешение № 257).

Критериями включения были: оперативное вмешательство в условиях ИК в текущую госпитализацию, возраст >18 лет, повышенным риск неблагоприятных респираторных событий по предоперационным данным при оценке по «шкале оценки риска развития дыхательной недостаточности после кардиохирургических операций» [238], подписанное информированное согласие.

В разработанной Zainab A. et al. (2022) шкале стратификация риска послеоперационной дыхательной недостаточности осуществляется на основании ряда факторов: индекс массы тела ≥ 30 кг/м², сахарный диабет, хронические заболевания легких, хроническая потребность в кислородотерапии, недавно перенесенная пневмония, скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м², кардиохирургические вмешательства в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность ≥ 3 класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), применение ИК при текущем кардиохирургическом вмешательстве, кардиогенный шок, механическая поддержка кровообращения, периоперационное переливание препаратов крови [238]. Стоит отметить, что на момент скрининга было невозможно оценить каждый из факторов риска, так как некоторые из них могут быть реализованы только в интра- и послеоперационном периодах. По этой причине риск был рассчитан только на основании данных, которые могли быть определены в предоперационном периоде. Авторами разработаны 2 модели шкалы: с учетом и без учета класса тяжести состояния по

шкале Американского общества анестезиологов (ASA). Производимая нами оценка риска послеоперационной дыхательной недостаточности осуществлялась без учета данного показателя. В соответствии с прогностической моделью диапазон значений 0 – 9 баллов характеризуется низким риском послеоперационной дыхательной недостаточности, 10 – 16 баллов — умеренным риском, ≥ 17 баллов — высоким риском. Авторы определяли дыхательную недостаточность как продолжительность ИВЛ более 48 ч и/или случай реинтубации трахеи в течение 30 дней после операции. В нашем исследовании мы характеризуем умеренный и высокий риск этих осложнений как повышенный риск неблагоприятных респираторных событий.

Критериями невключения пациентов в исследование являлись: возраст < 18 лет, острая легочная патология, экстренная операция, критический дооперационный статус (дооперационная потребность в ИВЛ, введении симпатомиметиков, вспомогательном кровообращении), беременность, текущая регистрация в другом исследовании, антибактериальная терапия за 14 дней до оперативного вмешательства, активная фаза эндокардита и/или сепсис, легочная гипертензия более II ст. (систолическое давление в легочной артерии более 65 мм рт. ст. по данным предоперационной трансторакальной эхокардиографии), ОКС, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $< 30\%$.

Пациентам, подходящим по критериям соответствия, было предложено участие в исследовании. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов.

Группы не различались по клинико-демографическим показателям, дооперационной медикаментозной терапии (таблицы 1, 2) и периоперационным характеристикам (таблица 3).

Таблица 1 – Клиническо-демографические характеристики пациентов

Характеристики	НО группа, n=66	Контрольная группа, n=66	P
Возраст, лет, M±SD	68,5±6,28	68,2±7,24	0,848
Мужской пол, n (%)	50 (75,8)	43 (65,2)	0,182
Рост, см, M±SD	170±8,96	169±9,37	0,596
Вес, кг, M±SD	87,6±14,3	83,2±12,6	0,066
ФВ ЛЖ, %, Me [25; 75]	57,5 [50; 63]	59,5 [46; 67]	0,227
ИБС, n (%)	59 (89,4)	57 (86,4)	0,791
ПИКС, n (%)	36 (54,5)	31 (47)	0,384
EuroSCORE II, %, Me [25; 75]	1,61 [1,15; 3]	1,83 [1,41; 2,87]	0,554
ГБ, n (%)	63 (95,5)	64 (97)	1
ГЛЖ, n (%)	29 (43,9)	34 (51,5)	0,486
ХСН NYHA			0,21
I, n (%)	6 (9,1)	5 (7,6)	
II, n (%)	33 (50)	26 (39,4)	
III, n (%)	25 (37,9)	35 (53)	
IV, n (%)	2 (3)	0 (0)	
Курение, n (%)	28 (42,4)	25 (37,9)	0,723
Заболевания периферических сосудов, n (%)	59 (89,4)	52 (78,8)	0,096
ФП, n (%)	15 (22,7)	21 (31,8)	0,241
СД, n (%)	31 (47)	32 (48,5)	0,862
Хронические заболевания легких, n (%)	20 (30,3)	14 (21,2)	0,232
ХОБЛ, n (%)	14 (21,2)	10 (15,2)	0,367
БА, n (%)	2 (3)	1 (1,5)	1
Другие легочные патологии, n (%)	5 (7,6)	3 (4,5)	0,718
ОНМК, n (%)	8 (12,1)	11 (16,7)	0,621
ТИА, n (%)	0 (0)	1 (1,5)	1
Гепатит, n (%)	2 (3)	4 (6,1)	0,68

Продолжение таблицы 1

Характеристики	НО группа, n=66	Контрольная группа, n=66	Р
Нб, г/л, M±SD	137±14,2	133±20,2	0,249
PLT, x10 ⁹ , M±SD	192 [170; 136]	208 [168; 239]	0,502

ИМТ – индекс массы тела, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХСН – хронической сердечной недостаточности (функциональный класс по классификации New-York Heart Association), ГБ – гипертоническая болезнь, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ФП – фибрилляция предсердий, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА – транзиторная ишемическая атака, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Нб – гемоглобин, PLT – тромбоциты.

Таблица 2 – Медикаментозная терапия в стационаре до оперативного вмешательства

Характеристики	НО группа, n=66	Контрольная группа, n=66	Р
иАПФ/БРА, n (%)	48 (72,7)	50 (75,8)	0,691
Диуретики, n (%)	36 (54,5)	37 (56,1)	0,861
Дигоксин, n (%)	1 (1,5)	4 (6,1)	0,365
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	34 (51,5)	38 (57,6)	0,484
Дезагреганты, n (%)	2 (3)	2 (3)	1
Антикоагулянты, n (%)	64 (97)	66 (100)	0,496
Статины, n (%)	58 (87,9)	58 (87,9)	1
Нитраты, n (%)	5 (7,6)	7 (10,6)	0,763
Бета-блокаторы, n (%)	62 (93,9)	58 (87,9)	0,365
Амиодарон, n (%)	4 (6,1)	7 (10,6)	0,531

иАПФ — ингибиторы ангиотензин превращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина.

Таблица 3 – Интраоперационные характеристики пациентов

Характеристики	НО группа, n=66	Контрольная группа, n=66	P
Спектр оперативных вмешательств			0,275
Изолированное коронарное шунтирование, n (%)	45 (68,2)	42 (63,6)	
Одна процедура (не коронарное шунтирование), n (%)	10 (15,2)	5 (7,6)	
Две процедуры, n (%)	8 (12,1)	14 (21,2)	
Три процедуры и более, n (%)	3 (4,5)	5 (7,6)	
Количество дистальных анастомозов у пациентов с КШ			0,855
1, n (%)	1 (1,9)	2 (3,8)	
2, n (%)	10 (18,5)	8 (15,1)	
3, n (%)	32 (59,3)	30 (56,6)	
4, n (%)	11 (20,4)	13 (24,5)	
Продолжительность ИК, мин, Ме [25; 75]	93,5 [79; 112]	96 [87; 106]	0,23
Продолжительность пережатия аорты, мин, Ме [25; 75]	59,5 [44; 72]	55 [45; 77]	0,79
Механическая поддержка кровообращения, n (%)	1 (1,5)	0 (0)	1
ПДКВ во время оперативного вмешательства, см H ₂ O, Ме [25; 75]	8 [5; 8]	8 [5; 8]	0,505
ПДКВ в раннем послеоперационном периоде, см H ₂ O, Ме [25; 75]	8 [7; 8]	8 [7; 8]	0,513
ИВЛ во время ИК			0,493
Прежние параметры ИВЛ, n (%)	32 (48,5)	35 (53)	
Редуцированные параметры ИВЛ, n (%)	13 (19,7)	8 (12,1)	
Апноэ, n (%)	21 (31,8)	23 (34,8)	
Риск развития пневмонии после операции			0,456
Низкий риск, n (%)	3 (4,5)	1 (1,5)	
Умеренный риск, n (%)	42 (63,6)	39 (59,1)	
Высокий риск, n (%)	21 (31,8)	26 (39,4)	
Риск развития пневмонии после операции, баллов, Ме [25; 75]	13 [11; 16]	14 [12; 17]	0,441

КШ – коронарное шунтирование, ПАК – протезирование аортального клапана, ПЛМК – пластика митрального клапана, ПЛТК – пластика трикуспидального клапана, ПрМК – протезирование митрального клапана, ЛЖ – левый желудочек, ДМПП – дефект межпредсердной перегородки, ПП – правое предсердие, РЧА – радиочастотная абляция, ИК – искусственное кровообращение.

Для демонстрации сопоставимости исследуемых групп, оценки и стратификации риска неблагоприятных респираторных событий использовалась прогностическая шкала HMPRF [238]. Оценка производилась дважды: 1 – до операции на основании предоперационных данных (характеристики интра и послеоперационного периодов не учитывались), 2 – после выписки больного из стационара (когда риск можно было оценить с учетом всех госпитальных событий). Данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Информация о риске неблагоприятных респираторных событий

Характеристики	НО группа, n=66	Контрольная группа, n=66	P
Риск развития неблагоприятных респираторных событий по предоперационным данным			
Низкий, n (%)	0 (0)	0 (0)	0,701
Умеренный, n (%)	46 (69,7)	48 (72,7)	
Высокий, n (%)	20 (30,3)	18 (27,3)	
Риск развития неблагоприятных респираторных событий по предоперационным данным, баллов, Me [25; 75]	13,5 [11; 17]	14 [10; 17]	0,879
Риск развития неблагоприятных респираторных событий по послеоперационным данным			
Низкий, n (%)	0 (0)	0 (0)	0,712
Умеренный, n (%)	43 (65,2)	45 (68,2)	
Высокий, n (%)	23 (34,8)	21 (31,8)	
Риск развития неблагоприятных респираторных событий по послеоперационным данным, баллов, Me [25; 75]	13,5 [11; 17]	14 [10; 17]	0,943

2.3.4 Протокол периоперационного обеспечения

Методика проведения общей анестезии была одинаковой для пациентов обеих групп. Перед началом общей анестезии пациентам проводили премедикацию, которая включала в себя наркотический анальгетик, бензодиазепин и антигистаминный препарат. Для вводной анестезии использовали фентанил в дозе 3–5 мкг/кг и пропофол, который вводили методом титрования по 40 мг каждые 10 секунд до появления клинических признаков общей анестезии [120]. Для достижения нейромышечной блокады применяли рокурония бромид в дозе 0,6–0,9 мг/кг массы тела. В целях обеспечения общей анестезии применяли севофлуран 2–3 об. %. Во время ИК проводилось внутривенное введение фентанила 3–5 мкг/кг/ч и пропофола 4 мг/кг/ч. ИВЛ проводили с помощью аппарата Drager Primus по полузакрытому контуру в режиме volume control ventilation с дыхательным объёмом 6 мл/кг идеальной массы тела. FiO_2 устанавливали в зависимости от клинической ситуации. РЕЕР устанавливали в зависимости от индекса массы тела: при массе тела менее 30 кг — 5 см H_2O , от 30 до 34,9 кг — 8 см H_2O , более 35 кг — 10 см H_2O или в зависимости от клинической ситуации и сопутствующих заболеваний пациента [14]. Мы стремились продолжать ИВЛ во время основного этапа операции с прежними параметрами, но в зависимости от потребностей хирургов могли проводить её в редуцированном режиме ($FiO_2 = 21\%$, ПДКВ = 5 см H_2O , ДО = 3 мл/кг, ЧДД = 6 в мин) или полностью прекращать. Маневр рекрутирования альвеол выполняли после окончания ИК, после поступления в ОРИТ, а также при необходимости.

В процессе хирургического вмешательства осуществлялся мониторинг показателей, включая: мониторинг ЭКГ, инвазивный мониторинг АД, измерение центрального венозного давления (ЦВД), пульсоксиметрию, пищеводную термометрию с использованием монитора Infinity Delta XL (Drager, Германия). Для мониторинга ЦВД, проведения инфузионно-трансфузионной терапии и введения лекарственных средств была выполнялась катетеризация правой

внутренней яремной вены с использованием венозного катетера 7F Certofix (B Braun, Германия). Для инвазивного мониторинга АД и забора артериальной крови катетеризировали *arteria radialis sinistra*. Для контроля диуреза катетеризировали мочевой пузырь с использованием катетера Фолея 12F [120]. Кислотно-основное состояние и газовый состав крови контролировали сразу после интубации трахеи, после начала ИК, каждые 30 минут в течение ИК и после его завершения.

ИК проводилось в неп пульсирующем режиме с перфузионным индексом 2,8 л/мин/м². Прайм состоял из раствора желатина 4% – 500 мл, 500 мл сбалансированного кристаллоидного раствора и 200 мл 10% раствора маннитола. Подключение ИК осуществлялось по схеме «аорта — правое предсердие» или «аорта — верхняя полая вена — нижняя полая вена». Для предотвращения тромбообразования применялся гепарин в дозе 3 мг/кг с поддержанием уровня времени активированного свертывания более 450 секунд. Среднее АД во время ИК поддерживалось на уровне 50–80 мм рт. ст., температура пищевода — в диапазоне 35,5–36,6 °С, уровень гемоглобина в крови — не менее 80 г/л [120].

Фармакохолодовую кристаллоидную кардиopleгию осуществляли раствором Custodiол НТК-Bretschneider (Dr. Franz Köhler Chemie GmbH, Bensheim, Германия) согласно рекомендациям производителя. Кардиоплегическая защита миокарда дополнялась локальной гипотермией, для чего применяли ледяную крошку [120].

Для нейтрализации гепарина после окончания ИК вводили протамина сульфата в соотношении 1:1. Также всем пациентам проводили блокировку фибринолиза введением 1 г транексамовой кислоты.

После окончания операции для наблюдения в раннем послеоперационном периоде пациентов переводили в ОРИТ. В условиях ОРИТ всем пациентам производили подъем головного конца кровати на 45° и придавали положение полусидя. ИВЛ проводили до момента восстановления сознания, мышечного тонуса (на основании теста Гейла) и спонтанного дыхания. По достижении данных критериев при условии стабильности гемодинамики и отсутствия

признаков кровотечения выполняли экстубацию трахеи. Сразу после экстубации трахеи мы начинали проводить респираторную физиотерапию и активизацию. В периоперационном периоде мы придерживались рестриктивной тактики как проведения гемотрансфузий, так и проведения инфузионной терапии.

Расширение режима и перевод пациентов из ОРИТ осуществляли при условии отсутствия неврологического дефицита, стабильных витальных функций (гемодинамики и газообмена), уровне диуреза более 0,5 мл/кг/ч [14].

2.3.5 Методика доставки оксида азота

В качестве источника NO мы использовали прибор Тианокс, который синтезирует NO из атмосферного воздуха непосредственно во время проведения доставки NO и имеет блок мониторинга уровня NO и NO₂.

Для доставки NO через контур аппарата ИВЛ в инспираторную его часть встраивали переходник с разъемом Люэра (для подключения магистрали подачи газа) и фильтр с натронной известью для сорбции NO₂. Непосредственно перед интубационной трубкой встраивали еще один переходник с разъемом Люэра для подключения газоанализатора. Дозу NO выставляли в зависимости от потока газовой смеси в дыхательном контуре таким образом, чтобы концентрация вдыхаемого NO составляла 80 ppm.

Доставку NO в контур экстракорпоральной циркуляции проводили посредством вставки двух переходников 1/4–1/4 с разъемом Люэра в газовоздушную магистраль между смесителем газов и оксигенатором. В проксимальный из них подключали магистраль подачи NO, дистальный располагали как можно ближе к оксигенатору. Он предназначался для подключения газоанализатора, позволяющего контролировать уровни NO и NO₂. Доза NO выставлялась в зависимости от потока воздушной смеси так, чтобы концентрация NO составляла 80 ppm.

2.3.6 Контроль безопасности доставки NO

Во время доставки NO мы непрерывно контролировали уровень NO и NO₂ в газо-воздушной смеси. Целевая концентрация NO составляла 80 ppm. В нашем исследовании был регламентирован контроль и поддержание уровня NO₂ не выше 3 ppm. Уровень MetHb непрерывно контролировался с помощью периферического пульсоксиметра с возможностью измерения фракционной сатурации (технология Masimo Rainbow Set) и поддерживался на уровне не выше 5% от общей концентрации гемоглобина.

2.4 МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичной конечной точкой являлась величина p_aO_2/FiO_2 через 24 ч после оперативного вмешательства. Вторичными конечными точками были частота ОДН через 24 ч после оперативного вмешательства, величина Q_s/Q_t через 24 ч после оперативного вмешательства, Cst после интубации трахеи и после окончания оперативного вмешательства, сывороточный уровень сурфактантного белка D (SP-D) после интубации трахеи и после окончания операции, частота послеоперационных легочных осложнений (пневмония, ОРДС, ателектаз, ИВЛ более 48 ч, реинтубация трахеи), продолжительность ИВЛ, потребность в проведении торакоцентеза по поводу гидроторакса во время госпитализации, продолжительность пребывания в ОРИТ, частота повторной госпитализации в ОРИТ, продолжительность госпитализации, частота достижения концентрации MetHb $\geq 5\%$ от общего Hb крови, частота превышения концентрации NO₂ > 3 ppm в доставляемой газовой смеси, факторы риска ОДН через 24 ч после операции у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий. Также мы оценили особенности течения послеоперационного периода и частоту послеоперационных осложнений.

ОДН регистрировали при снижении p_aO_2/FiO_2 ниже 300 [108] или при потребности в применении методик респираторной поддержки для его поддержания ≥ 300 [5]. Пневмонию диагностировали по результату оценки пациентов по шкале клинической оценки легочной инфекции (CPIS). ОРДС диагностировали в соответствии с Берлинскими дефинициями [184]. Наличие ателектаза определяли на основании рентгенограммы, проведенной на следующий день после операции после удаления дренажей. Продолжительность ИВЛ определяли, как время от момента поступления пациента в ОРИТ до экстубации трахеи.

2.4.1 Методика определения p_aO_2/FiO_2

p_aO_2/FiO_2 определяли через 24 ч после операции. Для определения p_aO_2 производили забор пробы артериальной крови из катетера лучевой артерии, после чего пробу крови анализировали в анализаторе STAT PROFILE Critical Care Xpress (Nova Biomedical, США). Важно отметить, что забор проб крови для определения p_aO_2/FiO_2 выполняли до инициации протокола определения Q_s/Q_t , чтобы избежать любого искажения результата.

p_aO_2/FiO_2 рассчитывали по формуле:

$$p_aO_2/FiO_2 = \frac{p_aO_2}{FiO_2}$$

где:

p_aO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови;

FiO_2 — концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

2.4.2 Клинические исследования

Для оценки течения послеоперационного периода нами анализировались следующие клинические характеристики: частота ОДН через 24 ч после оперативного вмешательства, частота выявления осложнений в

послеоперационном периоде (пневмония, ОРДС, ателектаз, ИВЛ более 48 ч, реинтубация трахеи), продолжительность ИВЛ, потребность в проведении торакоцентеза по поводу гидроторакса во время госпитализации, продолжительность пребывания в ОРИТ, частота повторной госпитализации в ОРИТ, продолжительность госпитализации.

2.4.3 Методика определения фракции легочного шунта

Расчет Q_s/Q_t производили через 24 ч после операции. Перед забором проб артериальной и смешанной венозной крови мы повышали FiO_2 до 80% (или максимально возможного), чтобы обеспечить насыщение кислородом капиллярной крови альвеол (ScO_2) до 100%. Пациентам с самостоятельным дыханием атмосферным воздухом производили доставку увлажненного кислорода с потоком 15 л/мин. Через 5 мин производили одномоментный забор проб крови из центрального венозного катетера и артериального катетера для определения их газового состава, после чего FiO_2 снижали до минимально необходимого. Пробы крови анализировали в анализаторе STAT PROFILE Critical Care Xpress (Nova Biomedical, США).

Q_s/Q_t рассчитывали по формуле:

$$\frac{Q_s}{Q_t} = \frac{CcO_2 - CaO_2}{CcO_2 - CvO_2} \times 100$$

$$CcO_2 = (Hb \times 1,36) \left(\frac{ScO_2}{100} \right) + (p_aO_2 \times 0,0031)$$

$$CaO_2 = (Hb \times 1,36) \left(\frac{SaO_2}{100} \right) + (p_aO_2 \times 0,0031)$$

$$CvO_2 = (Hb \times 1,36) \left(\frac{SvO_2}{100} \right) + (p_vO_2 \times 0,0031)$$

где:

Q_s — кровоток шунта;

Q_t — общий кровоток;

CcO_2 — содержание кислорода в крови легочных капилляров (mL/dL);

CaO_2 — содержание кислорода в артериальной крови (mL/dL);

CvO_2 — содержание кислорода в венозной крови (mL/dL);

Hb — гемоглобин (г/л);

ScO_2 — насыщение кислородом капиллярной крови альвеол (%);

p_aO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови (мм. рт. ст.);

S_aO_2 — насыщение кислородом артериальной крови (%);

S_vO_2 — насыщение кислородом венозной крови (%);

p_vO_2 — парциальное давление кислорода в смешанной венозной крови (мм. рт. ст.).

2.4.4 Методика определения комплаенса респираторной системы

Измерение Cst производили на двух этапах: 1 — сразу после интубации трахеи, 2 — при поступлении пациента из операционной в ОРИТ. Для измерения мы снижали ЧДД до 4 в мин и фиксировали показатели (ДО, ПДКВ, Pplateau) третьего принудительного вдоха после коррекции параметров ИВЛ, после чего возвращали ЧДД к исходному значению.

Cst рассчитывали по формуле:

$$Cst = \frac{ДО}{P_{plateau} - ПДКВ}$$

где:

ДО — дыхательный объем;

Pplateau — давление плато;

ПДКВ — положительное давление конца выдоха.

2.4.5 Методика определения уровня сурфактантного белка D в сыворотке крови

Уровень сурфактантного белка D (SP-D) в сыворотке крови определялся на двух этапах исследования: 1 — после интубации трахеи, 2 — при поступлении в ОРИТ после операции.

Для определения SP-D образцы смешанной венозной крови набирали в вакутейнеры BD Vakuteiner (USA). После центрифугирования в течение 15 мин при 3000 оборотах/мин сыворотку немедленно замораживали. При накоплении необходимого количества проб ее размораживали, SP-D определяли в образцах сыворотки крови с использованием коммерческой тест-системы RayBio® Human SP-D (Surfactant Protein-D) ELISA (RayBiotech, Inc.) согласно рекомендациям производителя [12]. Результаты измерения выражали в нг/мл. Диапазон измеряемых концентраций составлял 0-100 нг/мл. Согласно инструкции, предоставленной производителем тест-системы, минимальное определяемое значение SP-D составляет 0,12 нг/мл с коэффициентом вариации между анализами менее 12% [12].

2.4.6 Методика выявления факторов риска послеоперационной острой дыхательной недостаточности

Для выявления факторов риска ОДН через 24 ч после операции мы подробно фиксировали большой массив клинико-демографических и периоперационных данных для их дальнейшей статистической обработки.

2.5 МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и

визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.27 (разработчик — IBM Corporation).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [25; 75]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t -критерий Стьюдента. Полученные значения t -критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U -критерий Манна-Уитни. Рассчитанные значения U -критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался относительный риск (ОР). С целью проецирования полученных значений ОР на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% ДИ.

При сравнении средних показателей, рассчитанных для связанных выборок, использовался парный t-критерий Стьюдента. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками при распределении показателя отличным от нормального нами применялся W-критерий Уилкоксона.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод — расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Значения коэффициента корреляции ρ интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых.

Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Расчет размера выборки

При планировании работы было проведено пилотное исследование ($n=40$), показавшее различный уровень p_aO_2/FiO_2 в группе NO и контрольной группе через 24 ч после оперативного вмешательства: 368 в группе NO и 333 в контрольной группе, $SD \approx 71$. На основе этих данных был произведен расчет по формуле Бланда необходимого для достижения средней мощности (80%) применения статистических критериев размера каждой из 2 групп пациентов $n=66$ (всего $n=132$) [14].

ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

3.1.1 Влияние доставки оксида азота на показатели, характеризующие функциональное состояние легких экспериментальных животных

Мы проанализировали p_aO_2/FiO_2 на этапах исследования (таблица 5).

Таблица 5 – p_aO_2/FiO_2 на этапах исследования, Ме [25; 75]

p_aO_2/FiO_2	NO группа, n=6	Контрольная группа, n=6	P
Исходно	430 [384; 466]	425 [390; 440]	0,699
Перед окончанием эксперимента	331 [316; 340]	302 [294; 318]	0,041
P	0,028	0,028	

p_aO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови; FiO_2 – фракция вдыхаемого кислорода.

Исходно величина показателя составляла 430 [384; 466] и 425 [390; 440] в NO и контрольной группах соответственно и значимо не различалась ($p=0,699$). Было выявлено статистически значимое снижение показателя в обеих группах в ходе эксперимента ($p=0,028$ в обеих группах). Перед окончанием эксперимента показатель был статистически значимо выше в группе NO (331 [316; 340]) в сравнении с контрольной группой (302 [294; 318]), $p=0,041$ (рисунок 2).

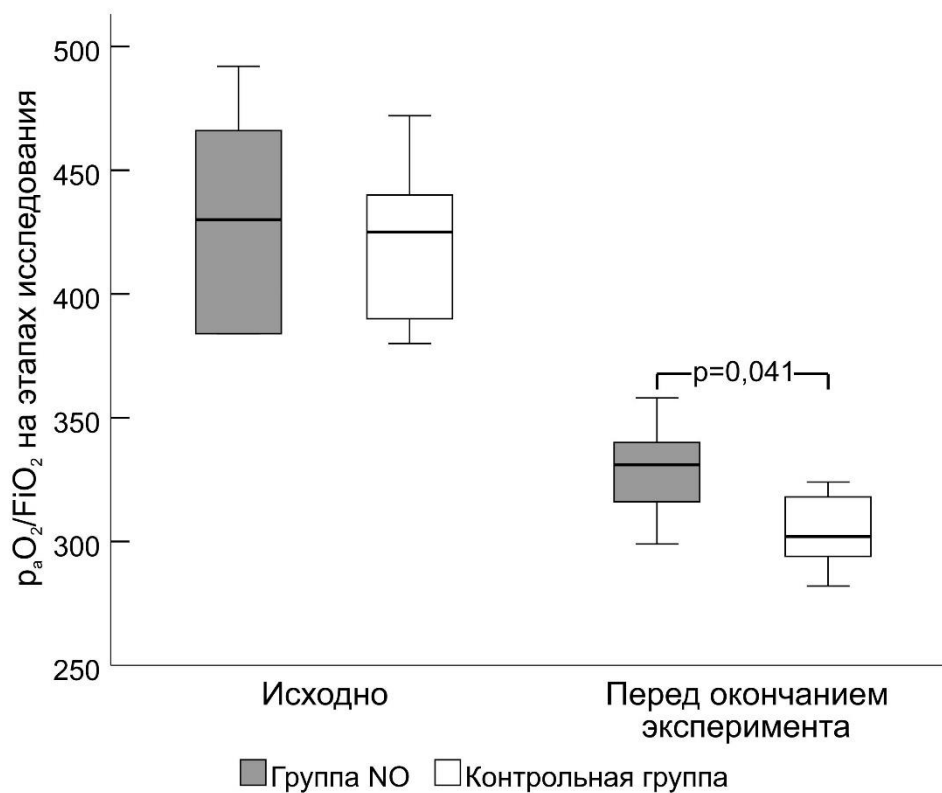


Рисунок 2 – p_aO_2/FiO_2 на этапах исследования (данные представлены в виде медиан, 25 и 75 квартилей)

Был проанализирован Cst на этапах исследования (таблица 6).

Таблица 6 – Легочный комплаенс на этапах исследования, мл/см H_2O , Ме [25; 75]

Легочный комплаенс	NO группа, n=6	Контрольная группа, n=6	P
Исходно	16,3 [15,5; 18,5]	15,7 [15,4; 16]	0,394
Перед окончанием эксперимента	15,1 [13,6; 16]	13,8 [13,3; 14,9]	0,18
P	0,028	0,028	

Исходно показатель составлял 16,3 [15,5; 18,5] мл/см H_2O и 15,7 [15,4; 16] мл/см H_2O в группе NO и контрольной группе, соответственно, статистически значимых межгрупповых различий в его величине выявлено не было ($p=0,394$). К окончанию эксперимента Cst значимо снизился у животных обеих групп

($p=0,028$ в обеих группах), составлял 15,1 [13,6; 16] мл/см H_2O и 13,8 [13,3; 14,9] мл/см H_2O в группе NO и контрольной группе, соответственно, значимых межгрупповых различий в величине Cst перед окончанием эксперимента выявлено не было ($p=0,18$).

3.1.2 Влияние доставки оксида азота на морфологическое состояние легочной ткани

Описательная морфология гистологического материала легких экспериментальных животных

В гистологических препаратах легких у баранов контрольной группы наблюдались признаки венозного полнокровия, лейкостаза, деструкции и десквамации эндотелиоцитов, периваскулярного и интерстициального отека (рисунок 3).

Капилляры имели признаки сладжа, стаза и тромбоза, нередко имел место диапедез эритроцитов (рисунок 4).

В мелких бронхах животных контрольной группы реснитчатые эпителиоциты уплощены, с признаками дистрофии (мелкое пикнотичное ядро, пенистая структура цитоплазмы, мелкие базофильные гранулы в ней), нередко с признаками десквамации и деструкции. Бокаловидные экзокриноциты нередко с признаками гиперсекреции (рисунки 3, 5).

Достаточно часто в этих бронхах визуализируются субэпителиальный отек, периваскулярная и перигландулярная лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация, нередко можно обнаружить расширение и деформацию концевых отделов белково-слизистых желез, мукоциты с признаками гиперсекреции. В мелких бронхах и терминальных бронхиолах наблюдается выраженное расширение просвета, нередко бронхоэктазы. На некоторых гистологических препаратах в респираторном отделе легкого наблюдаются признаки эмфиземы (респираторные бронхиолы расширены, альвеолярные ходы деформированы,

отмечались разрывы межалвеолярных перегородок) (рисунок 6). Ацинусы значительно изменены: в некоторых участках за счет выраженного диффузного лимфо-плазмоцитарного инфильтрата происходит сдавление просвета альвеол, другие альвеолы компенсаторно расширены.

На гистологических препаратах легких баранов группы NO также визуализируются признаки венозного полнокровия, очаговые периваскулярные лимфогистиоцитарные и плазмоцитарные инфильтраты (рисунок 7). В эпителиоцитах средних и мелких бронхов дистрофические изменения не выражены. Ацинусы имеют типичное строение.



Рисунок 3 – Гистологический препарат фрагмента легкого барана контрольной группы. Выраженное расширение просвета венул (1), периваскулярные и перибронхиальные отеки (2), диффузный лимфо-плазмоцитарный инфильтрат (3), диапедез эритроцитов (4). Окраска гематоксилином-эозином.

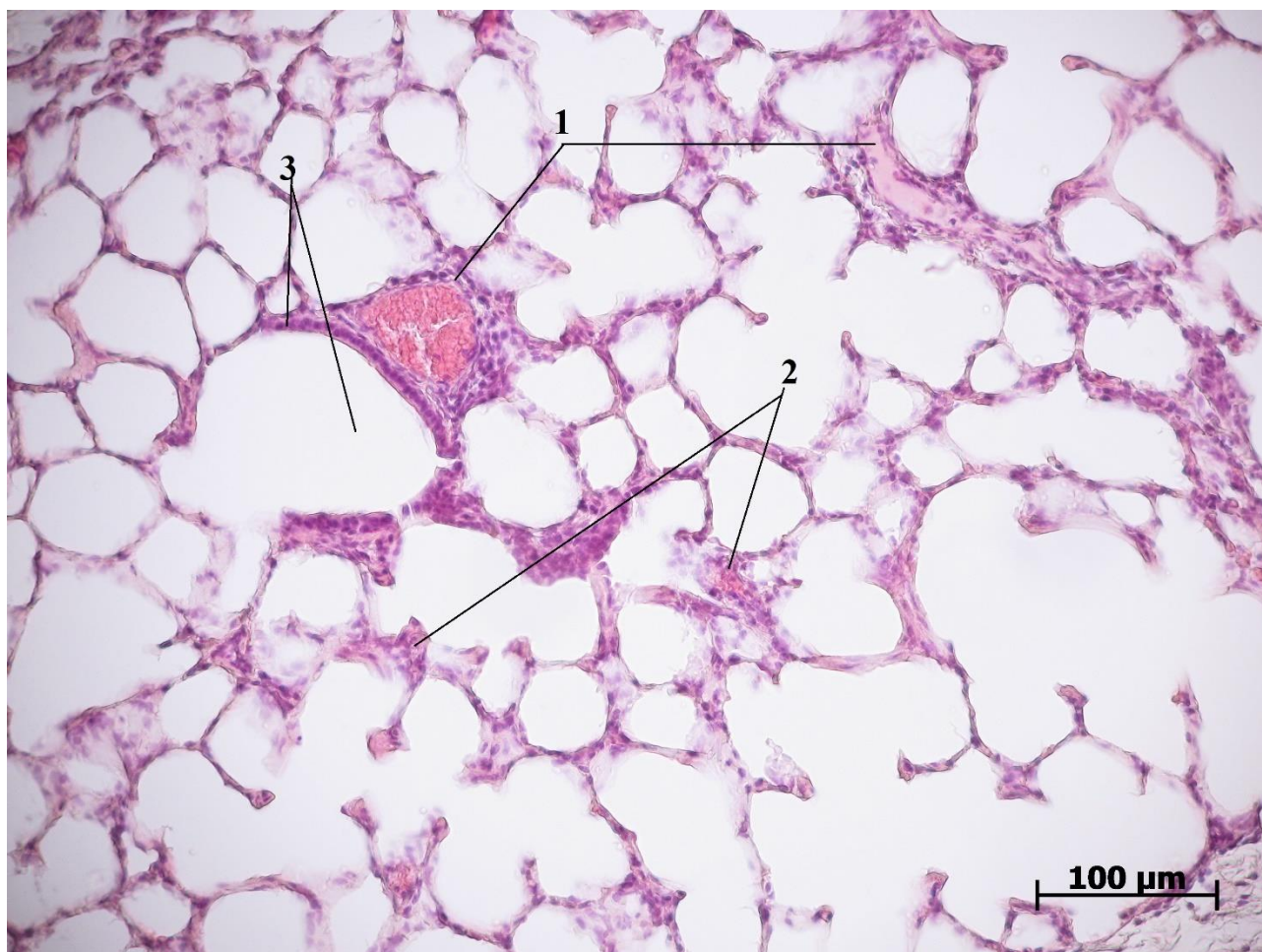


Рисунок 4 – Гистологический препарат фрагмента легкого барана контрольной группы. Выраженное расширение просвета венул, плазмостаз (1), стаз и сладж эритроцитов (1, 2), расширение просвета терминальных бронхиол (3). Окраска гематоксилином-эозином.



Рисунок 5 – Гистологический препарат фрагмента легкого барана контрольной группы. Перибронхиальный отек, лимфо-плазмоцитарная инфильтрация (1, 2), дистрофические изменения в реснитчатых эпителиоцитах (3), гиперсекреция бокаловидных клеток (4). Окраска гематоксилином-эозином.

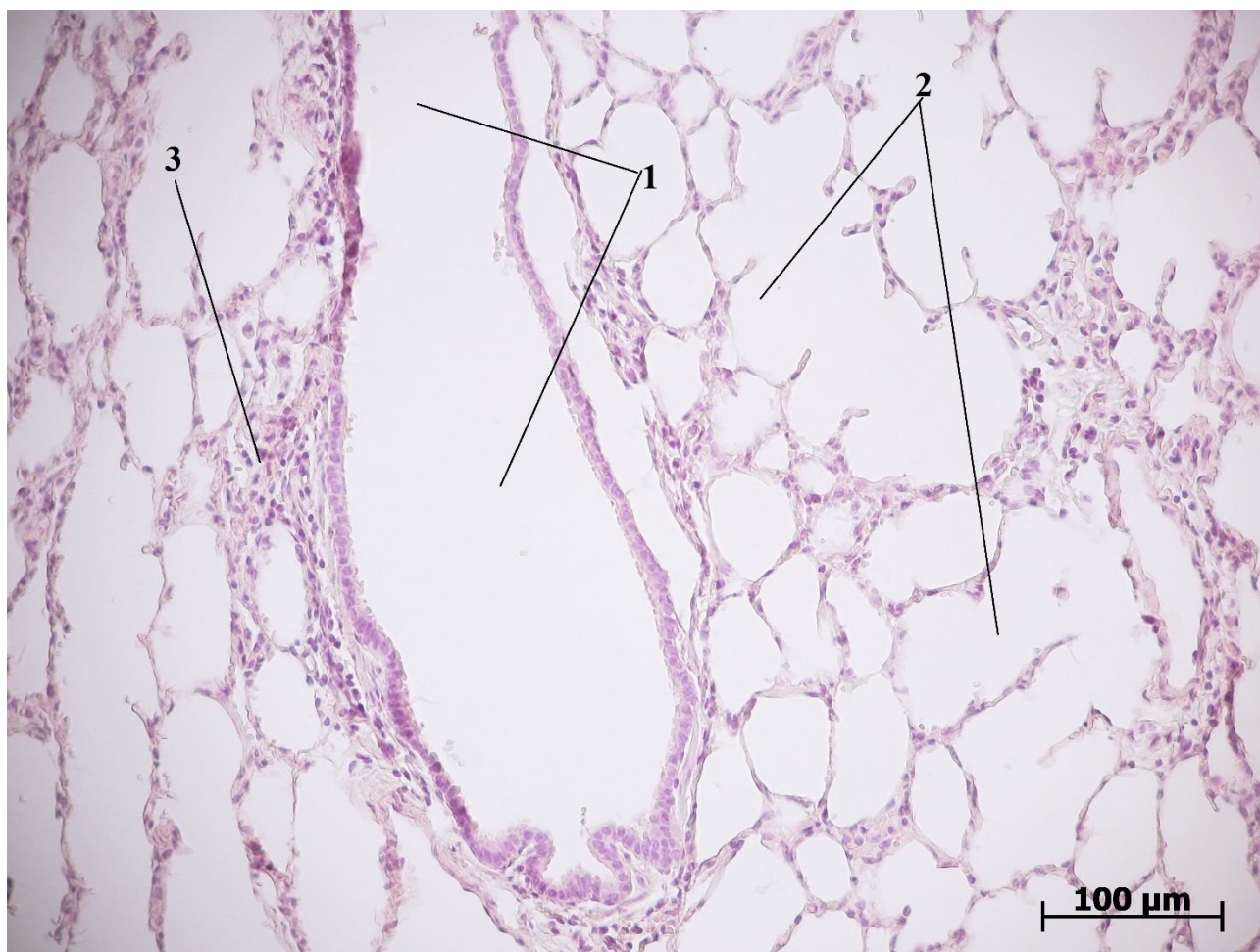


Рисунок 6. Гистологический препарат фрагмента легкого барана контрольной группы. Выраженное расширение просвета терминальной бронхиолы (1), признаки эмфиземы (2), диффузный лимфоплазмочитарный инфильтрат (3).

Окраска гематоксилином-эозином.



Рисунок 7. Гистологический препарат фрагмента легкого барана группы NO.

Очаговый перибронхиальный лимфоплазмоцитарный инфильтрат (1) и скопление лимфоцитов и плазмоцитов в межалвеолярных перегородках (2).

Окраска гематоксилином-эозином.

Морфометрическое исследование гистологического материала легких экспериментальных животных

Мы проанализировали плотность клеточного инфильтрата в гистологическом материале легких экспериментальных животных (таблица 7).

Таблица 7 – Результаты морфометрического исследования гистологического материала легких баранов

Показатель	NO группа, n=6	Контрольная группа, n=6	P
Плотность инфильтрата, кл/мм ² , Ме [25; 75]	2,5 [2; 3,51]	3,23 [2,54; 4,38]	0,006
Диаметр сосудов, мкм, Ме [25; 75]	71,1 [57,7; 97,1]	80,3 [64,5; 118]	0,26
Диаметр мелких бронхов, мкм, Ме [25; 75]	263 [228; 336]	207 [197; 281]	0,083
Диаметр терминальных бронхиол, мкм, Ме [25; 75]	148 [139; 165]	167 [140; 198]	0,172
Диаметр респираторных бронхиол, мкм, Ме [25; 75]	106 [93; 121]	114 [103; 142]	0,129
Площадь альвеол, %, Ме [25; 75]	67,7 [55,4; 73,3]	51,4 [34,1; 64]	<0,001

Плотность инфильтрата была статистически значимо ниже у баранов группы NO (2,5 [2; 3,51] кл/мм²) в сравнении с животными контрольной группы (3,23 [2,54; 4,38] кл/мм²), p=0,006 (рисунок 8).

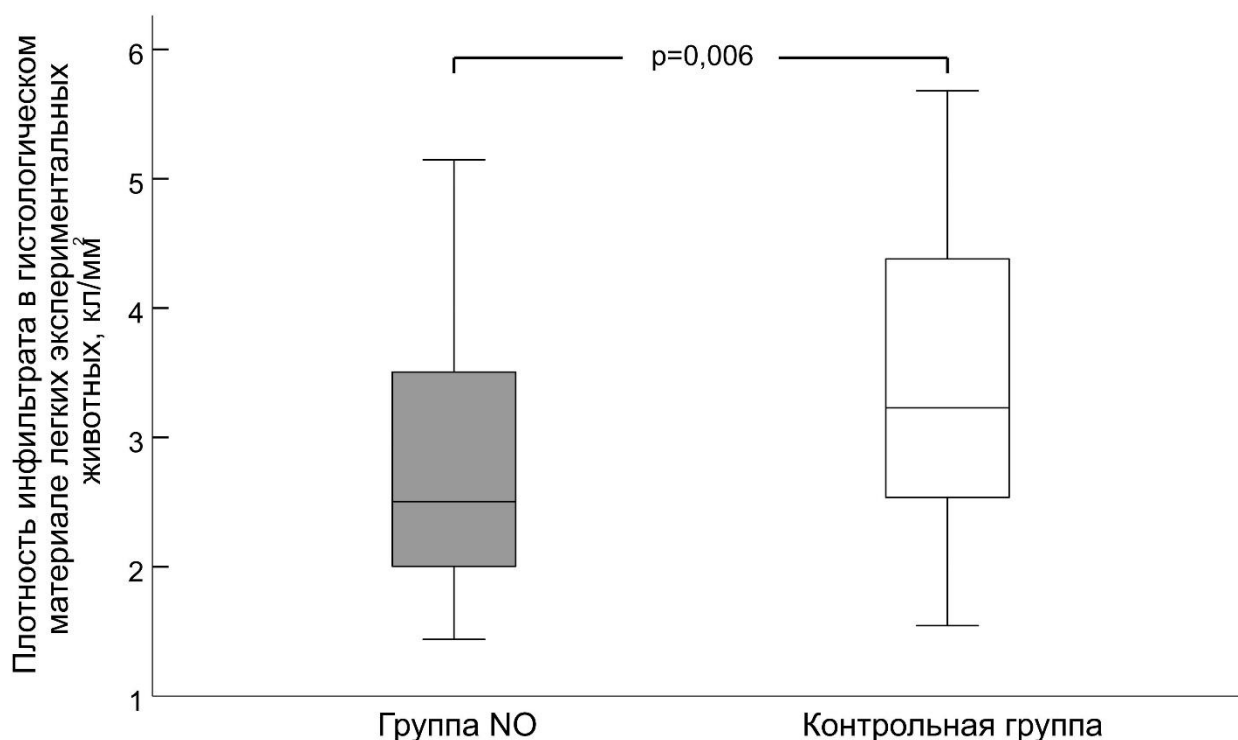


Рисунок 8 – Плотность клеточного инфильтрата в гистологическом материале легких экспериментальных животных (данные представлены в виде медиан, 25 и 75 квартилей)

Мы не обнаружили статистически значимых межгрупповых различий в диаметре сосудов микроциркуляторного русла легких ($p=0,26$), мелких бронхов ($p=0,083$), терминальных ($p=0,172$) и респираторных ($p=0,129$) бронхиол в гистологическом материале легких экспериментальных животных (таблица 7).

Мы проанализировали площадь альвеол в гистологическом материале легких экспериментальных животных (таблица 7). Между исследуемыми группами была установлена статистически значимая разница в площади альвеол, она составляла 67,7 [55,4; 73,3]% и 51,405 [34,1; 64]% в группе NO и контрольной группе, соответственно, $p<0,001$ (рисунок 9).

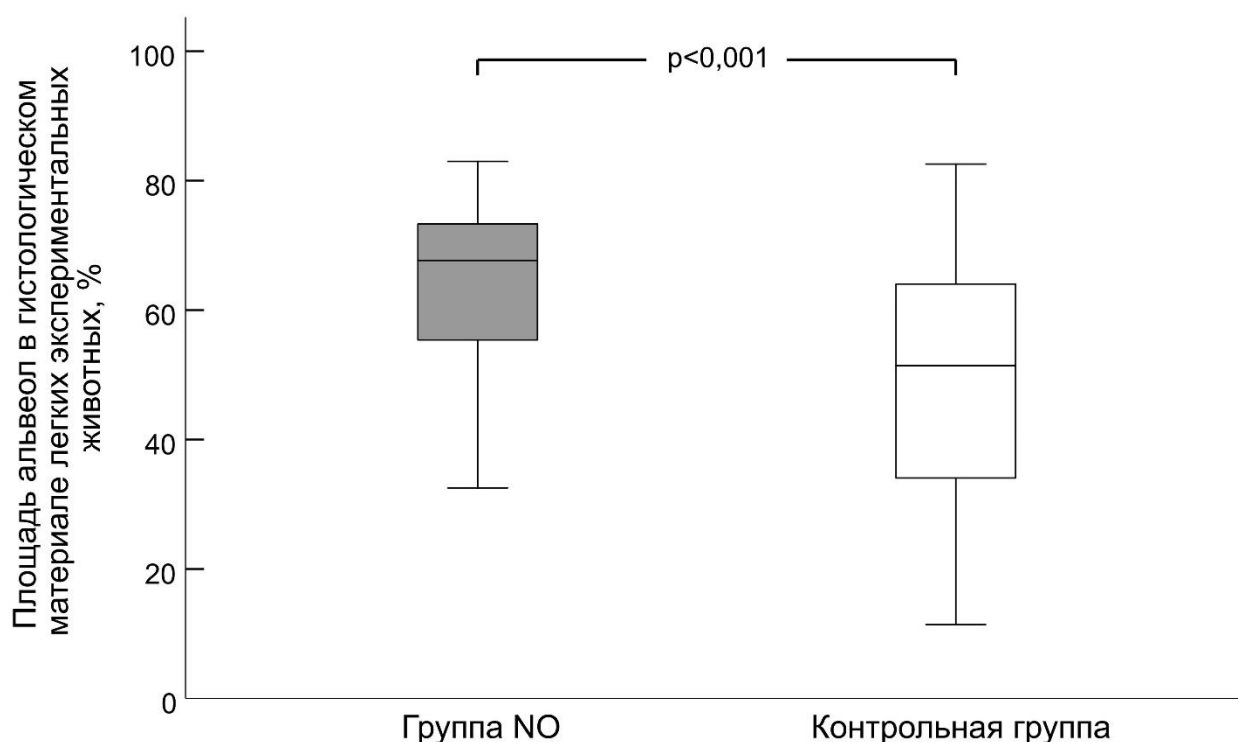


Рисунок 9 – Площадь альвеол в гистологическом материале легких экспериментальных животных (данные представлены в виде медиан, 25 и 75 квартилей)

3.1.3 Влияние доставки оксида азота на показатели энергетического обмена легочной ткани

Мы проанализировали уровень тканевого АТФ в гистологическом материале легких экспериментальных животных, забор которого был произведен перед окончанием эксперимента (таблица 8).

Таблица 8 – Показатели энергетического обмена легочной ткани

Показатель	Группа NO		Контрольная группа		P
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
АТФ, нМоль/г	5,4±0,52	4,85–5,94	3,7±0,73	2,93–4,46	0,001
Лактат, мМоль/г	11,6±2,1	9,39–13,8	13,9±1,63	12,2–15,6	0,06

АТФ – аденозинтрифосфат.

Уровень показателя составлял $5,4 \pm 0,52$ нМоль/г и $3,7 \pm 0,73$ нМоль/г в группе NO и контрольной группе, соответственно, и статистически значимо различался между группами, $p=0,001$ (рисунок 10).

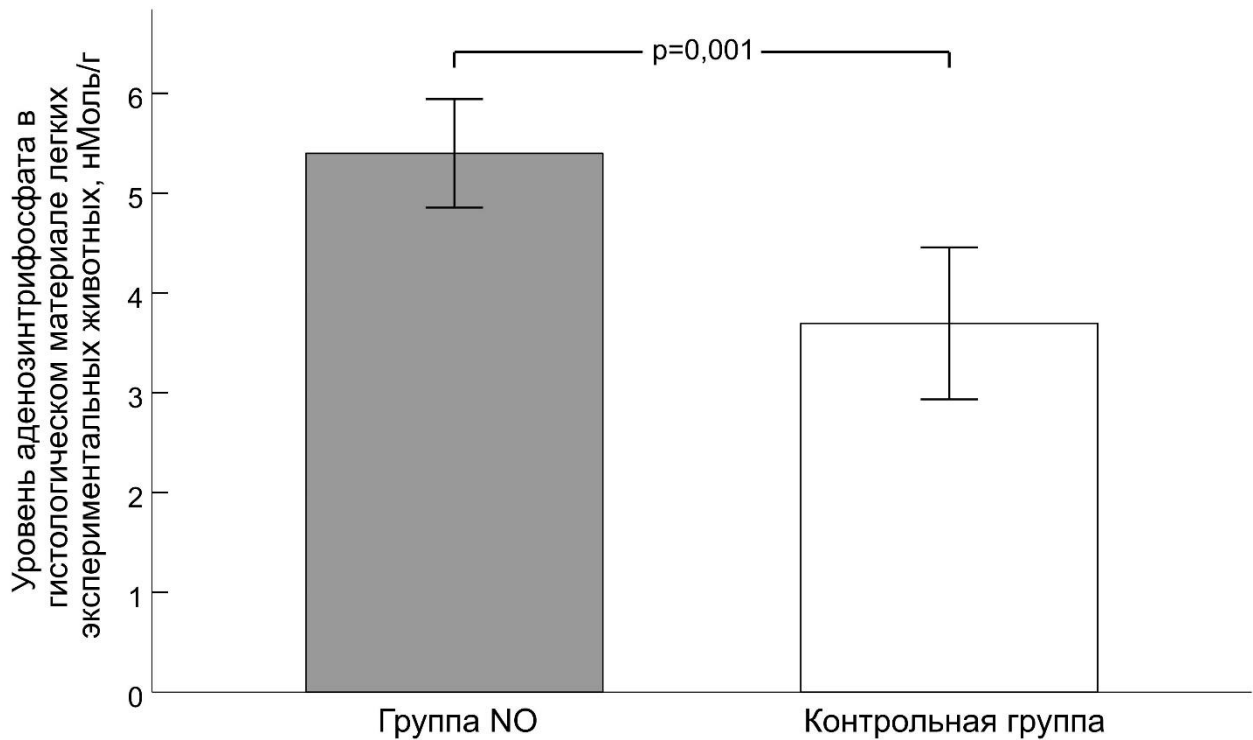


Рисунок 10 – Уровень аденозинтрифосфата в гистологическом материале легких экспериментальных животных (данные представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений)

Был произведен анализ уровня лактата в гистологическом материале легких экспериментальных животных, забор которого был произведен перед окончанием эксперимента (таблица 8).

Величина показателя составляла $11,6 \pm 2,1$ нМоль/г и $13,9 \pm 1,63$ нМоль/г в группе NO и контрольной группе, соответственно, и статистически значимо не различалась между группами, $p=0,06$ (рисунок 11).

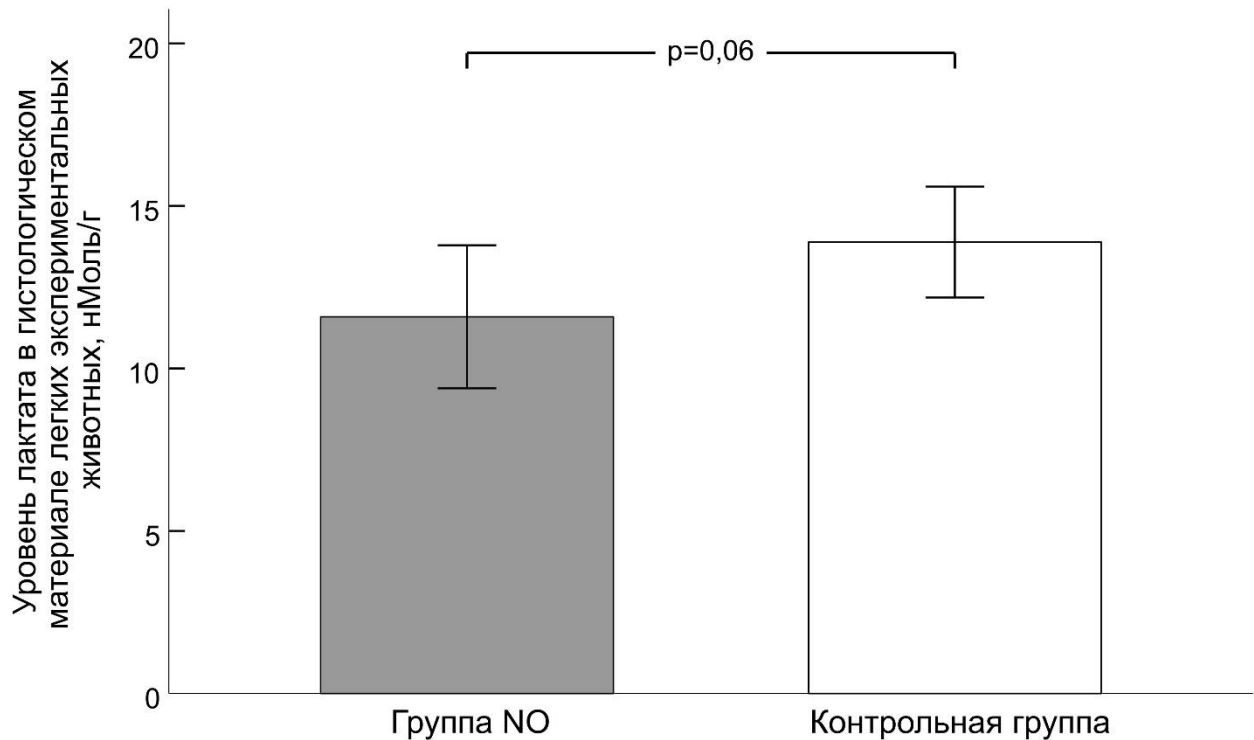


Рисунок 11 – Уровень лактата в гистологическом материале легких экспериментальных животных (данные представлены в виде медиан, 25 и 75 квартилей)

3.1.4 Обсуждение полученных результатов

В данном исследовании нам удалось продемонстрировать пульмонопротективный эффект NO у экспериментальных животных при моделировании продленного ИК. Доставка NO ограничила повреждающее действие ИК, что подтверждается лучшим морфофункциональным состоянием легких и показателями энергетического обмена легких баранов группы NO в сравнении с баранами контрольной группы. Органопротективный эффект был реализован на всех уровнях: воздухоносные пути, респираторный отдел легких, интерстиций, сосуды микроциркуляторного русла.

Результаты морфометрии гистологического материала легких экспериментальных животных показали, что доставка NO значительно снижала инфильтрацию паренхимы легких клетками крови. В условиях ИРП

мигрировавшие в ткань нейтрофилы и лимфоциты высвобождают значительное количество биологически активных веществ, в том числе АФК, результатом чего является разрушение структурных единиц ткани легкого [69].

Воздухоносные пути экспериментальных животных контрольной группы были изменены в большей степени, что выражалось в инфильтрации и отеке их стенки, изменении диаметра мелких бронхов, нарушении целостности эпителия и гиперсекреции бокаловидных экзокриноцитов. Данные морфологические изменения клинически могут проявляться повышением сопротивления дыхательных путей [121]. При морфометрическом исследовании нами обнаружена тенденция к увеличению диаметра мелких бронхов баранов группы NO, что подтверждается данными литературы, свидетельствующими о бронходилатирующем эффекте NO [17]. Наиболее вероятно, что различий в диаметре бронхиол не было выявлено в связи с отсутствием у них мышечной оболочки — точки приложения NO как бронходилататора.

Сурфактант, вырабатывающийся и в значительном количестве депонирующийся в альвеолоцитах 2 типа, является важным фактором, влияющим на поверхностное натяжение альвеол. Описанные микроскопические изменения респираторных отделов легких баранов контрольной группы, связанные с разрушением альвеолоцитов и не наблюдавшиеся в группе NO, могут быть ассоциированы с дефицитом сурфактанта, снижением поверхностного натяжения альвеол, усилением ателектотравмы и снижением Cst.

Легочная вазодилатация — самое известное и наиболее изученное свойство NO [27], однако морфометрическое исследование легких не продемонстрировало значимых различий в величине диаметра микрососудов легких. Вазодилатирующий эффект NO в первую очередь связан с его влиянием на тонус артериол [27]. В данном исследовании анализировался суммарный диаметр всех сосудов микроциркуляторного русла, но не было получено значимых различий в величине данного показателя [13]. Улучшение реологических свойств крови при действии NO подтверждается фактом

снижения количества сосудов микроциркуляторного русла с явлениями тромбоза и стаза форменных элементов крови в гистологическом материале легких экспериментальных животных, что согласуется с данными литературы [78].

Нами были получены важные знания о влиянии NO на показатели энергетического обмена ткани легких. Более высокий уровень АТФ и более низкий уровень лактата в гистологическом материале баранов группы NO могут говорить об NO-опосредованной оптимизации доставки кислорода к клеткам легочной ткани, ограничении ИРП и окислительного стресса. Результатом этого является продемонстрированное нами улучшение морфологического состояния ткани органа.

NO применяется для синдромальной терапии критической гипоксемии при различных заболеваниях легких [176], поэтому межгрупповые различия в уровне p_aO_2/FiO_2 перед окончанием эксперимента весьма закономерны, так как забор проб артериальной крови выполнялся на фоне продолжающейся ингаляции NO.

У каждого из животных обеих исследуемых групп отмечалось ухудшение Cst в ходе эксперимента. В нашем исследовании не было выявлено значимой разницы в величине данного показателя перед окончанием эксперимента, вероятно, в связи с малым размером выборки, в контрольной группе он снизился на 12,1 % против снижения на 7,4 % в группе NO [13]. Значимость различий в величине Cst стала более выраженной к концу эксперимента, что подтверждается нашими данными о благоприятном влиянии NO на факторы, от которых он зависит, а именно: поверхностное натяжение альвеол, количество внесосудистой воды легких, инфильтрация паренхимы легких и проходимость воздухоносных путей [13, 117, 196].

3.2 КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

3.2.1 Показатели функционального состояния легких и послеоперационные легочные осложнения

p_aO_2/FiO_2 через 24 ч после оперативного вмешательства было значимо выше в основной группе в сравнении с контрольной группой и составлял 342 [311; 358] и 315 [284; 327] соответственно ($p<0,001$, рисунок 12).

На момент определения p_aO_2/FiO_2 5 (7,6%) субъектам основной и 12 (18,2%) субъектам контрольной группы продолжалась инвазивная ИВЛ ($p=0,117$), 1 (1,5%) субъекту основной и 2 (3%) субъектам контрольной группы проводилась НИВЛ ($p=1$), 5 (7,6%) субъектам основной и 4 (6,1%) субъектам контрольной группы проводилась высокопоточная оксигенотерапия ($p=1$). У пациентов, которым не проводилась респираторная терапия, p_aO_2/FiO_2 определялось на фоне дыхания атмосферным кислородом.

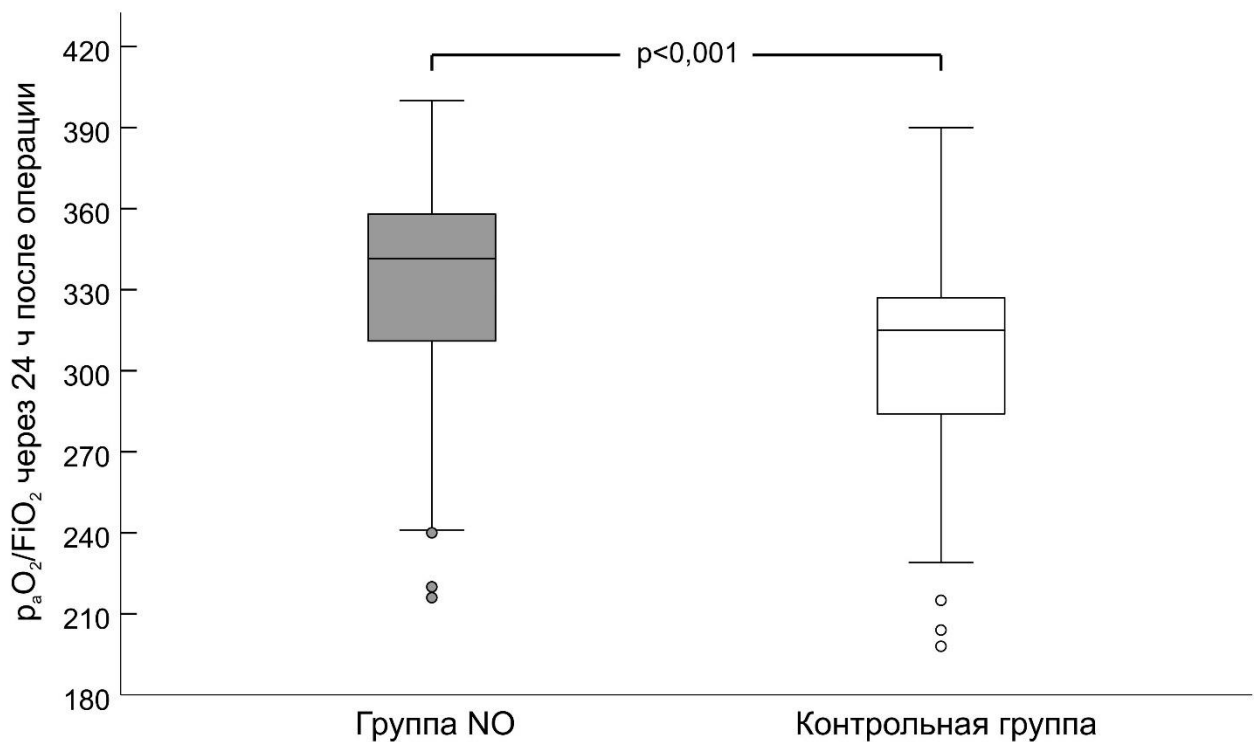


Рисунок 12 – p_aO_2/FiO_2 через 24 ч после операции (данные представлены в виде медиан, 25 и 75 квартилей)

Частота ОДН через 24 ч после операции была значимо ниже в основной группе (16,7%) в сравнении с контрольной (31,8%, $p=0,042$). Риск ОДН был в 1,91 раза выше в контрольной группе, чем в основной ($OR = 0,523$; 95% ДИ: 0,275–0,998). Между сопоставляемыми признаками отмечалась слабая связь ($V = 0,177$).

Показатель Q_s/Q_t через 24 ч после операции был значимо ниже в основной группе (9,6 [7,9; 11,6]%) в сравнении с контрольной группой (12,7 [10,7; 14,8]%, $p<0,001$, рисунок 13).

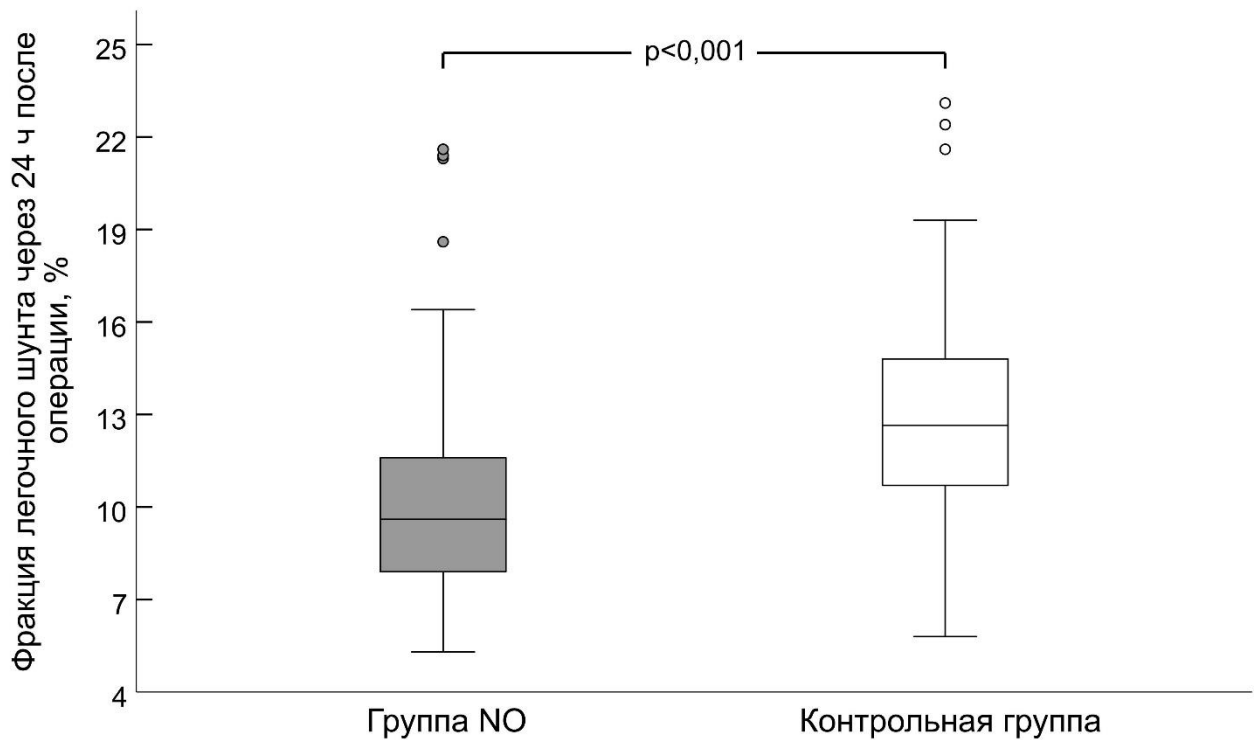


Рисунок 13 – Фракция легочного шунта через 24 ч после операции (данные представлены в виде медиан, 25 и 75 квартилей)

Были установлены статистически значимые обратные корреляционные связи между Q_s/Q_t и p_aO_2/FiO_2 в основной ($r = -0,427$; $p<0,001$) и контрольной группах ($r = -0,757$; $p<0,001$). Связи имели умеренную и заметную тесноту по шкале Чеддока в основной и контрольной группах, соответственно (рисунок 14 А, В).

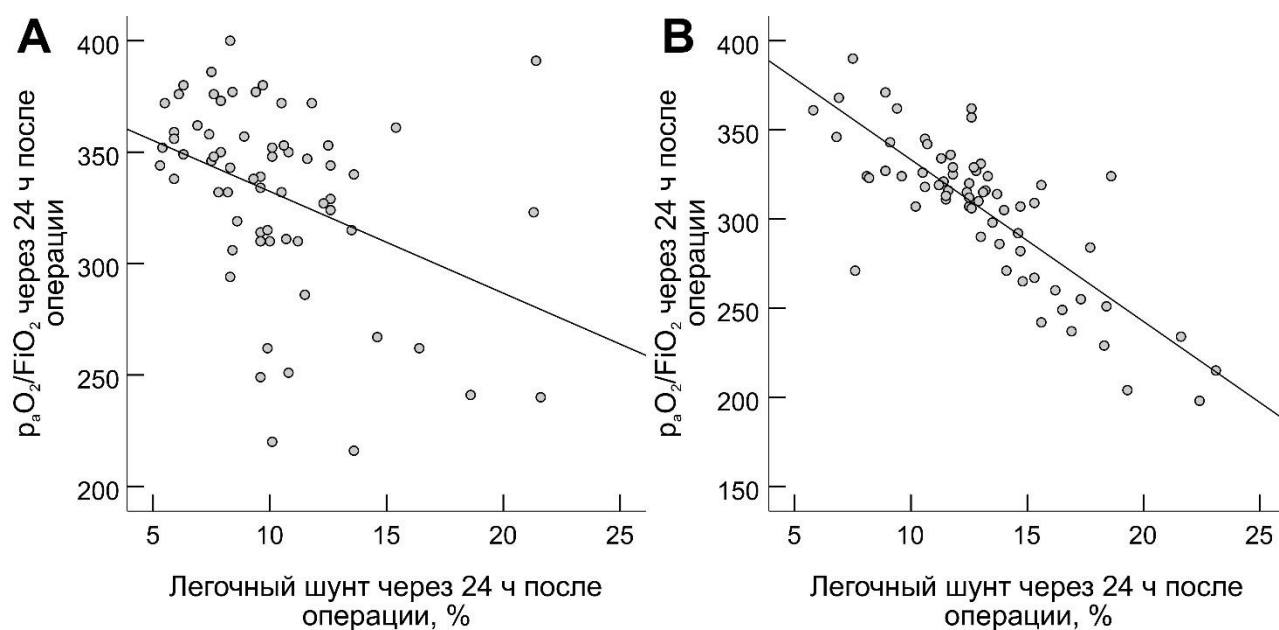


Рисунок 14 – График регрессионной функции, характеризующей зависимость p_{aO_2}/FiO_2 от легочного шунта через 24 ч после операции в основной (А) и контрольной (В) группах

Cst статистически значимо не различался между группами на этапах исследования. Выявлено статистически значимое снижение величины показателя от этапа «после интубации» к этапу «после операции» в обеих группах ($p < 0,001$) (таблица 9, рисунок 15).

Таблица 9 – Легочный комплаенс на этапах исследования, мл/см H_2O , Ме [25; 75]

Легочный комплаенс на этапах исследования	Группа NO	Контрольная группа	P
После интубации трахеи	64,3 [61,9; 68]	65,2 [60; 67,7]	0,524
После окончания операции	55 [50; 57,3]	54,6 [50,1; 59,4]	0,759
P	<0,001	<0,001	

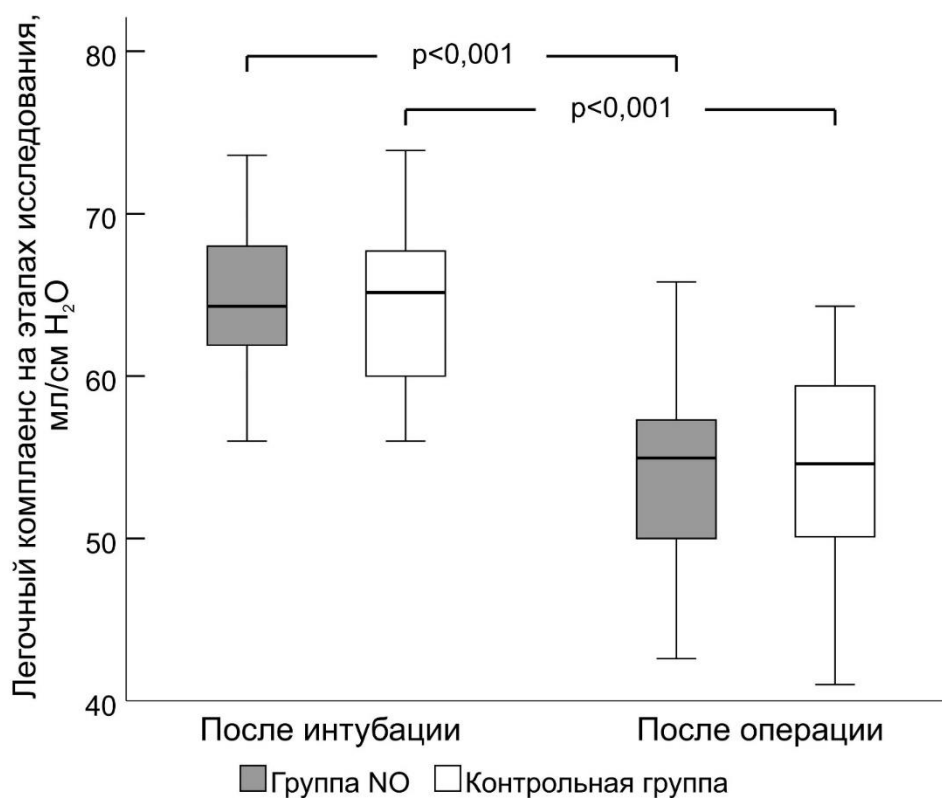


Рисунок 15 – Легочный комплаенс на этапах исследования (данные представлены в виде медиан, 25 и 75 квартилей)

28 пациентам (14 из основной и 14 из контрольной группы) был выполнен анализ SP-D сыворотки крови на этапах исследования. Не было выявлено значимых межгрупповых различий в уровне SP-D после интубации трахеи ($4,44 \pm 2,61$ нг/мл и $4,77 \pm 2,29$ нг/мл в основной и контрольной группах, соответственно, $p=0,732$) и после окончания операции ($5,01 \pm 3,27$ нг/мл и $5,29 \pm 2,68$ нг/мл в основной и контрольной группах, соответственно, $p=0,813$), при этом в контрольной группе повышение показателя было статистически значимым ($p=0,046$) в отличие от повышения в основной группе ($p=0,149$). Данные о величине SP-D на этапах исследования представлены в таблице 10 и на рисунке 16.

Таблица 10 – Уровень сурфактантного белка D на этапах исследования, нг/мл, $M \pm SD$

Уровень сурфактантного белка D на этапах исследования	Основная группа (n=14)	Контрольная группа (n=14)	P
После интубации трахеи	$4,44 \pm 2,61$	$4,77 \pm 2,29$	0,732
После окончания операции	$5,01 \pm 3,27$	$5,29 \pm 2,68$	0,813
P	0,149	0,046	

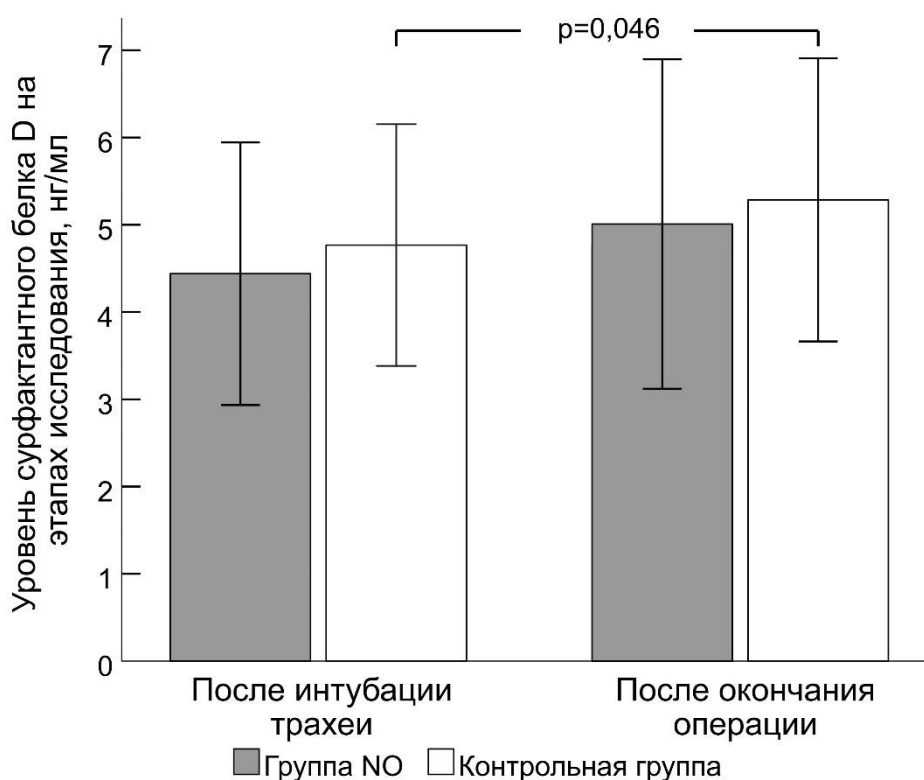


Рисунок 16 – Среднее значения уровней сурфактантного белка D на этапах исследования и их 95% доверительные интервалы

Частота послеоперационной пневмонии была статистически значимо ниже в основной группе (13,6%) по сравнению с контрольной (31,8%, $p=0,013$). Риск развития послеоперационной пневмонии был в 2,34 раза выше в контрольной группе, чем в основной ($OR = 0,429$; 95% ДИ: 0,212–0,865). Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ($V = 0,217$).

Не было статистически значимых различий в частоте развития ОРДС ($p=1$) и образования ателектазов ($p=0,473$), потребности проведения продленной ИВЛ (более 48 ч, $p=1$) и реинтубации трахеи ($p=0,365$).

Продолжительность ИВЛ составляла 515 [400; 800] мин и 580 [458; 1093] мин в основной и контрольной группах соответственно и статистически значимо не различалась ($p=0,596$). Не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий в потребности проведения торакоцетезов по причине гидроторакса ($p=0,211$) и их количестве у пациентов, которым они проводились ($p=0,957$). Группы значимо не различались по продолжительности пребывания в ОРИТ ($p=0,834$), частоте повторного поступления в ОРИТ ($p=0,744$) и продолжительности госпитализации ($p=0,481$).

Данные о частоте послеоперационных легочных осложнений представлены в таблице 11. Данные о течении послеоперационного периода представлены в таблице 12.

Таблица 11 – Данные о послеоперационных легочных осложнениях

Характеристики	НО группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	P	ОР; 95% ДИ
Послеоперационная пневмония, n (%)	9 (13,6)	21 (31,8)	0,013	0,429; 0,212–0,865
ОРДС, n (%)	0 (0)	0 (0)	1	-
Ателектаз, n (%)	23 (34,8)	27 (40,9)	0,473	0,851; 0,549–1,32
ИВЛ >48ч, n (%)	1 (1,5)	1 (1,5)	1	1; 0,064–15,6
Реинтубация трахеи, n (%)	1 (1,5)	4 (6,1)	0,365	0,25; 0,029–2,18
Продолжительность ИВЛ, мин, Me [25; 75]	590 [460; 750]	560 [440; 955]	0,956	-
Потребность в проведении торакоцентеза из-за гидроторакса, n (%)	22 (33,3)	29 (43,9)	0,211	0,759; 0,49–1,17
Количество торакоцентезов по причине гидроторакса, Me [25; 75]	1,5 [1; 2]	1,5 [1; 2]	0,957	-
Продолжительность пребывания в ОРИТ, дней, Me [25; 75]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	0,834	-
Повторное поступление в ОРИТ, n (%)	4 (6,1)	6 (9,1)	0,744	0,667; 0,197–2,25
Продолжительность госпитализации, дней, Me [25; 75]	16 [14; 20]	17 [14; 22]	0,481	-

ОРДС – острый респираторный дистресс синдром, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 12 – Данные о течении послеоперационного периода

Характеристики	Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=66)	P	ОР; 95% ДИ
ОПП, n (%)	14 (21,2)	25 (37,9)	0,036	0,56; 0,32–0,978
ЗПТ, n (%)	2 (3)	1 (1,5)	1	2; 0,186–21,7
ОИМ, n (%)	1 (1,5)	2 (3)	1	0,5; 0,046–5,38
Временная ЭКС более 48ч, n (%)	1 (1,5)	3 (4,5)	0,619	0,334; 0,036–3,13
Неврологические осложнения 1 типа, n (%)	1 (1,5)	3 (4,5)	0,619	0,334; 0,036–3,125
Неврологические осложнения 2 типа, n (%)	6 (9,1)	7 (10,6)	1	0,857; 0,304–2,42
Кровопотеря по дренажам в послеоперационном периоде, мл, Ме [25; 75]	310 [250; 400]	300 [200; 400]	0,552	-
Переливание ЭВ, n (%)	19 (28,8)	25 (37,9)	0,268	0,76; 0,466–1,24
Переливание СЗП, n (%)	9 (13,6)	6 (9,1)	0,585	1,5; 0,566–3,98
Переливание КТ, n (%)	5 (7,6)	2 (3)	0,44	2,5; 0,503–12,5
Раневая инфекция, n (%)	3 (4,5)	5 (7,6)	0,718	0,6; 0,149–2,41
Сепсис, n (%)	2 (3)	2 (3)	1	1; 0,145–6,9
Смерть, n (%)	2 (3)	3 (4,5)	1	0,667; 0,115–3,86

ОПП – острое почечное повреждение; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ЭКС – электрокардиостимуляция; ЭВ – эритроцитарная взвесь; СЗП – свежезамороженная плазма; КТ – концентрат тромбоцитов.

3.2.2 Параметры безопасности

Пиковый уровень MetHb у пациентов группы NO составлял 3,8 [3,2; 4,3]% и ни у кого не превышал 5% (min–max: 2,9–4,7).

Пиковый уровень NO₂ в доставляемой газо-воздушной смеси у пациентов группы NO составлял 1,6 [1,1; 1,8] ppm и ни у кого не превышал 3 ppm (min–max: 0,7–2,0).

3.2.3 Факторы риска острой дыхательной недостаточности через 24 ч после операции

Периоперационное проведение гемотрансфузий являлось фактором риска ОДН через 24 ч после операции, они проводились 18 (56,3%) пациентам с ОДН через 24 ч после операции против 35 (35%) пациентов без нее ($p=0,033$; ОР = 1,61, 95% ДИ 1,07–2,41).

При оценке зависимости вероятности ОДН через 24 ч после операции от продолжительности ИК и продолжительности ИВЛ были получены следующие ROC-кривые (рисунок 17).

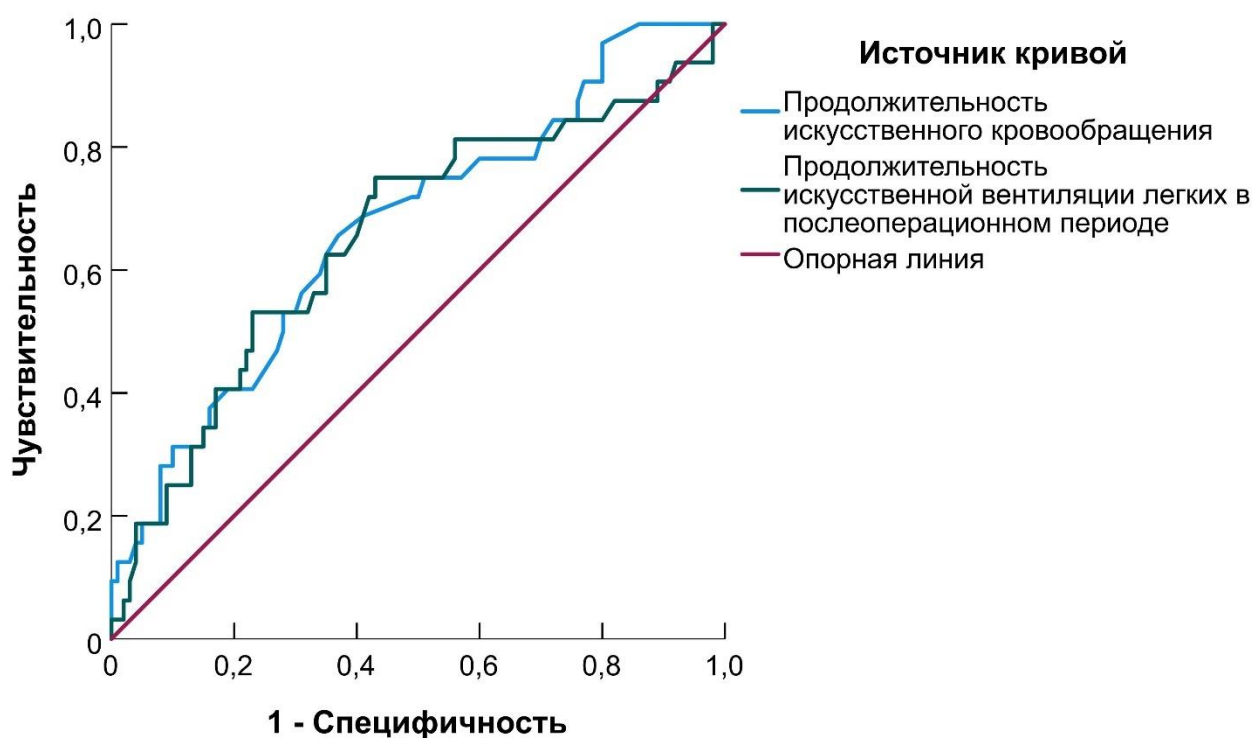


Рисунок 17 – ROC-кривые, характеризующие зависимость вероятности развития острой дыхательной недостаточности через 24 ч после операции от продолжительности искусственного кровообращения и продолжительности искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде

Полученные ROC-кривые характеризовались значениями AUC, равными $0,669 \pm 0,055$ (95% ДИ: 0,561–0,777) и $0,654 \pm 0,059$ (95% ДИ: 0,539–0,77) для продолжительности ИК и продолжительности ИВЛ соответственно. Модели были статистически значимы ($p=0,004$ и $p=0,009$ для продолжительности ИК и продолжительности ИВЛ соответственно).

Продолжительность ИК в точке cut-off составила 97 мин: при продолжительности ИК 97 мин и более отмечался высокий риск развития ОДН через 24 ч после операции. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении продолжительности ИК составляла 65,6% и 63%, соответственно.

Продолжительность ИВЛ в точке cut-off составила 628 мин: при продолжительности ИВЛ 628 мин и более отмечался высокий риск развития ОДН через 24 ч после операции. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении продолжительности ИК составляла 62,5% и 65%, соответственно.

3.2.4 Обсуждение полученных результатов

Данное проспективное рандомизированное контролируемое исследование посвящено оценке пульмонопротективных свойств NO при кардиохирургических операциях в условиях ИК. Термин «пульмонопротекция» мы понимали как комплекс мер, направленных на предотвращение специфических осложнений, поддержание нормальной структурной организации и функции органа. В проведенном экспериментальном исследовании нам удалось продемонстрировать положительное влияние NO на субстратное обеспечение ткани легких, выразившееся в NO-опосредованных повышении тканевого АТФ и снижении тканевого лактата в гистологическом материале легких экспериментальных животных. Данное исследование продемонстрировало эффективность NO-терапии, заключающуюся в повышении p_aO_2/FiO_2 и снижении частоты ОДН через 24 ч после оперативного

вмешательства в основной группе. Вероятно, это обусловлено NO-опосредованным снижением Q_s/Q_t , что подтверждает проведенный нами корреляционный анализ. Нам не удалось найти результатов других клинических исследований со схожей модальностью применения NO, оценивших данные показатели, однако при применении иных режимов дозирования у других групп пациентов наблюдались схожие эффекты NO [19, 30, 116].

На данный момент нет общепризнанных маркеров, способных объективно оценить степень повреждения легочной ткани. В этом исследовании для данной цели использовался SP-D сыворотки крови. SP-D — это белок, входящий в состав сурфактанта, в значительном количестве депонирующийся в альвеолоцитах 2 типа [71]. Несмотря на то, что нам не удалось показать значимых межгрупповых различий в уровне показателя после окончания операции, его повышение было статистически значимым только в контрольной группе, что может говорить об ограничении повышения проницаемости альвеолокапиллярной мембраны и снижении степени деструкции альвеолоцитов 2 типа под действием NO.

Послеоперационный период значительного количества пациентов осложнился развитием пневмонии, при этом проведенный нами анализ продемонстрировал принадлежность подавляющего количества субъектов исследования к группам умеренного и высокого риска данного осложнения [227]. В основной группе наблюдалась статистически значимое снижение частоты послеоперационной пневмонии. Условия периоперационного периода и сопровождающие его манипуляции предрасполагают к контаминации нижних дыхательных путей инфекантами. Продemonстрированное снижение частоты развития послеоперационной пневмонии может быть связано с многократно описанным противоинфекционным эффектом NO [62, 94, 115, 155]. Считается, что NO проявляет эти свойства при более высоких концентрациях (от 160 ppm) [62, 154, 156], однако противоинфекционный эффект NO ранее не оценивался в более низких концентрациях при столь продолжительной экспозиции газа, которые были реализованы в нашем исследовании. С этой точки зрения можно

предположить, что противомикробная активность NO может зависеть не только от его концентрации, а от кумулятивной дозы, которая прямо пропорциональна объему газо-воздушной смеси, ее концентрации и времени экспозиции.

Нами были получены важные данные о безопасности предложенной методики NO терапии. NO подвергается химической реакции с образованием NO₂, который является чрезвычайно токсичным и может вызывать повреждение дыхательных путей и тканей легких. Также NO окисляет гемоглобин с образованием MetHb, который не способен переносить кислород, что может вызывать тканевую гипоксию. В ходе нашего исследования показатели не превышали клинически допустимых значений.

Были выявлены факторы риска ОДН у пациентов после кардиохирургических операций в условиях ИК. Ими оказались проведение гемотрансфузий в периоперационном периоде, время ИК более 97 мин и время ИВЛ более 628 мин. Известно, что гемотрансфузии ассоциированы с ухудшением легочной функции и даже вызывают такое грозное осложнение, как трансфузионно-ассоциированное повреждение легких, характеризующееся острым нарушением оксигенирующей функции легких и гипоксемией. Наши результаты согласуются с работой J. Thanavaro et al., где была продемонстрирована связь интраоперационного проведения гемотрансфузий с ОДН после кардиохирургических вмешательств [211]. Факт применения ИК также является общепризнанным фактором риска развития ОДН [238]. ИВЛ обладает значительным количеством неблагоприятных эффектов, оказываемых на дыхательную систему, которые реализуются через волюмотравму, баротравму, ателектотравму, биотравму и атрофию диафрагмы [8]. При этом, с одной стороны, продолжительная ИВЛ может быть причиной повреждения легких, клинически реализующегося в виде ОДН, с другой стороны, повреждение легких может обуславливать увеличение продолжительности ИВЛ.

Наши результаты указывают на необходимость проведения клинических исследований, спроектированных для доказательства влияния предложенной схемы доставки NO на частоту респираторных осложнений, прежде всего

послеоперационных пневмоний, при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК. Особенно это актуально у пациентов с исходно высоким риском, а также при сочетании множества периоперационных факторов развития легочных осложнений [14].

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс периоперационного обеспечения кардиохирургических операций легочные осложнения и послеоперационная легочная дисфункция остаются непреодоленной проблемой современной медицины [44, 158, 206, 217, 233]. Важный вклад в патогенез дыхательных расстройств вносят компоненты операционной травмы, из которых главенствующую роль занимают ишемически-реперфузионное повреждение, окислительный стресс и системное воспаление, индуцируемые условиями кардиохирургического вмешательства [168, 171, 177, 198, 240]. Длительное время NO рассматривался только как метод синдромальной терапии при критической гипоксемии и патогенетической терапии при легочной гипертензии, однако в ходе многих рандомизированных контролируемых исследований были продемонстрированы его органопротективные эффекты в отношении почек и миокарда [119]. Наряду с этим NO обладает высоким потенциалом в отношении защиты легких и его применение в данном контексте патофизиологически обосновано, однако нами были найдены лишь единичные результаты исследований, которые посвящены этому вопросу [19, 30].

Целью настоящей работы явилось изучение пульмонопротективных свойств NO при его периоперационной доставке в концентрации 80 ppm при кардиохирургических операциях в условиях ИК. Исследование состояло из 2 частей: экспериментальной и клинической.

Экспериментальная часть исследования выполнена на баранах алтайской породы, которым моделировалась кардиохирургическая операция в условиях ИК. Животные были разделены на 2 равные группы (n=6 в каждой группе). Баранам группы NO производилась доставка NO 80 ppm (через аппарат искусственной вентиляции легких и аппарат искусственного кровообращения) в ходе всего эксперимента (до искусственного кровообращения, 90 мин экстракорпорального кровообращения и в течении 60 мин постперфузионного периода), после чего животные выводились из эксперимента. Конечными

точками экспериментальной части исследования являлись: p_aO_2/FiO_2 перед окончанием эксперимента и его динамика, Cst перед окончанием эксперимента и его динамика, морфологические признаки острого легочного повреждения, плотность инфильтрата в паренхиме легких, диаметр сосудов микроциркуляторного русла легких, диаметр мелких бронхов, терминальных и респираторных бронхиол, площадь альвеол, показатели энергетического обмена легочной ткани (уровень тканевого АТФ и лактата) [13].

Эксперимент показал, что доставка NO положительно влияет на морфофункциональное состояние легочной ткани. Доставка NO была связана с лучшей оксигенирующей функцией легких к окончанию эксперимента. Перед окончанием эксперимента p_aO_2/FiO_2 было статистически значимо выше в группе NO (331 [316; 340]) в сравнении с контрольной группой (302 [294; 318], $p=0,041$).

Описательная часть морфологического исследования гистологического материала легких экспериментальных животных продемонстрировала способность NO предотвращать развитие патоморфологических изменений в легочной ткани (отек и инфильтрация стенки воздухоносных путей, изменение диаметра мелких бронхов, нарушение целостности эпителия и гиперсекреция бокаловидных экзокриноцитов), что было подтверждено морфометрическим исследованием микропрепаратов: плотность инфильтрата в препаратах легких экспериментальных животных группы NO была статистически значимо ниже ($2,5 [2; 3,51]$ кл/мм²), чем у животных контрольной группы ($3,23 [2,54; 4,38]$ кл/мм², $p=0,006$); площадь альвеол в препаратах легких экспериментальных животных группы NO была статистически значимо выше ($67,7 [55,4; 73,3]$ %), чем у животных контрольной группы ($51,4 [34,1; 64]$ %, $p<0,001$) [13].

Кроме того, концентрация АТФ в гистологическом материале легких животных группы NO была статистически значимо выше, чем в материале животных контрольной группы ($5,4\pm0,52$ нМоль/г против $3,7\pm0,73$ нМоль/г в группе NO и контрольной группе, соответственно, $p=0,001$). Различия в уровне тканевого лактата были близки к статистически значимым ($11,6\pm2,1$ мМоль/г

против $13,9 \pm 1,63$ мМоль/г в группе NO и контрольной группе, соответственно, $p=0,06$).

Клиническая часть исследования была выполнена на кардиохирургических пациентах с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий по данным предоперационного осмотра, которым планировалось выполнение оперативного вмешательства в условиях искусственного кровообращения.

Критериями включения являлись возраст более 18 лет, подписанное информированное согласие, повышенный риск неблагоприятных респираторных событий по предоперационным данным. Риск неблагоприятных респираторных событий оценивали на основании прогностической шкалы риска ДН после кардиохирургических операций (Zainab A. et al, 2022). Авторы характеризовали ДН как продолжительность ИВЛ более 48 ч и/или реинтубацию трахеи в течение 30 дней послеоперационного периода. Повышенный риск неблагоприятных респираторных событий мы характеризовали как умеренный или высокий риск ДН при оценке по данной шкале.

Критериями невключения больных в исследование являлись: острая легочная патология, экстренная операция, критический дооперационный статус (дооперационная потребность в ИВЛ, введении симпатомиметиков, вспомогательном кровообращении), беременность, текущая регистрация в другом исследовании, антибактериальная терапия за 14 дней до оперативного вмешательства, активная фаза эндокардита и/или сепсис, легочная гипертензия более II ст. (систолическое давление в легочной артерии более 65 мм рт. ст. по данным предоперационной трансторакальной эхокардиографии), ОКС, фракция выброса левого желудочка $<30\%$.

Больные случайным образом были разделены на 2 равные группы ($n=66$ в каждой группе). Пациентам группы NO проводилась доставка NO в концентрации 80 ppm (через аппарат ИВЛ и аппарат ИК) в течение всего интраоперационного периода и 6 ч послеоперационного периода (или до экстубации трахеи, если она происходила раньше).

Первичной конечной точкой являлось p_aO_2/FiO_2 через 24 ч после оперативного вмешательства. Вторичными конечными точками были частота ОДН через 24 ч после оперативного вмешательства, Q_s/Q_t через 24 ч после оперативного вмешательства, Cst после интубации трахеи и после окончания оперативного вмешательства, сывороточный уровень SP-D после интубации трахеи и после окончания операции, частота послеоперационных легочных осложнений (пневмония, ОРДС, ателектаз, ИВЛ более 48 ч, реинтубация трахеи), продолжительность ИВЛ, потребность в проведении торакоцентеза по поводу гидроторакса во время госпитализации, продолжительность пребывания в ОРИТ, частота повторной госпитализации в ОРИТ, продолжительность госпитализации, частота достижения концентрации $MetHb \geq 5\%$ от общего Hb крови, частота превышения концентрации $NO_2 > 3$ ppm в доставляемой газовой смеси, выявление факторов риска ОДН через 24 ч после операции у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий. Также мы регистрировали особенности течения послеоперационного периода и послеоперационные осложнения.

В ходе клинической части исследования нам удалось продемонстрировать пульмонопротективный эффект оксида азота 80 ppm и безопасность его применения.

p_aO_2/FiO_2 через 24 ч после оперативного вмешательства было статистически значимо выше в группе NO в сравнении с контрольной группой и составляло 342 [311; 358] и 315 [284; 327] соответственно ($p < 0,001$). Частота ОДН через 24 ч после операции была статистически значимо ниже в группе NO (16,7%) в сравнении с контрольной (31,8%, $p = 0,042$). Q_s/Q_t через 24 ч после операции была статистически значимо ниже в группе NO (9,6 [7,9; 11,6] %) в сравнении с контрольной группой (12,7 [10,7; 14,8] %, $p < 0,001$).

Были установлены статистически значимые обратные корреляционные связи между Q_s/Q_t и p_aO_2/FiO_2 в группе оксида азота ($\rho = -0,427$; $p < 0,001$) и контрольной группе ($\rho = -0,757$; $p < 0,001$).

Было выявлено статистически значимое снижение легочного COMPLAINT от этапа «после интубации» к этапу «после операции» в обеих группах ($p < 0,001$), при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

У пациентов контрольной группы было выявлено статистически значимое повышение уровня SP-D в сыворотке крови ($p = 0,046$) в отличие от пациентов группы NO ($p = 0,149$).

Частота послеоперационной пневмонии была статистически значимо ниже в группе NO (13,6%) в сравнении с контрольной группой (31,8%, $p = 0,013$).

Так же нами были получены важные данные о безопасности предложенной методики. Контроль безопасности основывался на мониторинге уровня MetHb и NO₂ во время проведения доставки NO. Кроме того, была произведена оценка частоты экстрапульмональных осложнений и клинических исходов. Уровень метгемоглобина ни разу не достигал 5%, а концентрация NO₂ не достигала 3 ppm. Частота экстрапульмональных осложнений в группе NO не превышала их частоту в контрольной группе.

Мы выявили факторы риска ОДН через 24 ч после операции у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий. К их числу относятся периоперационное проведение гемотрансфузий ($p = 0,033$), продолжительность ИК более 97 мин ($p = 0,004$, AUC = $0,669 \pm 0,055$, чувствительность 65,6%, специфичность 63%), продолжительность ИВЛ более 628 мин ($p = 0,009$, AUC = $0,654 \pm 0,059$, чувствительность 62,5%, специфичность 65%). Полученные результаты согласуются с литературными данными [211, 238], однако они имеют некоторые ограничения, в первую очередь связанные с небольшим размером выборки.

Периоперационная доставка NO 80 ppm при кардиохирургических операциях в условиях ИК представляется крайне перспективной технологией. Требуются дальнейшие исследования предложенной методики для выявления оптимальной дозы, времени экспозиции и детализации профиля респондеров. Также крайне высокий интерес вызывают противoinфекционные свойства исследуемой молекулы.

ВЫВОДЫ

1. Частота острой дыхательной недостаточности через 24 ч после кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий составляет 31,8%. Периоперационное проведение гемотрансфузий, продолжительность искусственного кровообращения более 97 мин и продолжительность искусственной вентиляции легких более 628 мин являются факторами риска острой дыхательной недостаточности через 24 ч после операции у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

2. Доставка оксида азота в концентрации 80 ppm при экспериментальном моделировании кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения ассоциирована с улучшением оксигенирующей функции легких ($p=0,041$), уменьшением плотности клеточного инфильтрата ($p=0,006$), увеличением площади альвеол ($p<0,001$), увеличением содержания аденозинтрифосфата ($p=0,001$) и уменьшением содержания лактата в ткани легких.

3. Периоперационная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm улучшает оксигенирующую функцию легких через 24 ч после операции ($p<0,001$) у кардиохирургических пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий. Также она ассоциирована со снижением фракции легочного шунта ($p<0,001$), снижением риска развития острой дыхательной недостаточности через 24 ч после операции в 1,91 раза ($p=0,042$), снижением риска развития послеоперационной пневмонии в 2,34 раза ($p=0,013$) и улучшением результатов лечения.

4. Доставка оксида азота в концентрации 80 ppm при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий не

сопровождается увеличением концентрации метгемоглобина крови и диоксида азота доставляемой газо-воздушной смеси выше допустимых значений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проведение периоперационной доставки оксида азота в концентрации 80 ppm в контур аппарата искусственной вентиляции легких и контур экстракорпоральной циркуляции у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий при операциях в условиях искусственного кровообращения для защиты легких и снижения частоты послеоперационных легочных осложнений.

2. Рекомендуется минимизировать количество гемотрансфузий, продолжительность искусственного кровообращения и продолжительность искусственной вентиляции легких при операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с повышенным риском неблагоприятных респираторных событий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АФК – активные формы кислорода

ГМКСС – гладкомышечные клетки сосудистой стенки

ДН – дыхательная недостаточность

ДО – дыхательный объем

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИК – искусственное кровообращение

ИРП – ишемически-реперфузионное повреждение

НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОКС – острый коронарный синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПДКВ – положительное давление конца выдоха

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВД – центральное венозное давление

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

Cst – легочный COMPLAINT

fHb – свободный гемоглобин

FiO₂ – концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси

Hb – гемоглобин

MetHb – метгемоглобин

NO – оксид азота

NO₂ – диоксид азота

NOS – синтаза оксида азота

p_aO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови

Q_s/Q_t – фракция легочного шунта

RNO – реактивные формы оксида азота

SpO₂ – насыщение кислородом капиллярной крови

TRALI – трансфузионно-ассоциированное поражение легких

V/Q – вентиляционно-перфузионное соотношение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белов Ю. В. и др. Повреждение легких и плевры при кардиохирургических операциях: этиология, патогенез, профилактика (Обзор) // Сеченовский вестник. – 2017. – № 1. – С. 20-25.
2. Гончаров Н. П. Оксид азота (NO): физиология и метаболизм (лекция) // Андрология и генитальная хирургия. – 2020. – Т. 21, № 3. – С. 75-79. – DOI 10.17650/2070-9781-2020-21-3-75-79.
3. Граблина К. В., Домнин С. Е. Защита легких при обеспечении кардиохирургических вмешательств с искусственным кровообращением // Медицинские этюды: сб. тез. Научной сессии молодых учёных и студентов, г. Нижний Новгород, 21–22 марта 2018 г. Нижний Новгород, 2018. – С. 375-376.
4. Дергачев А. В., Лаптева И. М., Спринджук М. В. Бронхолегочные осложнения после операции на сердце // Российский кардиологический журнал. – 2007. – Т. 12, № 5. – С. 92-96.
5. Заболотских И. Б. и др. Периоперационное ведение пациентов с дыхательной недостаточностью: методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2022. – № 4. – С. 7-23. – DOI 10.21320/1818-474X-2022-4- 7-23.
6. Зозуля М. В. и др. Показатели респираторной функции в раннем послеоперационном периодах у пациентов, оперированных по поводу ишемической болезни сердца в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2020. – № 4. – С. 54-60. – DOI 10.17116/anaesthesiology202004154.
7. Каменщиков, Н. О. Защита миокарда от ишемически-реперфузионного повреждения путем доставки оксида азота в контур экстракорпоральной циркуляции при операциях аортокоронарного шунтирования : специальность 14.01.20 "Анестезиология и реаниматология" :

диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Каменщиков Николай Олегович, 2020. – 147 с.

8. Каменщиков Н. О. и др. Ингаляционная терапия коморбидного пациента с COVID-19 высокими дозами оксида азота: клинический случай // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Т. 37, № 4. – С. 180-187. – DOI 10.29001/2073-8552-2022-37-4-180-187.

9. Карпун Н. А. и др. Острое повреждение легких, ассоциированное с трансфузией, у кардиохирургических больных // Общая реаниматология. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 23-29.

10. Кириллов А. Ю. и др. Респираторная тактика во время искусственного кровообращения при кардиохирургических операциях // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 40-47. – DOI 10.21292/2078-5658-2021-18-2-40-47.

11. Колядко А. В. и др. Парадоксы реперфузии в практике критических состояний: возможность решения // Вестник СурГУ. Медицина. – 2020. – № 3(45). – С. 69-75. – DOI 10.34822/2304-9448-2020-3-69-75.

12. Компания RayBiotech : официальный сайт. – Пичтри-Корнерс, Джорджия, США. – Обновляется в течение суток. – URL: <https://doc.raybiotech.com/pdf/Manual/ELH-SPD.pdf> (дата обращения: 20.03.2025). — Текст : электронный.

13. Кравченко И. В. и др. Влияние доставки оксида азота на морфофункциональное состояние легких при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование // Пульмонология. – 2024. – Т. 34, № 3. – С. 385-394. – DOI 10.18093/0869-0189-2024-34-3-385-394.

14. Кравченко И. В. и др. Профилактика дыхательных осложнений у пациентов с риском неблагоприятных респираторных событий путем периоперационной доставки оксида азота при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения: одноцентровое проспективное рандомизированное исследование // Патология кровообращения и

кардиохирургия. – 2024. – Т. 28, № 3. – С. 78-93. – DOI 10.21688/1681-3472-2024-3-78-93.

15. Кузнецов М. С. и др. Применение комбинированного способа воздействия воздушно-плазменного потока и экзогенного оксида азота для санации внутрисердечных очагов инфекции // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 36, № 2. – С. 127-133. – DOI 10.29001/2073-8552-2021-36-2-127-133.

16. Кутепов Д. Е., Жигалова М. С., Пасечник И. Н. Патогенез синдрома ишемии-реперфузии // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 640-644. – DOI 10.17816/KMJ2018-640.

17. Кытикова О. Ю., Гвозденко Т. А., Антонюк М. В., Новгородцева Т. П. Роль оксида азота в патофизиологии и лечении хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – № 71. – С. 105-111. – DOI 10.12737/article_5c89ab4f8523c5.66345570.

18. Овечкин А. М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – Т. 2, №2. – С. 49-62.

19. Пичугин В. В. и др. Интраоперационная NO терапия у пациентов с высокой легочной гипертензией при коррекции клапанных пороков сердца // Медицинский альманах. – 2017. – Т. 48, – № 3. – С. 144-149.

20. Русина Н. А. Эмоциональный стресс хирургических и онкологических пациентов / Н. А. Русина, А. Т. Барабошин, А. Б. Ларичев // Медицинская психология в России. – 2013. – Т. 22, № 5. – С. 14. – DOI 10.24411/2219-8245-2013-15120.

21. Рыбка М. М. Ишемия/реперфузия и нарушение микроциркуляции в легких // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 58, № 3. – С. 130-135.

22. Чумакова С. П. и др. Цитокины как индукторы постперфузионной системной воспалительной реакции у кардиохирургических больных с различной продолжительностью коронарной патологии // Бюллетень сибирской

медицины. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 260-269. – DOI 10.20538/1682-0363-2017-4-260-268.

23. Ярощцкий А. И. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации "Федерация анестезиологов и реаниматологов") // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2020. – № 2. – С. 5-39. – DOI 10.17116/anaesthesiology20200215.

24. Adachi T. et al. S-Glutathiolation by peroxynitrite activates SERCA during arterial relaxation by nitric oxide // Nat. Med. – 2004. – Vol. 10, No. 11. – P. 1200-1207. – DOI 10.1038/nm1119.

25. Ailawadi G. et al. Pneumonia after cardiac surgery: Experience of the National Institutes of Health/Canadian Institutes of Health Research Cardiothoracic Surgical Trials Network // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2017. – Vol. 153, No. 6. – P. 1384-1391.e3. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2016.12.055.

26. Anastasiadis K., Antonitsis P., Deliopoulos A., Argiriadou H. From less invasive to minimal invasive extracorporeal circulation // J. Thorac. Dis. – 2021. – Vol. 13, No. 3. – P. 1909-1921. – DOI 10.21037/jtd-20-1830.

27. Andrabi S. M. et al. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications // Adv. Sci. (Weinh). – 2023. – Vol. 10, No. 30. – P. e2303259. – DOI 10.1002/advs.202303259.

28. Apostolakis E. E. et al. Strategies to prevent intraoperative lung injury during cardiopulmonary bypass // J. Cardiothorac. Surg. – 2010. – Vol. 11, No. 5. – P. 1. – DOI 10.1186/1749-8090-5-1.

29. Apostolakis E., Filos K. S., Koletsis E., Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass // J. Card. Surg. – 2010. – Vol. 25, No. 1. – P. 47-55. – DOI 10.1111/j.1540-8191.2009.00823.x.

30. Azem K. et al. Effect of nitric oxide delivery via cardiopulmonary bypass circuit on postoperative oxygenation in adults undergoing cardiac surgery (NOCARD trial): a randomised controlled trial // Eur. J. Anaesthesiol. – 2024. – Vol. 41, No. 9. – P. 677-686. – DOI 10.1097/EJA.0000000000002022.

31. Babik B. et al. Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 96, No. 5. – P. 1280-1287. – Doi: 10.1213/01.ANE.0000055363.23715.40.
32. Badenes R., Lozano A., Belda F. J. Postoperative pulmonary dysfunction and mechanical ventilation in cardiac surgery// *Crit. Care. Res. Pract.* – 2015. – No. 2015. – P. 420513. – DOI 10.1155/2015/420513.
33. Baehner T. et al. Kardiopulmonaler bypass in der herzchirurgie [Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery] // *Anaesthesist.* – 2012. – Vol. 61, No. 10. – P. 846-856. – Doi: 10.1007/s00101-012-2050-0.
34. Ball L., Costantino F., Pelosi P. Postoperative complications of patients undergoing cardiac surgery // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2016. – Vol. 22, No. 4. – P. 386-392. – DOI 10.1097/MCC.0000000000000319.
35. Barbas C. S. V. et al. Lung injury after cardiac surgery: a review of the pathophysiologic mechanisms // *Can. J. Respir. Ther.* – 2018. – Vol. 54, No. 4. – P. 87-93.
36. Bartoszko J., Karkouti K. Managing the coagulopathy associated with cardiopulmonary bypass // *J. Thromb. Haemost.* – 2021. – Vol. 19, No. 3. – P. 617-632. – DOI 10.1111/jth.15195.
37. Bhirowo Y. P. et al. Hemolysis and cardiopulmonary bypass: meta-analysis and systematic review of contributing factors // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2023. – Vol. 18, No. 1. – P. 291. – DOI 10.1186/s13019-023-02406-y.
38. Bignami E. et al. Different strategies for mechanical VENTilation during CardioPulmonary Bypass (CPBVENT 2014): study protocol for a randomized controlled trial // *Trials.* – 2017. – Vol. 18, No. 1. – P. 264. – DOI 10.1186/s13063-017-2008-2.
39. Billah M. et al. Circulating mediators of remote ischemic preconditioning: search for the missing link between non-lethal ischemia and cardioprotection // *Oncotarget.* – 2019. – Vol. 10, No. 2. – P. 216-244. DOI 10.18632/oncotarget.26537 1.

40. Bolliger D., Andreas B., Joachim M. E. Patient blood management in cardiac surgery // *Curr. Anesthesiol .Rep.* – 2019. – Vol. 9, No. 3. – P. 215-222. – DOI 10.1007/s40140-019-00343-y.
41. Broniowska K. A., Hogg N. The chemical biology of S-nitrosothiols // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2012. – Vol. 17, No. 7. – P. 969-980. – DOI 10.1089/ars.2012.4590.
42. Bux J., Sachs U. J. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI) // *Br. J. Haematol.* – 2007. – Vol. 136, No. 6. – P. 788-799. – Doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06492.x.
43. Canbaz S. et al. Electrophysiological evaluation of phrenic nerve injury during cardiac surgery--a prospective, controlled, clinical study // *BMC Surg.* – 2004. – Vol. 4, No. 2. – DOI 10.1186/1471-2482-4-2.
44. Canet J. et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort // *Anesthesiology.* 2010. – Vol. 113, No. 6. – P. 1338-1350. – DOI 10.1097/ALN.0b013e3181fc6e0a.
45. Carson J. L. et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2021. – Vol. 12, No. 12. – P. CD002042. – DOI 10.1002/14651858.CD002042.pub5.
46. Cassidy M. R. et al. I COUGH: reducing postoperative pulmonary complications with a multidisciplinary patient care program // *JAMA Surg.* – 2013. – Vol. 148, No. 8. – P. 740-745. – DOI 10.1001/jamasurg.2013.358.
47. Chacon-Alberty L. et al. Primary Graft Dysfunction in Lung Transplantation: A Review of Mechanisms and Future Applications // *Transplantation.* – 2023. – Vol. 107, No. 8. – P. 1687-1697. – DOI 10.1097/TP.0000000000004503.
48. 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, No. 4. – P. 823-826. – Doi: 10.1016/s0735-1097(97)00560-3.

49. Chen H. et al. Ozone oxidative preconditioning protects the rat kidney from reperfusion injury: the role of nitric oxide // *J. Surg. Res.* – 2008. – Vol. 149, No. 2. – P. 287-295. – DOI 10.1016/j.jss.2007.12.756.
50. Chen S. W. et al. Risk factor analysis of postoperative acute respiratory distress syndrome in valvular heart surgery // *J. Crit. Care.* – 2016. – Vol. 31, No. 1. – P. 139-143. – DOI 10.1016/j.jcrc.2015.11.002.
51. Chen X., Chen H., Deng R., Shen J. Pros and cons of current approaches for detecting peroxynitrite and their applications // *Biomed. J.* – 2014. – Vol 37, No. 3. – P. 120-126. – DOI 10.4103/2319-4170.134084.
52. Chew M. S. et al. Tissue injury and the inflammatory response to pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a descriptive study // *Anesthesiology.* – 2001. – Vol. 94, No. 5. – P. 745-753. – DOI 10.1097/00000542-200105000-00010.
53. Chi D. et al. Ventilation during cardiopulmonary bypass for prevention of respiratory insufficiency: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Medicine (Baltimore).* – 2017. – Vol. 96, No. 12. – P. e6454. – DOI 10.1097/MD.00000000000006454.
54. Chiarenza F. et al. The Effects of On-Pump and Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery on Respiratory Function in the Early Postoperative Period // *J. Intensive. Care Med.* – 2019. – Vol. 34, No. 2. – P. 126-132. – DOI 10.1177/0885066617696852.
55. Chirkov Y. Y., Nguyen T. H., Horowitz J. D. Impairment of Anti-Aggregatory Responses to Nitric Oxide and Prostacyclin: Mechanisms and Clinical Implications in Cardiovascular Disease // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, No. 3. – P. 1042. – DOI 10.3390/ijms23031042.
56. Clark S. C. Lung injury after cardiopulmonary bypass // *Perfusion.* – 2006. – Vol. 21. – P. 225-228. – Doi: 10.1191/0267659106pf8720a.
57. Connelly L., Jacobs A. T., Palacios-Callender M. Macrophage endothelial nitric-oxide synthase autoregulates cellular activation and pro-inflammatory protein expression // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, No. 29. – P. 26480-26487. – DOI 10.1074/jbc.M302238200.

58. Conroy A. L. et al. Methemoglobin and nitric oxide therapy in Ugandan children hospitalized for febrile illness: results from a prospective cohort study and randomized double-blind placebo-controlled trial // *BMC Pediatr.* – 2016. – Vol. 16, No. 1. – P. 177. – DOI 10.1186/s12887-016-0719-2.

59. Cui J. et al. Dexmedetomidine Improves Lung Function by Promoting Inflammation Resolution in Patients Undergoing Totally Thoracoscopic Cardiac Surgery // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2020. – No. 2020. – P. 8638301. – DOI 10.1155/2020/8638301.

60. Dani C. et al. Red blood cell transfusions can induce proinflammatory cytokines in preterm infants // *Transfusion.* – 2017. – Vol. 57, No. 5. P. 1304-1310. – DOI 10.1111/trf.14080.

61. DeFoe G. R. et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 71, No. 3. – P. 769-776. – DOI 10.1016/s0003-4975(00)02393-6.

62. Deppisch C. et al. Gaseous nitric oxide to treat antibiotic resistant bacterial and fungal lung infections in patients with cystic fibrosis: a phase I clinical study // *Infection.* – 2016. – Vol. 44, No. 4. – P. 513-520. – DOI 10.1007/s15010-016-0879-x.

63. Deupree S. M., Schoenfisch M. H. Morphological analysis of the antimicrobial action of nitric oxide on gram-negative pathogens using atomic force microscopy // *Acta. Biomater.* – 2009. – Vol. 5, No. 5. – P. 1405-1415. – DOI 10.1016/j.actbio.2009.01.025.

64. Dimopoulou I. et al. Phrenic nerve dysfunction after cardiac operations: electrophysiologic evaluation of risk factors // *Chest.* – 1998. – Vol. 113, No. 1. – P. 8-14. – DOI 10.1378/chest.113.1.8.

65. Dixon J. T., Gozal E., Roberts A. M. Platelet-mediated vascular dysfunction during acute lung injury // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2012. – Vol. 118, No. 2. – P. 72-82. – DOI 10.3109/13813455.2012.665463.

66. Dreyfuss D., Soler P., Basset G., Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and

positive end-expiratory pressure // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1988. – Vol. 137, No. 5. – P. 1159-1164. – DOI 10.1164/ajrccm/137.5.1159.

67. Dulhunty J. M., Lipman J., Finfer S. Does severe non-infectious SIRS differ from severe sepsis? Results from a multi-centre Australian and New Zealand intensive care unit study // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 34, No. 9. – P. 1654-1661. – DOI 10.1007/s00134-008-1160-2.

68. Efthimiou J. et al. Diaphragm paralysis following cardiac surgery: role of phrenic nerve cold injury // *Ann. Thorac. Surg.* – 1991. – Vol. 52, No. 4. – P. 1005-1008. – DOI 10.1016/0003-4975(91)91268-z.

69. Eltzschig H. K., Collard C.D. Vascular ischaemia and reperfusion injury // *Br. Med. Bull.* – 2004. – No. 70. – P. 71-86. – DOI 10.1093/bmb/ldh025.

70. Engels G. E. et al. The utility of lung epithelium specific biomarkers in cardiac surgery: a comparison of biomarker profiles in on- and off-pump coronary bypass surgery // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – No. 8. – P. 4. – DOI. 10.1186/1749-8090-8-4.

71. Engels G. E., van Oeveren W. Biomarkers of lung injury in cardiothoracic surgery // *Dis. Markers.* – 2015. – No. 2015. – P. 472360. – DOI 10.1155/2015/472360.

72. Eremenko A. A., Zyulyaeva T. P. Postoperative acute respiratory failure in cardiac surgery // *Pirogov Russian Journal of Surgery.* – 2019. – No. 8. – P. 5-11. – DOI 10.17116/hirurgia20190815.

73. Esan A. et al. Severe hypoxemic respiratory failure: part 1--ventilatory strategies // *Chest.* – 2010. – Vol. 137, No. 5. – P. 1203-1216. – DOI 10.1378/chest.09-2415.

74. Evans B. J. et al. The inflammatory effect of cardiopulmonary bypass on leukocyte extravasation in vivo // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2008. – Vol. 135, No. 5. – P. 999-1006. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2007.08.071.

75. Fago A. et al. Oxygen binding to partially nitrosylated hemoglobin // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1834, No. 9. – P. 1894-900. – DOI 10.1016/j.bbapap.2013.04.017.

76. Feng T. R. et al. Coronary artery bypass graft readmission rates and risk factors - A retrospective cohort study // *Int. J. Surg.* – 2018. – Vol. 54, Pt. A. – P. 7-17. – DOI 10.1016/j.ijssu.2018.04.022.
77. Fernando V. et al. S-Nitrosylation: An Emerging Paradigm of Redox Signaling // *Antioxidants (Basel)*. – 2019. – Vol. 8, No. 9. – P. 404. – DOI 10.3390/antiox8090404.
78. Ferrari R. S., Andrade C. F. Oxidative Stress and Lung Ischemia-Reperfusion Injury // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2015. – No. 2015. P. – 590987. – DOI 10.1155/2015/590987.
79. Figueroa X. F., Lillo M. A., Gaete P. S. Diffusion of nitric oxide across cell membranes of the vascular wall requires specific connexin-based channels // *Neuropharmacology*. – 2013. – No. 75. – P. 471-478. – DOI 10.1016/j.neuropharm.2013.02.022.
80. Flores-Romero H., Dadsena S., García-Sáez A. J. Mitochondrial pores at the crossroad between cell death and inflammatory signaling // *Mol. Cell*. – 2023. – Vol. 83, No. 6. – P. 843-856. – DOI 10.1016/j.molcel.2023.02.021.
81. Förstermann U., Mülsch A., Böhme E., Busse R. Stimulation of soluble guanylate cyclase by an acetylcholine-induced endothelium-derived factor from rabbit and canine arteries // *Circ. Res.* – 1986. – Vol. 58, No. 4. – P. 531-538. – DOI 10.1161/01.res.58.4.531.
82. Förstermann U., Sessa W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function // *Eur. Heart. J.* – 2012. – Vol. 33, No. 7. – P. 829-837. – DOI 10.1093/eurheartj/ehr304.
83. Förstermann U., Xia N., Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis // *Circ. Res.* – 2017. – Vol. 120, No. 4. – P. 713-735. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326.
84. Freeman B. A. et al. Nitro-fatty acid formation and signaling // *J. Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 283, No. 23. – P. 15515-15519. – DOI 10.1074/jbc.R800004200.

85. Freeman R., Gould F. K. Rises in antibody to enteric gram negative bacilli after open heart surgery: a possible mechanism for postoperative pyrexia // *Thorax*. – 1985. – Vol. 40, No. 7. – P. 538-541. – DOI 10.1136/thx.40.7.538.
86. Fung Y. L., Silliman C. C. The role of neutrophils in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury // *Transfus. Med. Rev.* – 2009. – Vol. 23, No. 4. – P. 266-283. – DOI 10.1016/j.tmr.2009.06.001.
87. Galas F. R. et al. Blood transfusion in cardiac surgery is a risk factor for increased hospital length of stay in adult patients // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – No. 8. – P. 54. – DOI 10.1186/1749-8090-8-54.
88. Gallart L., Canet J. Post-operative pulmonary complications: Understanding definitions and risk assessment // *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2015. – Vol. 29, No. 3. – P. 315-330. – DOI 10.1016/j.bpa.2015.10.004.
89. Gambaryan S., Tsikas D. A review and discussion of platelet nitric oxide and nitric oxide synthase: do blood platelets produce nitric oxide from L-arginine or nitrite? // *Amino. Acids*. – 2015. – Vol. 47, No. 9. – P. 1779-1793. – DOI 10.1007/s00726-015-1986-1.
90. Gao Y., Chen Z., Leung S. W., Vanhoutte P. M. Hypoxic Vasospasm Mediated by cIMP: When Soluble Guanylyl Cyclase Turns Bad // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 65, No. 6. – P. 545-548. – DOI 10.1097/FJC.000000000000167.
91. García-Delgado M., Navarrete-Sánchez I., Colmenero M. Preventing and managing perioperative pulmonary complications following cardiac surgery // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2014. – Vol. 27, No. 2. – P. 146-152. – DOI 10.1097/ACO.000000000000059.
92. Gasparovic H. et al. Pulmonary lactate release following cardiopulmonary bypass // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2007. – Vol. 32, No. 6. – P. 882-887. – DOI 10.1016/j.ejcts.2007.09.001.
93. Gawrys J., Gajeczki D., Szahidewicz-Krupska E., Doroszko A. Intraplatelet L-Arginine-Nitric Oxide Metabolic Pathway: From Discovery to Clinical

Implications in Prevention and Treatment of Cardiovascular Disorders // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2020. – No. 2020. – P. 1015908. – DOI 10.1155/2020/1015908.

94. Ghaffari A., Miller C. C., McMullin B., Ghahary A. Potential application of gaseous nitric oxide as a topical antimicrobial agent // *Nitric Oxide.* – 2006. – Vol. 14, No. 1. – P. 21-29. – DOI 10.1016/j.niox.2005.08.003.

95. Gilbey T., Milne B., de Somer F., Kunst G. Neurologic complications after cardiopulmonary bypass - A narrative review // *Perfusion.* – 2023. – Vol. 38, No. 8. – P. 1545-1559. – DOI 10.1177/02676591221119312.

96. Gkaliagkousi E., Ritter J., Ferro A. Platelet-derived nitric oxide signaling and regulation // *Circ. Res.* – 2007. – Vol. 101, №7. – P. 654-662. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.107.158410.

97. Gouchie D. A. et al. The role of CD38 in ischemia reperfusion injury in cardiopulmonary bypass and thoracic transplantation: a narrative review // *J. Thorac. Dis.* – 2023. – Vol. 15, No. 10. – P. 5736-5749. – DOI 10.21037/jtd-23-725.

98. Haines R. J., Pendleton L. C., Eichler D. C. Argininosuccinate synthase: at the center of arginine metabolism // *Int. J. Biochem. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 2, No. 1. – P. 8-23.

99. Halliwell B. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis // *Br. J. Exp. Pathol.* – 1989. – Vol. 70, No. 6. – P. 737-757.

100. Hataishi R. et al. Inhaled nitric oxide decreases infarction size and improves left ventricular function in a murine model of myocardial ischemia-reperfusion injury // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291, No. 1. – P. H379-H384. – Doi: 10.1152/ajpheart.01172.2005.

101. Hayden M. R., Tyagi S. C. Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (atheroscleropathy) with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO, and redox stress // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2003. – No. 2. – P. 2. – DOI 10.1186/1475-2840-2-2.

102. He X. et al. The potential of Angeli's salt to decrease nitric oxide scavenging by plasma hemoglobin // *Free. Radic. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 44, No. 7. – P. 1420-1432. – DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2007.12.038.

103. Hedenstierna G. et al. Functional residual capacity, thoracoabdominal dimensions, and central blood volume during general anesthesia with muscle paralysis and mechanical ventilation // *Anesthesiology*. – 1985. – Vol. 62, No. 3. – P. 247-254. – DOI 10.1097/00000542-198503000-00007.

104. Henderson R. A. et al. Hematologic evaluation of intraoperative autologous blood collection and allogeneic transfusion in cardiac surgery // *Transfusion*. – 2021. – Vol. 61, No. 3. – P. 788-798. – DOI 10.1111/trf.16259.

105. Huffmyer J. L., Groves D. S. Pulmonary complications of cardiopulmonary bypass // *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2015. – Vol. 29, No. 2. – P. 163-175. – DOI 10.1016/j.bpa.2015.04.002.

106. Hulzebos E. H. et al. Preoperative intensive inspiratory muscle training to prevent postoperative pulmonary complications in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized clinical trial // *JAMA*. – 2006. – Vol. 296, No. 15. – P. 1851-1857. – DOI 10.1001/jama.296.15.1851.

107. Islam M. et al. Lung Ultrasound for the Diagnosis and Management of Acute Respiratory Failure // *Lung*. – 2020. – Vol. 198, No. 1. – P. 1-11. – DOI 10.1007/s00408-019-00309-1.

108. Jammer I. et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2015. – Vol. 32, No. 2. – P. 88-105. – DOI 10.1097/EJA.000000000000118.

109. Jeong H. et al. Nanocrystals Continuously Releasing Nitric Oxide: Promoting Cell Migration and Increasing Cell Survival against Oxidative Stress // *Chem. Mater.* – 2020. – Vol. 32, No. 22. – P. 9787-9797. – DOI 10.1021/acs.chemmater.0c03800.

110. Ji Q. et al. Risk factors for pulmonary complications following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *Int. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 10, No. 11. – P. 1578-1583. – DOI 10.7150/ijms.6904.

111. Jia J. et al. Target-selective protein S-nitrosylation by sequence motif recognition // *Cell.* – 2014. – Vol. 159, No. 3. – P. 623-634. – DOI 10.1016/j.cell.2014.09.032.

112. Juedes M. J., Wogan G. N. Peroxynitrite-induced mutation spectra of pSP189 following replication in bacteria and in human cells // *Mutat. Res.* – 1996. – Vol. 349, No. 1. – P. 51-61. – DOI 10.1016/0027-5107(95)00152-2.

113. Jurmann M. J., Dammenhayn L., Schaefer H. J., Haverich A. Pulmonary reperfusion injury: evidence for oxygen-derived free radical mediated damage and effects of different free radical scavengers // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1990. – Vol. 4, No. 12. – P. 665-670. – DOI 10.1016/1010-7940(90)90059-9.

114. Kalogeris T., Bao Y., Korthuis R. J. Mitochondrial reactive oxygen species: a double edged sword in ischemia/reperfusion vs preconditioning // *Redox. Biol.* – 2014. – No. 2. – P. 702-714. – DOI 10.1016/j.redox.2014.05.006.

115. Kamenshchikov N. O. et al. Assessment of continuous low-dose and high-dose burst of inhaled nitric oxide in spontaneously breathing COVID-19 patients: A randomized controlled trial // *Nitric Oxide.* – 2024. – Vol. 149. – P. 41-48. – DOI 10.1016/j.niox.2024.06.003.

116. 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, No. 4. – P. 1393-1403.e9. – Doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.03.182.

117. Kamenshchikov N. O. et al. Potential Mechanisms for Organoprotective Effects of Exogenous Nitric Oxide in an Experimental Study // *Biomedicines.* – 2024. – Vol. 12, No. 4. – P. 719. – DOI 10.3390/biomedicines12040719.

118. Kamenshchikov N. O., Berra L., Carroll R. W. Therapeutic Effects of Inhaled Nitric Oxide Therapy in COVID-19 Patients // *Biomedicines.* – 2022. – Vol. 10, No. 2. – P. 369. – DOI 10.3390/biomedicines10020369.

119. Kamenshchikov N. O., Duong N., Berra L. Nitric Oxide in Cardiac Surgery: A Review Article // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, No. 4. – P. 1085. – DOI: 10.3390/biomedicines11041085.

120. 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, No. 6. – P. 2328–2336.e1. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2018.08.117.

121. Kaminsky D. A. What does airway resistance tell us about lung function? // *Respir. Care*. – 2012. – Vol. 57, No. 1. – P. 85-96. – DOI 10.4187/respcare.01411.

122. Karacalilar M. et al. Effects of pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass on lung functions after cardiac operation // *J. Card. Surg.* – 2020. – Vol. 35, No. 10. – P. 2469-2476. – DOI 10.1111/jocs.14934.

123. Kato G. J., Steinberg M. H., Gladwin M. T. Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease // *J. Clin. Invest.* – 2017. – Vol. 127, No. 3. – P. 750-760. – Doi: 10.1172/JCI89741.

124. Kim F. et al. Vascular inflammation, insulin resistance, and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28, No. 11. – P. 1982-1988. – DOI 10.1161/ATVBAHA.108.169722.

125. Kjaeve J., Bjertnaes L. J. Interaction of verapamil and halogenated inhalation anesthetics on hypoxic pulmonary vasoconstriction // *Acta. Anaesthesiol. Scand.* – 1989. – Vol. 33, No. 3. – P.193-198. – DOI 10.1111/j.1399-6576.1989.tb02888.x.

126. Kletschkus K., Haralambiev L., Mustea A. Review of Innovative Physical Therapy Methods: Introduction to the Principles of Cold Physical Plasma // *In Vivo*. – 2020. – Vol. 34, No. 6. – P. 3103-3107. – DOI 10.21873/invivo.12143.

127. Klingström J., Akerström S., Hardestam J. Nitric oxide and peroxynitrite have different antiviral effects against hantavirus replication and free mature virions // *Eur. J. Immunol.* – 2006. – Vol. 36, No. 10. – P. 2649-2657. – DOI 10.1002/eji.200535587.

128. Kollef M. H. et al. The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery // *Chest*. – 1997. – Vol. 112, No. 3. – P. 666-675. – DOI 10.1378/chest.112.3.666.

129. Kor D. J. et al. Predicting risk of postoperative lung injury in high-risk surgical patients: a multicenter cohort study // *Anesthesiology*. – 2014. – Vol. 120, No. 5. – P. 1168-11681. – DOI 10.1097/ALN.0000000000000216.

130. Lagier D. et al. Perioperative Open-lung Approach, Regional Ventilation, and Lung Injury in Cardiac Surgery // *Anesthesiology*. – 2020. – Vol. 133, No. 5. – P. 1029-1045. – DOI 10.1097/ALN.00000000000003539.

131. Lagu B. et al. Orally Bioavailable Enzymatic Inhibitor of CD38, MK-0159, Protects against Ischemia/Reperfusion Injury in the Murine Heart // *J. Med. Chem.* – 2022. – Vol. 65, No. 13. – P. 9418-9446. – DOI 10.1021/acs.jmedchem.2c00688.

132. Ledoux J., Werner M. E., Brayden J. E., Nelson M. T. Calcium-activated potassium channels and the regulation of vascular tone // *Physiology (Bethesda)*. – 2006. – No. 21. – P. 69-78. – DOI 10.1152/physiol.00040.2005.

133. Lee M. R., Li L., Kitazawa T. Cyclic GMP causes Ca²⁺ desensitization in vascular smooth muscle by activating the myosin light chain phosphatase // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272, No. 8. – P. 5063-5068. – DOI 10.1074/jbc.272.8.5063.

134. Li D. D., Yang C. C., Liu P. Effect of Nitric Oxide on the Antifungal Activity of Oxidative Stress and Azoles Against *Candida albicans* // *Indian. J. Microbiol.* – 2016. – Vol. 56, No. 2. – P. 214-218. – DOI 10.1007/s12088-016-0580-x.

135. Liaudet L., Soriano F. G., Szabó C. Biology of nitric oxide signaling // *Crit. Care. Med.* – 2000. – Vol. 28, No. 4. – P. N37-N52. – DOI 10.1097/00003246-200004001-00005.

136. Lisi F., Zelikin A. N., Chandrawati R. Nitric Oxide to Fight Viral Infections // *Adv. Sci. (Weinh)*. – 2021. – Vol. 8, No. 7. – P. 2003895. – DOI 10.1002/advs.202003895.

137. Liu D. et al. Acute Kidney Injury following Cardiopulmonary Bypass: A Challenging Picture // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2021. – No. 2021. – P. 8873581. – DOI 10.1155/2021/8873581.

138. Liu Q. et al. Prophylactic Noninvasive Ventilation Versus Conventional Care in Patients After Cardiac Surgery // *J. Surg. Res.* – 2020. – No. 246. – P. 384-394. – DOI 10.1016/j.jss.2019.09.008.

139. Löckinger A. et al. Protection against gas exchange abnormalities by pre-aerosolized PGE1, iloprost and nitroprusside in lung ischemia-reperfusion // *Transplantation.* – 2001. – Vol. 71, No. 2. – P. 185-193. – DOI 10.1097/00007890-200101270-00003.

140. Lubos E., Handy D. E., Loscalzo J. Role of oxidative stress and nitric oxide in atherothrombosis // *Front. Biosci.* – 2008. – No. 13. – P. 5323-5344. – DOI 10.2741/3084.

141. Lundberg J. O. Nitric oxide metabolites and cardiovascular disease markers, mediators, or both? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47, No. 3. – P. 580-581. – DOI 10.1016/j.jacc.2005.11.016.

142. MacNee W., Selby C. Neutrophil kinetics in the lungs // *Clin. Sci. (Lond).* – 1990. – Vol. 79, No. 2. – P. 97-107. – DOI 10.1042/cs0790097.

143. Malinski T., Bailey F., Zhang Z. G., Chopp M. Nitric oxide measured by a porphyrinic microsensor in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1993. – Vol. 13, №3. – P. 355-358. – DOI 10.1038/jcbfm.1993.48.

144. Malone-Povolny M. J., Maloney S. E., Schoenfisch M. H. Nitric Oxide Therapy for Diabetic Wound Healing // *Adv. Healthc. Mater.* – 2019. – Vol. 8, No. 12. – P. e1801210. – DOI 10.1002/adhm.201801210.

145. Marini J. J. Ventilator-induced airway dysfunction? // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163, No. 4. – P. 806-807. – DOI 10.1164/ajrccm.163.4.ed0201b.

146. Marletta M. A. Revisiting Nitric Oxide Signaling: Where Was It, and Where Is It Going? // *Biochemistry*. – 2021. – Vol. 60, No. 46. – P. 3491-3496. – DOI 10.1021/acs.biochem.1c00276.

147. Marshall B. E., Marshall C., Benumof J., Saidman L. J. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs: effects of lung segment size and oxygen tension // *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* – 1981. – Vol. 51, No. 6. – P. 1543-1551. – DOI 10.1152/jappl.1981.51.6.1543.

148. Martínez-Ruiz A. et al. Specificity in S-nitrosylation: a short-range mechanism for NO signaling? // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2013. – Vol. 19, No. 11. – P. 1220-1235. – DOI 10.1089/ars.2012.5066.

149. Matsugi E. et al. Real-world safety and effectiveness of inhaled nitric oxide therapy for pulmonary hypertension during the perioperative period of cardiac surgery: a post-marketing study of 2817 patients in Japan // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2024. – Vol. 72, No. 5. – P. 311-323. – DOI 10.1007/s11748-023-01971-2.

150. Matthay M. A., Wiener-Kronish J. P. Respiratory management after cardiac surgery // *Chest*. – 1989. – Vol. 95, No. 2. – P. 424-434. – DOI 10.1378/chest.95.2.424.

151. Mazer C. D. et al. Six-Month Outcomes after Restrictive or Liberal Transfusion for Cardiac Surgery // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379, No. 13. – P. 1224-1233. – DOI 10.1056/NEJMoa1808561.

152. Mazo V., Sabaté S., Canet J. Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications // *Anesthesiology*. – 2014. – Vol. 121, No. 2. – P. 219-231. – DOI 10.1097/ALN.0000000000000334.

153. Merino-Ramirez M. A. et al. Electrophysiologic evaluation of phrenic nerve and diaphragm function after coronary bypass surgery: prospective study of diabetes and other risk factors // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 132, No. 3. – P. 530-536. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2006.05.011.

154. Miller C. C. et al. Inhaled nitric oxide decreases the bacterial load in a rat model of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia // *J. Cyst. Fibros.* – 2013. – Vol. 12, No. 6. – P. 817-820. – DOI 10.1016/j.jcf.2013.01.008.

155. Miller C. C., Rawat M., Johnson T., Av-Gay Y. Av-Gay Innate protection of *Mycobacterium smegmatis* against the antimicrobial activity of nitric oxide is provided by mycothiol // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2007. – Vol. 51, No. 9. – P. 3364-3366. – DOI 10.1128/AAC.00347-07.

156. Miller C. et al. Gaseous nitric oxide bactericidal activity retained during intermittent high-dose short duration exposure // *Nitric Oxide.* – 2009. – Vol. 20, No. 1. – P. 16-23. – DOI 10.1016/j.niox.2008.08.002.

157. Miller M. R., Megson I. L. Recent developments in nitric oxide donor drugs // *Br. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 151, No. 3. – P. 305-321. – DOI 10.1038/sj.bjp.0707224.

158. Miskovic A., Lumb A. B. Postoperative pulmonary complications // *Br. J. Anaesth.* – 2017. – Vol. 118, No. 3. – P. 317-334. – DOI 10.1093/bja/aex002.

159. Mohamed M. A., Cheng C., Wei X. Incidence of postoperative pulmonary complications in patients undergoing minimally invasive versus median sternotomy valve surgery: propensity score matching // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2021. – Vol. 16, No. 1. – P. 287. – DOI 10.1186/s13019-021-01669-7.

160. Montes F. R., Maldonado J. D., Paez S., Ariza F. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery and postoperative pulmonary dysfunction // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2004. – Vol. 18, No. 6. – P. 698-703. – DOI 10.1053/j.jvca.2004.08.004.

161. Morariu A. M. et al. Dexamethasone: benefit and prejudice for patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting: a study on myocardial, pulmonary, renal, intestinal, and hepatic injury // *Chest.* – 2005. – Vol. 128, No. 4. – P. 2677-2687. – DOI 10.1378/chest.128.4.2677.

162. Morris S. L., Hansen J. N. Inhibition of *Bacillus cereus* spore outgrowth by covalent modification of a sulfhydryl group by nitrosothiol and iodoacetate // *J. Bacteriol.* – 1981. – Vol. 148, No. 2. – P. 465-471. – DOI 10.1128/jb.148.2.465-471.1981.

163. Mortaz E. et al. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation // *Front. Immunol.* – 2018. – No. 9. – P. 2171. – DOI 10.3389/fimmu.2018.02171.

164. Münzel T. et al. Physiology and pathophysiology of vascular signaling controlled by guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-dependent protein kinase // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, No. 18. – P. 2172-2183. – DOI 10.1161/01.CIR.0000094403.78467.C3.

165. Myers G. J., Wegner J. Endothelial Glycocalyx and Cardiopulmonary Bypass // *J. Extra. Corpor. Technol.* – 2017. – Vol. 49, No. 3. – P. 174-181.

166. Navarathna D. H., Lionakis M. S., Roberts D. D. Endothelial nitric oxide synthase limits host immunity to control disseminated *Candida albicans* infections in mice // *PLoS. One*. – 2019. – Vol. 14, No. 10. – P. e0223919. – DOI 10.1371/journal.pone.0223919.

167. Ng C. S., Wan S., Arifi A. A., Yim A. P. Inflammatory response to pulmonary ischemia-reperfusion injury // *Surg. Today*. – 2006. – Vol. 36, No. 3. – P. 205-214. – DOI 10.1007/s00595-005-3124-2.

168. Ng C. S., Wan S., Yim A. P., Arifi A. A. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery // *Chest*. – 2002. – Vol. 121, No. 4. – P. 1269-1277. – DOI 10.1378/chest.121.4.1269.

169. Nilsson B., Ekdahl K. N., Mollnes T. E., Lambris J. D. The role of complement in biomaterial-induced inflammation // *Mol. Immunol.* – 2007. – Vol. 44, No. 1-3. – P. 82-94. – DOI 10.1016/j.molimm.2006.06.020.

170. Novick R. J., Gehman K. E., Ali I. S., Lee J. Lung preservation: the importance of endothelial and alveolar type II cell integrity // *Ann. Thorac. Surg.* – 1996. – Vol. 62, No. 1. – P. 302-314. – DOI 10.1016/0003-4975(96)00333-5.

171. Nteliopoulos G., Nikolakopoulou Z., Chow B. H. N. Lung injury following cardiopulmonary bypass: a clinical update // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2022. – Vol. 20, No. 11. – P. 871-880. – DOI 10.1080/14779072.2022.2149492.

172. O'Brien J. W. et al. Effects of internal mammary artery dissection on phrenic nerve perfusion and function // *Ann. Thorac. Surg.* – 1991. – Vol. 52, No. 2. – P. 182-188. – DOI 10.1016/0003-4975(91)91334-r.

173. Odor P. M. et al. Perioperative interventions for prevention of postoperative pulmonary complications: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. – 2020 – No. 368. – P. m540. – DOI 10.1136/bmj.m540.

174. Pak O. et al. Lung Ischaemia-Reperfusion Injury: The Role of Reactive Oxygen Species // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – No. 967. – P. 195-225. – DOI 10.1007/978-3-319-63245-2_12.

175. Paparella D., Yau T. M., Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2002. – Vol. 21, No. 2. – P. 232-244. – DOI 10.1016/s1010-7940(01)01099-5.

176. Papazian L. et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome // *Ann. Intensive Care*. 2019. – Vol. 9, No. 1. – P. 69. – DOI 10.1186/s13613-019-0540-9.

177. Partrick D. A. et al. Cardiopulmonary bypass renders patients at risk for multiple organ failure via early neutrophil priming and late neutrophil disability // *J. Surg. Res.* – 1999. – Vol. 86, No. 1. – P. 42-49. – DOI 10.1006/jsre.1999.5702.

178. Pasquina P., Merlani P., Granier J. M., Ricou B. Continuous positive airway pressure versus noninvasive pressure support ventilation to treat atelectasis after cardiac surgery // *Anesth. Analg.* – 2004. – Vol. 99, No. 4. – P. 1001-1008. – DOI 10.1213/01.ANE.0000130621.11024.97.

179. Pinhu L., Whitehead T., Evans T., Griffiths M. Ventilator-associated lung injury // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361, No. 9354. – P. 332-340. – DOI 10.1016/S0140-6736(03)12329-X.

180. Procter N. E. et al. Aging of platelet nitric oxide signaling: pathogenesis, clinical implications, and therapeutics // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2014. – Vol. 40, No. 6. – P. 660-668. – DOI 10.1055/s-0034-1389082.

181. Prondzinsky R. et al. Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2005. – Vol. 12, No. 4. – P. 760-766. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2004.07.052.

182. Qin C. et al. Platelets activation is associated with elevated plasma mitochondrial DNA during cardiopulmonary bypass // J. Cardiothorac. Surg. – 2016. – Vol. 11, No. 1. – P. 90. – DOI 10.1186/s13019-016-0481-4.

183. Raja S. G., Berg G. A. Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on systemic inflammation: current best available evidence // J. Card. Surg. – 2007. – Vol. 22, No. 5. – P. 445-455. – DOI 10.1111/j.1540-8191.2007.00447.x.

184. Ranieri V. M. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition // JAMA. – 2012. – Vol. 307, No. 23. – P. 2526-2533. – DOI 10.1001/jama.2012.5669.

185. Rassaf T. et al. Plasma nitrosothiols contribute to the systemic vasodilator effects of intravenously applied NO: experimental and clinical Study on the fate of NO in human blood // Circ. Res. – 2002. – Vol. 91, No. 6. – P. 470-477. – DOI 10.1161/01.res.0000035038.41739.cb.

186. Ratnani I., Ochani R. K., Shaikh A., Jatoi H. N. Vasoplegia: A Review // Methodist. Debakey. Cardiovasc. J. – 2023. – Vol. 19, No. 4. – P. 38-47. – DOI 10.14797/mdcvj.1245.

187. Rother R. P., Bell L., Hillmen P., Gladwin M. T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease // JAMA. – 2005. – Vol. 293, №13. – P. 1653-1662. – DOI 10.1001/jama.293.13.1653.

188. Rungtatscher A. et al. Oxygenator Is the Main Responsible for Leukocyte Activation in Experimental Model of Extracorporeal Circulation: A Cautionary Tale // Mediators Inflamm. – 2015. – No. 2015. – P. 484979. – DOI 10.1155/2015/484979.

189. Safaee Fakhr B. et al. High Concentrations of Nitric Oxide Inhalation Therapy in Pregnant Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Obstet. Gynecol. – 2020. – Vol. 136, No. 6. – P. 1109-1113. – Doi: 10.1097/AOG.0000000000004128.

190. Sandoo A. et al. The endothelium and its role in regulating vascular tone // Open Cardiovasc. Med. J. – 2010. – No. 4. – P. 302-312. – DOI 10.2174/1874192401004010302.

191. Sanfilippo F. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome in the Perioperative Period of Cardiac Surgery: Predictors, Diagnosis, Prognosis, Management Options, and Future Directions // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2022. – Vol. 36, No. 4. – P. 1169-1179. – DOI 10.1053/j.jvca.2021.04.024.

192. Santini F. et al. Pulsatile pulmonary perfusion with oxygenated blood ameliorates pulmonary hemodynamic and respiratory indices in low-risk coronary artery bypass patients // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 40, No. 4. P. 794-803. – DOI 10.1016/j.ejcts.2011.01.065.

193. Santini F. et al. Selective pulmonary pulsatile perfusion with oxygenated blood during cardiopulmonary bypass attenuates lung tissue inflammation but does not affect circulating cytokine levels // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 42, No. 6. – P. 942-950. – DOI 10.1093/ejcts/ezs199.

194. Sarti P. et al. Cytochrome c oxidase and nitric oxide in action: molecular mechanisms and pathophysiological implications // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – Vol. 1817, No. 4. – P. 610-619. – DOI 10.1016/j.bbabbio.2011.09.002.

195. Sawicki G. et al. Release of gelatinase A during platelet activation mediates aggregation // *Nature.* – 1997. – Vol. 386, No. 6625. – P. 616-619. – Doi: 10.1038/386616a0.

196. Scaramuzza G., Ottaviani I., Volta C. A., Spadaro S. Mechanical ventilation and COPD: from pathophysiology to ventilatory management // *Minerva Med.* – 2022. – Vol. 113, No. 3. – P. 460-470. – DOI 10.23736/S0026-4806.22.07974-5.

197. Schairer D. O., Chouake J. S., Nosanchuk J. D., Friedman A. J. The potential of nitric oxide releasing therapies as antimicrobial agents // *Virulence.* – 2012. – Vol. 3, No. 3. – P. 271-279. – DOI 10.4161/viru.20328.

198. Schröder K. NADPH oxidases in redox regulation of cell adhesion and migration // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2014. – Vol. 20, No. 13. – P. 2043-2058. – DOI 10.1089/ars.2013.5633.

199. Selvakumar B. et al. S-nitrosylation of AMPA receptor GluA1 regulates phosphorylation, single-channel conductance, and endocytosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2013. – Vol. 110, No. 3. – P. 1077-1082. – DOI 10.1073/pnas.1221295110.
200. Serraf A. et al. Alteration of the neonatal pulmonary physiology after total cardiopulmonary bypass // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1997. – Vol. 114, No. 6. – P. 1061-1069. – DOI 10.1016/S0022-5223(97)70020-5.
201. Serraf A. et al. Vascular endothelium viability and function after total cardiopulmonary bypass in neonatal piglets // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159, No. 2. – P. 544-551. – DOI 10.1164/ajrccm.159.2.9803024.
202. Sharma J. N., Al-Omran A., Parvathy S. S. Role of nitric oxide in inflammatory diseases // *Inflammopharmacology*. – 2007. – Vol. 15, No. 6. – P. 252-259. – DOI 10.1007/s10787-007-0013-x.
203. Short J. D. et al. Protein Thiol Redox Signaling in Monocytes and Macrophages // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2016. – Vol. 25, No. 15. – P. 816-835. – DOI 10.1089/ars.2016.6697.
204. Siepe M. et al. Pulsatile pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass reduces the pulmonary inflammatory response // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 86, No. 1. – P. 115-122. – DOI 10.1016/j.athoracsur.2008.03.062.
205. Sievers H. H. et al. Lung protection during total cardiopulmonary bypass by isolated lung perfusion: preliminary results of a novel perfusion strategy // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol. 74, No. 4. – P. 1167-1172. – DOI 10.1016/s0003-4975(02)03853-5.
206. Taggart D. P. et al. Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass // *Ann. Thorac. Surg.* – 1993. – Vol. 56, No. 5. – P. 1123-1128. – DOI 10.1016/0003-4975(95)90029-2.
207. Talaie T. et al. Ischemia-reperfusion Injury in the Transplanted Lung: A Literature Review // *Transplant. Direct.* – 2021. – Vol. 7, No. 2. – P. e652. – DOI 10.1097/TXD.0000000000001104.

208. Tanner T. G., Colvin M. O. Pulmonary Complications of Cardiac Surgery // Lung. – 2020. – Vol. 198, No. 6. – P. 889-896. – DOI 10.1007/s00408-020-00405-7.
209. Tejero J., Shiva S., Gladwin M. T. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation // Physiol. Rev. – 2019. – Vol. 99, No. 1. – P. 311-379. – DOI 10.1152/physrev.00036.2017.
210. Tenling A. et al. Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery // Anesthesiology. – 1998. – Vol. 89, No. 2. – P. 371-378. – DOI 10.1097/00000542-199808000-00013.
211. Thanavaro J. et al. Predictors and outcomes of postoperative respiratory failure after cardiac surgery // J. Eval. Clin. Pract. – 2020. – Vol. 26, No. 5. P. 1490-1497. – DOI 10.1111/jep.13334.
212. Thomas D. D. et al. The chemical biology of nitric oxide: implications in cellular signaling // Free. Radic. Biol. Med. – 2008. – Vol. 45, No. 1. – P. 18-31. – DOI 10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.020.
213. Thybo Karanfil E. O., Møller A. M. Preoperative inspiratory muscle training prevents pulmonary complications after cardiac surgery - a systematic review // Dan. Med. J. – 2018. – Vol. 65, No. 3. – P. A5450.
214. Tosun B., Yava A., Açikel C. Evaluating the effects of preoperative fasting and fluid limitation // Int. J. Nurs. Pract. – 2015. – Vol. 21, No. 2. – P. 156-165. – DOI 10.1111/ijn.12239.
215. Tuteja N., Chandra M., Tuteja R., Misra M. K. Nitric Oxide as a Unique Bioactive Signaling Messenger in Physiology and Pathophysiology // J. Biomed. Biotechnol. – 2004. – Vol. 200, No. 4. – P. 227-237. – DOI 10.1155/S1110724304402034.
216. Ubben J. F. et al. Clinical strategies to prevent pulmonary complications in cardiac surgery: an overview // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. – 2015. – Vol. 29, No. 2. – P. 481-490. – DOI 10.1053/j.jvca.2014.09.020.
217. Ufoaroh C. U. et al. Pre-operative pulmonary assessment and risk factors for post-operative pulmonary complications in elective abdominal surgery in Nigeria

// Afr. Health. Sci. – 2019. – Vol. 19, No. 1. – P. 1745-1756. – DOI 10.4314/ahs.v19i1.51.

218. Uhlig U. et al. Ventilation-induced activation of the mitogen-activated protein kinase pathway // Eur. Respir. J. – 2002. – Vol. 20, No. 4. – P. 946-956. – DOI 10.1183/09031936.02.01612001.

219. Valkenet K. et al. The effects of preoperative exercise therapy on postoperative outcome: a systematic review // Clin. Rehabil. – 2011. – Vol. 25, No. 2. – P. 99-111. – DOI 10.1177/0269215510380830.

220. van der Zee P., Gommers D. Recruitment Maneuvers and Higher PEEP, the So-Called Open Lung Concept, in Patients with ARDS // Crit. Care. – 2019. – Vol. 23, No. 1. P. 73. – DOI 10.1186/s13054-019-2365-1.

221. Van Dervort A. L. et al. Nitric oxide regulates endotoxin-induced TNF- α production by human neutrophils // J Immunol. – 1994. – Vol. 152, No. 8. – P. 4102-4109.

222. Verheij J. et al. Pulmonary abnormalities after cardiac surgery are better explained by atelectasis than by increased permeability oedema // Acta. Anaesthesiol. Scand. – 2005. – Vol. 49, No. 9. – P. 1302-1310. – DOI 10.1111/j.1399-6576.2005.00831.x.

223. Violi F., Marino R., Milite M. T., Loffredo L. Nitric oxide and its role in lipid peroxidation // Diabetes Metab. Res. Rev. – 1999. – Vol. 15, 4. – P. 283-288. – DOI 10.1002/(sici)1520-7560(199907/08)15:4<283::aid-dmrr42>3.0.co;2-u.

224. Vishwakarma V., Upadhyay P., Gupta J., Yadav H. Pathophysiologic role of ischemia reperfusion injury: A review // Journal of Indian College of Cardiology. – 2017. – Vol. 7, No. 3. – P. 97-104. – DOI 10.1016/j.jicc.2017.06.017.

225. Vlaar A. P. et al. The incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: a prospective nested case-control study // Blood. – 2011. – Vol. 117, No. 16. – P. 4218-4225. – DOI 10.1182/blood-2010-10-313973.

226. Vlastos D. et al. The effects of ischaemic conditioning on lung ischaemia-reperfusion injury // *Respir. Res.* – 2022. – Vol. 23, No. 1. – P. 351. – DOI 10.1186/s12931-022-02288-z.

227. Wang D. et al. Risk factors for postoperative pneumonia after cardiac surgery: a prediction model // *J. Thorac. Dis.* – 2021. – Vol. 13, No. 4. – P. 2351-2362. – DOI 10.21037/jtd-20-3586.

228. Wang S. et al. Laboratory Evaluation of Hemolysis and Systemic Inflammatory Response in Neonatal Nonpulsatile and Pulsatile Extracorporeal Life Support Systems // *Artif. Organs.* – 2015. – Vol. 39, No. 9. – P. 774-781. – DOI 10.1111/aor.12466.

229. Wang Y. C., Huang C. H., Tu Y. K. Effects of Positive Airway Pressure and Mechanical Ventilation of the Lungs During Cardiopulmonary Bypass on Pulmonary Adverse Events After Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2018. – Vol. 32, No. 2. – P. 748-759. – DOI 10.1053/j.jvca.2017.09.013.

230. Warren O. et al. The effects of various leukocyte filtration strategies in cardiac surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2007. – Vol. 31, No. 4. – P. 665-676. – DOI 10.1016/j.ejcts.2006.12.034.

231. Wei L. et al. Nitric oxide induces early viral transcription coincident with increased DNA damage and mutation rates in human papillomavirus-infected cells // *Cancer. Res.* – 2009. – Vol. 69, No. 11. – P. 4878-4884. – DOI 10.1158/0008-5472.CAN-08-4695.

232. Weimann A. et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in surgery // *Clin. Nutr.* – 2021. – Vol. 40, No. 7. – P. 4745-4761. – DOI 10.1016/j.clnu.2021.03.031.

233. Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2004. – Vol. 8, No. 3. – P. 185–211. – DOI 10.1177/108925320400800303.

234. Wink D. A., Mitchell J. B. Chemical biology of nitric oxide: Insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide // *Free. Radic.*

Biol. Med. – 1998. – Vol. 25, No. 4–5. – P. 434–456. – DOI 10.1016/s0891-5849(98)00092-6.

235. Wu M. Y. et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury // Cell. Physiol. Biochem. – 2018. – Vol. 46, No. 4. – P. 1650–1667. – DOI 10.1159/000489241.

236. Yuan S. M. Postperfusion lung syndrome: physiopathology and therapeutic options // Rev. Bras. Cir. Cardiovasc. – 2014. – Vol. 29, No. 3. – P. 414–425. – DOI 10.5935/1678-9741.20140071.

237. Yuan S. M. Postperfusion lung syndrome: Respiratory mechanics, respiratory indices and biomarkers // Ann. Thorac. Med. – 2015. – Vol. 10, No. 3. – P. 151–157. – DOI 10.4103/1817-1737.150736.

238. Zainab A. et al. Development and Validation of a Risk Score for Respiratory Failure After Cardiac Surgery // Ann. Thorac. Surg. – 2022. – Vol. 113, No. 2. – P. 577–584. – Doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.03.082.

239. Zakkar M., Guida G., Suleiman M. S., Angelini G. D. Cardiopulmonary bypass and oxidative stress // Oxid. Med. Cell Longev. – 2015. – No. 2015. – P. 189863. – DOI 10.1155/2015/189863.

240. Zheng X. M. et al. Lung injury after cardiopulmonary bypass: Alternative treatment prospects // World. J. Clin. Cases. – 2022. – Vol. 10, No. 3. – P. 753–761. – DOI 10.12998/wjcc.v10.i3.753.

241. Zubrzycki M. et al. Assessment and pathophysiology of pain in cardiac surgery // J. Pain. Res. – 2018. – No. 11. – P. 1599–1611. – DOI 10.2147/JPR.S162067.

242. Zupancich E. et al. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. – Vol. 130, No. 2. – P. 378–383. – DOI 10.1016/j.jtcvs.2004.11.061.