

На правах рукописи

Тё Марк Артурович

ОБЕСПЕЧЕНИЕ НЕФРОПРОТЕКЦИИ ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ
ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ ПУТЕМ
ДОНАЦИИ ОКСИДА АЗОТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ПОЧЕК

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск - 2025

Работа выполнена в лаборатории медицины критических состояний
научно-исследовательского института кардиологии – филиала Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук»

Научный руководитель канд. мед. наук Каменщиков Николай Олегович

Научный руководитель д-р. мед. наук Козлов Борис Николаевич

Официальные оппоненты:

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН
(Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский
институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово), заместитель
директора по научной и лечебной работе.

Гордеев Михаил Леонидович, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН
(федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, г. Санкт-Петербург), заведующий НИО кардиоторакальной хирургии, заведующий
кафедрой хирургических болезней Института медицинского образования.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1)

Защита состоится **17.09.2025** года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета
21.1.027.01 (Д 208.063.01) при ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15;

e-mail: dissovet@meshalkin.ru

http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке

ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России

и на сайте http://meshalkin.ru/nauchnaya_deyatelnost/dissertatsionnyy_sovet/soiskateli

Автореферат разослан « ___ » _____ 2025 года

Ученый секретарь совета

21.1.027.01 (Д 208.063.01)

д-р мед. наук

Афанасьев Александр Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Острое повреждение почек (ОПП) - частое осложнение кардиохирургических операций с использованием искусственного кровообращения (ИК), которое возникает в раннем послеоперационном периоде с частотой до 42% [Miklos D.K. et al., 2016]. Патологические эффекты снижения почечной функции включают нарушения кислотно-основного и электролитного гомеостаза, уремию и ее последствия (уремическую нейропатию, эндотоксикоз), а также перегрузку сердца и сосудистого русла объемом из-за задержки натрия и воды, что существенно утяжеляет течение послеоперационного периода [Doyle J.F. et al., 2016]. Развитие послеоперационного ОПП у кардиохирургических пациентов приводит к росту частоты инфекционных осложнений, увеличению продолжительности госпитализации, потребности в повторной госпитализации в стационар, увеличению 30- и 90- дневной летальности [Bedford M. et al., 2014]. Наиболее рискованной группой в отношении развития ОПП в раннем послеоперационном периоде являются пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) [Grams M.E. et al., 2016]. Важно отметить, что количество кардиологических и кардиохирургических пациентов, страдающих ХБП, прогрессивно растет. Так, по данным S.S. Waikar с соавт. (2006), число манифестированного послеоперационного ОПП у пациентов с ХБП может быть в несколько раз выше по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек и увеличивается пропорционально стадии ХБП [Waikar S.S. et al., 2006], что делает актуальной разработку и внедрение любой новой технологии нефропротекции у этой когорты пациентов.

Одним из перспективных направлений нефропротекции в кардиохирургии является экзогенная периоперационная донация оксида азота (NO). В экспериментальных работах отмечается связь ингибции синтеза эндогенного NO с гломерулярной ишемией, гломерулосклерозом, тубулоинтерстициальным повреждением и протеинурией [Aiello S. et al., 2004]. Различные модели

нефротоксичности сопровождаются значительным дефицитом NO. Некоторые клинические исследования указывают, что при ХБП снижается образование, формируется дефицит и ухудшается биодоступность эндогенного NO [Blum M. et al., 1998]. Кроме того, при кардиохирургических операциях с использованием ИК также было отмечено формирование дефицита NO и снижение его биодоступности [Vermeulen Windsant I.C. et al., 2014]. Единичные исследования показали, что в общей когорте кардиохирургических пациентов доставка NO в контур экстракорпоральной циркуляции оказывала нефропротективное действие и снижала количество эпизодов ОПП [Lei C. et al., 2018; Kamenshchikov N.O. et al., 2022]. Нефропротективный эффект NO был отмечен на экспериментальной модели контраст-индуцированной нефропатии [Al-Otaibi K.E. et al., 2012].

Однако насколько велики риски ОПП у кардиохирургических пациентов с исходно сниженной функцией почек (ХБП) и каково влияние у них донации NO на инцидентность и тяжесть ОПП в раннем послеоперационном периоде до сих пор не исследовалось, что обуславливает актуальность проблемы и служит основанием для диссертационной работы.

Степень разработанности темы диссертации

На данный момент доказательная база нефропротективных свойств периоперационной доставки NO в кардиохирургии остается ограниченной: в литературе представлены данные двух рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных оценке эффективности периоперационной доставки NO для защиты почек при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК.

В исследовании Н.О. Каменщикова и соавт. доставка NO в контур аппарата ИК в дозе 40 ppm приводила к снижению концентрации биомаркеров почечного повреждения и улучшению функционального статуса почек [Kamenshchikov N.O. et al., 2022].

С. Lei с соавторами провели исследование для оценки влияния доставки NO на частоту послеоперационного ОПП у пациентов после протезирования нескольких

клапанов в условиях продленного ИК. Периоперационная подача NO в дозе 80 ppm в контуры аппаратов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и ИК во время операции и 24 ч после нее приводила к снижению частоты ОПП, снижению перехода в третью стадию ХБП и развития серьезных неблагоприятных явлений со стороны почек через 30 дней, 90 дней и 1 год после операции [Lei C. et al., 2018].

Кроме того, был проведен ряд метаанализов для оценки влияния доставки NO на частоту ОПП у пациентов, перенесших кардиохирургические операции с ИК. Доставка NO, по-видимому, снижает риск развития послеоперационного ОПП и не влияет на продолжительность госпитализации и время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии [Hu J. et al., 2019].

Цель исследования

Изучить влияние периоперационной доставки оксида азота на частоту и степень тяжести острого повреждения почек, и на результаты кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения у пациентов с хронической болезнью почек.

Задачи исследования

1. В структуре осложнений кардиохирургических операций, выполняемых в условиях искусственного кровообращения, изучить частоту возникновения и степень тяжести острого повреждения почек у пациентов с хронической болезнью почек.

2. Оценить эффективность периоперационной доставки оксида азота в концентрации 80 ppm для предотвращения развития острого повреждения почек и оптимизации результатов лечения при операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с хронической болезнью почек.

3. Обосновать расширение показаний для кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения у больных с хронической болезнью почек

путем снижения рисков развития острого повреждения почек периоперационной доставкой оксида азота в концентрации 80 ppm.

4. Оценить степень повреждения почек на основании концентрации биомаркеров в основной и контрольной группах у пациентов с хронической болезнью почек после кардиохирургических операций с искусственным кровообращением.

5. Оценить профиль безопасности метода периоперационной доставки оксида азота в концентрации 80 ppm через контуры аппаратов искусственной вентиляции легких и искусственного кровообращения у пациентов с хронической болезнью почек при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения.

Научная новизна исследования

Впервые в клинической практике:

1) оценена нефропротективная эффективность периоперационной доставки оксида азота в концентрации 80 ppm для уменьшения частоты развития и степени тяжести острого повреждения почек, а также динамика концентрации биомаркеров повреждения почек у пациентов с хронической болезнью почек при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения;

2) доказана безопасность периоперационной доставки оксида азота по указанной методике у пациентов с хронической болезнью почек при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения.

Отличие полученных новых научных результатов от результатов, полученных другими авторами

К настоящему времени проведено 2 рандомизированных клинических исследования, изучавших применение NO для защиты почек при кардиохирургических вмешательствах в условиях ИК. Получены доказательства нефропротективного действия NO при его периоперационной доставке, однако

данные исследования проведены на пациентах с умеренным риском развития ОПП [Lei C. et al., 2018; Kamenshchikov N.O. et al., 2022].

Теоретическая и практическая значимость работы

Дано теоретическое обоснование периоперационной доставки оксида азота при операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с хронической болезнью почек.

В практике одного центра изучена частота возникновения и степень тяжести острого повреждения почек у пациентов с хронической болезнью почек при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения.

Установлено, что у пациентов с хронической болезнью почек при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением доставка оксида азота в концентрации 80 ppm не оказывает значимого влияния на уровень биомаркеров почечного повреждения.

Периоперационная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm у пациентов с хронической болезнью почек позволила безопасно улучшить результаты лечения и снизить риски развития осложнений при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения.

Технология периоперационной нефропротекции с помощью доставки оксида азота у пациентов с хронической болезнью почек при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением разработана и может быть рекомендована для внедрения в клиническую практику.

Методология и методы диссертационного исследования

Анализ литературы подчеркнул актуальность исследования нефропротективных технологий при кардиохирургических операциях в условиях ИК у пациентов с высоким риском развития ОПП. Периоперационная донация NO, является перспективным методом защиты почек, однако применение данной технология у

пациентов с ХБП не изучалось, что послужило методологической основой для планирования РКИ, выдвижения гипотезы, формирования целей и задач.

В исследование были включены 96 пациентов с ХБП (С3а-С4), которым были проведены кардиохирургические операции в условиях ИК. Пациенты были рандомизированы на 2 равные группы по 48 пациентов в каждой. В основной группе выполнялась периоперационная доставка NO в дозе 80 ppm в контуры наркозно-дыхательного аппарата, аппаратов ИВЛ и ИК интраоперационно и на протяжении 6 ч после операции. В контрольной группе на всех этапах исследования подавалась стандартная кислородно-воздушная смесь не содержащая NO. Первичной конечной точкой исследования являлась частота ОПП. Помимо стандартных клинических и параклинических исследований, у пациентов определяли концентрацию сывороточного креатинина на протяжении первых 7 дней после операции, биомаркеры почечного повреждения, концентрацию метгемоглобина и нитротирозина в сыворотке крови, а также уровень диоксида азота (NO₂) во вдыхаемом воздухе. Полученные данные подвергли статистической и аналитической обработке.

Положения, выносимые на защиту:

1. Практика одного центра показала, что даже при применении текущих доказательных методов нефропротекции острое повреждение почек является частым осложнением при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с хронической болезнью почек.

2. Донация оксида азота в концентрации 80 ppm снижает частоту острого повреждения почек и улучшает результаты кардиохирургических операций при подаче через контур аппарата искусственной вентиляции легких и в контур экстракорпоральной циркуляции при операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с хронической болезнью почек.

3. Доставка оксида азота не оказывает значимого влияния на экспрессию биомаркеров повреждения почек в послеоперационном периоде у пациентов с

хронической болезнью почек после операций в условиях искусственного кровообращения.

4. Доставка оксида азота в концентрации 80 ppm пациентам с хронической болезнью почек через контур аппарата искусственной вентиляции легких и контур аппарата искусственного кровообращения является безопасной методикой в периоперационном периоде.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достаточное число клинических наблюдений, проведение статистической обработки данных с использованием современных методов, использование современного программного компьютерного обеспечения подтверждают достоверность результатов и сформулированных в диссертации выводов и рекомендаций.

Основные положения диссертации были представлены на следующих российских конференциях:

- Научно-практическая конференция «Персистирующая полиорганная недостаточность: теория и практика» (Кемерово – 2023);
- Четвертый Всероссийский научно-образовательный форум «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск – 2023);
- Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2023) XXI Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург – 2023);
- Пятый Всероссийский научно-образовательный форум «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал» (Томск – 2024);
- VI Всероссийский конгресс с международным участием актуальные вопросы медицины критических состояний (Санкт-Петербург – 2024);
- VII Петербургский медицинский инновационный форум (Санкт-Петербург – 2024);

- Научно-практическая конференция с международным участием «прогнозирование и профилактика осложнений в кардиохирургии» (Нижний Новгород – 2024);
- Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2024) / Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург – 2024).
- Международный форум по респираторной поддержке, 2024 (Красноярск - 2024).

Личный вклад автора

Под наставничеством научных руководителей автор выбрал тему исследования, разработал его дизайн, сформулировал цель и задачи. В процессе работы автор проводил обследование пациентов, осуществлял периоперационную доставку оксида азота, принимал участие в статистической обработке данных, анализе результатов и ведении базы данных. Автор участвовал в подготовке публикаций по теме исследования, докладов для представления результатов исследований на конференциях.

Структура и объем диссертации

Текст диссертационной работы изложен на 100 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа проиллюстрирована 7 таблицами и 6 рисунками. Указатель литературы содержит 15 отечественных и 199 зарубежных источников.

Внедрение результатов исследования

Периоперационная доставка оксида азота при операциях с искусственным кровообращением у пациентов с хронической болезнью почек внедрена в клиническую практику отдела сердечно-сосудистой хирургии научно-

исследовательский институт кардиологии - филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ). Опубликовано методические рекомендации по новой медицинской технологии.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Работа представляет результаты пилотного одноцентрового простого слепого проспективного рандомизированного контролируемого исследования.

Методология клинического исследования была разработана в соответствии с международными рекомендациями для рандомизированных контролируемых исследований.

Критериями включения в исследование были плановые операции в условиях ИК у пациентов с ХБП (С3а-С4) и добровольное информированное согласие пациента в письменной форме. Критериями невключения больных в исследование являлись: критическое состояние до оперативного вмешательства; введение потенциально нефротоксичных препаратов в течение 24 ч до операции (рентгеноконтрастные препараты, антимикробная терапия аминогликозидами и/или амфотерицином); легочная гипертензия более II стадии; текущее ОПП; кардиохирургические операции в условиях гипотермического циркуляторного ареста; пациенты с фракцией выброса левого желудочка <30%. Критериями исключения из исследования являлись периперационные массивные кровотечения и гемотрансфузии, а также шок, продленное ИК и потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в периперационном периоде.

В клиническом исследовании представлены и проанализированы данные 96 пациентов, с помощью компьютерной программы случайным образом разделенные на 2 равные группы по 48 пациентов в каждой (Рисунок 1).

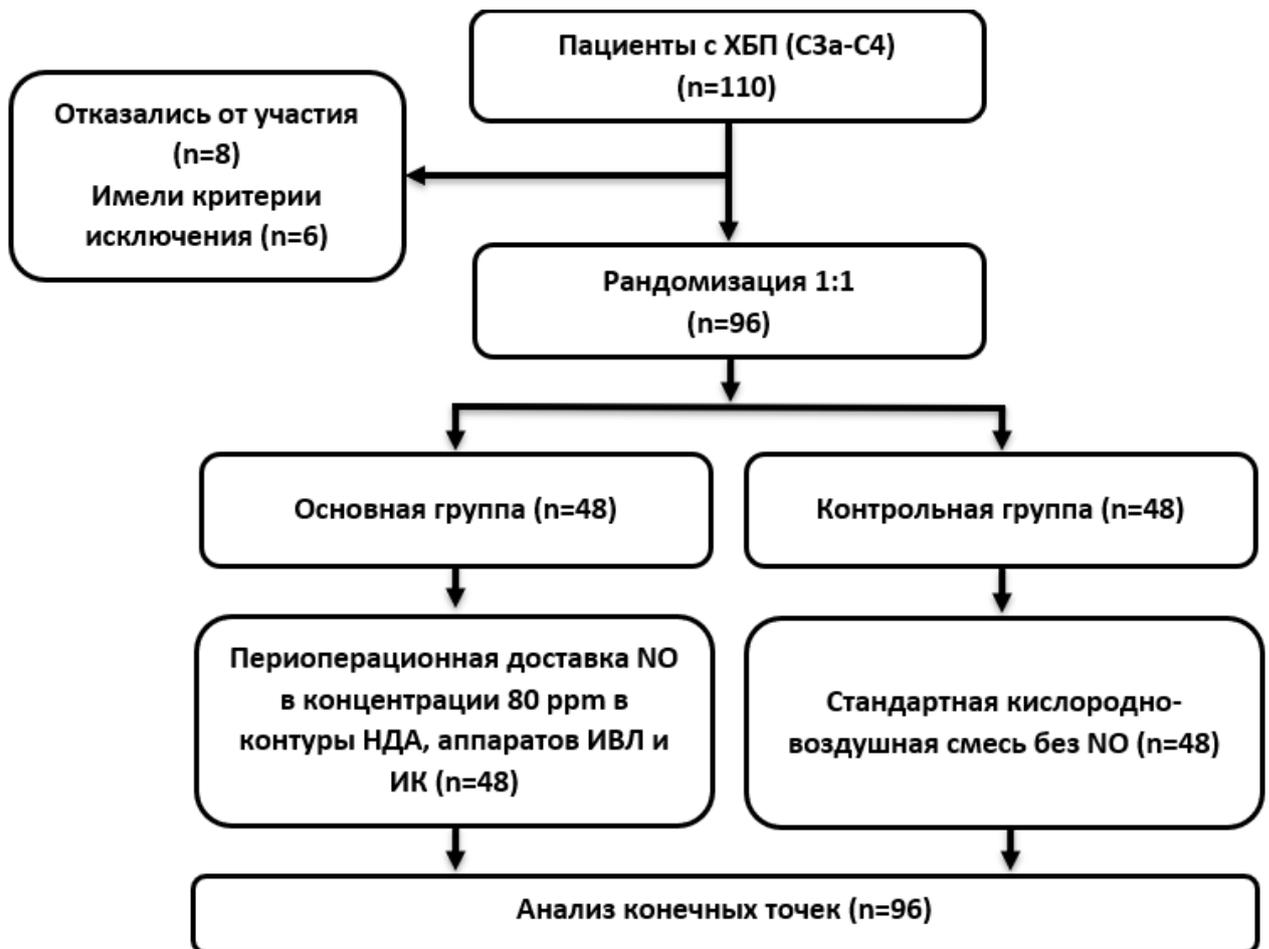


Рисунок 1 – Блок-схема процесса исследования

Первичной конечной точкой исследования являлась частота ОПП.

Вторичные конечные точки:

- Тяжесть ОПП (ст.);
- Продолжительность ОПП (сут);
- Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (мл/мин/1,73м²);
- Концентрация биомаркеров почечного повреждения: молекула повреждения почек 1 (KIM-1) (мкг/г креатинина), интерлейкин 18 (IL-18) (пг/мл), липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) (нг/мг) в моче, цистатин С в сыворотке крови (мг/л).

– Клинические исходы и послеоперационные осложнения: количество эпизодов заместительной почечной терапии (ЗПТ), частота острого инфаркта миокарда (ОИМ), частота больших неблагоприятных почечных событий MAKE, частота больших неблагоприятных кардиальных событий MACE, тяжесть полиорганной

недостаточности SOFA (баллы), частота пневмоний, длительность ИВЛ (ч), частота острого нарушения мозгового кровообращения, частота делирия, частота дыхательной недостаточности, частота сепсиса, частота возврата пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии, продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и стационаре (сут), летальность.

– Маркеры безопасности методики доставки NO: концентрация метгемоглобина (MetHb) (%), концентрация NO₂ в подаваемой газовой смеси (ppm), частота гемотрансфузий, объем кровопотери по дренажам (мл), количество тромбоцитов (*10⁹/л) в послеоперационном периоде, лабораторные маркеры нитрозильного стресса: нитротирозин (нмоль/мг).

У пациентов обеих групп применялся мультимодальный подход для снижения риска ОПП: Goal-Directed Perfusion (GDP) с доставкой кислорода более 280 мл/мин/м² во время ИК, а также стратегия Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) интраоперационно и на протяжении 48 ч после операции.

В основной группе на всех этапах исследования подачу NO осуществляли в модифицированные контуры наркозно-дыхательного аппарата, аппаратов ИВЛ и ИК в концентрации 80 ppm.

В основной группе доставку NO начинали сразу после интубации трахеи и продолжали до начала ИК в модифицированный контур наркозно-дыхательного аппарата. Во время ИК донацию NO осуществляли в модифицированный контур экстракорпоральной циркуляции. После окончания ИК подачу NO вновь возобновляли в модифицированный контур наркозно-дыхательного аппарата до конца операции. После поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии и в течение 6 ч доставку NO проводили в модифицированный контур аппарата ИВЛ. Если пациент был экстубирован раньше, чем через 6 ч, то подачу NO прекращали.

В контрольной группе на всех этапах операции подавалась кислородно-воздушная смесь, не содержащая NO.

Данные о предоперационном состоянии пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографические характеристики

Показатель	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=48)	P
Возраст, полных лет, Me [Q1; Q3]	67,9 ± 6,66	68,6 ± 7,33	0,663
Женский пол, n (%)	12 (25)	18 (37,5)	0,186
ИМТ, кг/м ² , M±SD	29,4 ± 4,55	28,6 ± 4,51	0,388
ФВ ЛЖ, %, Me [Q1; Q3]	57,5 (50; 63)	57 (44; 66,5)	0,764
Стадия ХБП			
С3а, n (%)	38 (79,2)	39 (81,3)	0,313
С3б, n (%)	7 (14,6)	9 (18,8)	
С4, n (%)	3 (6,3)	0 (0)	
СКФ, мл/мин /1,73м ² , Me [Q1; Q3]	53,5 (46,5; 57)	53 (47; 58)	0,587
Креатинин, мкмоль/л, Me [Q1; Q3]	120,5 (112; 135,5)	117 (111,5; 25,5)	0,126
ХОБЛ, n (%)	12 (25)	7 (14,6)	0,306
Класс ХСН			
I, n (%)	4 (8,3)	4 (8,3)	1
II, n (%)	25 (52,1)	24 (50)	
III, n (%)	19 (39,6)	20 (41,7)	
IV, n (%)	0 (0)	0 (0)	
ИБС, n (%)	42 (87,5)	40 (83,3)	0,773
СД, n (%)	11 (22,9)	8 (16,7)	0,609
EuroSCORE II, %, Me [Q1; Q3]	2,15 (1,56; 2,83)	2,22 (1,47; 3,44)	0,512

ИМТ – индекс массы тела, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН – хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс по классификации New-York Heart Association), ИБС – ишемическая болезнь сердца, СД – сахарный диабет, EuroSCORE II – европейская система оценки риска неблагоприятного исхода при кардиохирургических вмешательствах.

Пациенты в обеих группах не имели значимых различий по клинико-демографическим характеристикам, уровню хирургического риска и наличию

сопутствующих заболеваний. Данные о модальности операций, длительности ИК, времени пережатия аорты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика интраоперационного периода

Показатель	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=48)	P
Модальность оперативных вмешательств			
Изолированное КШ, n (%)	36 (75)	32 (66,7)	0,782
Одна процедура (не КШ), n (%)	5 (10,4)	5 (10,4)	
Две процедуры, n (%)	4 (8,3)	6 (12,5)	
Три процедуры и более, n (%)	3 (6,3)	5 (10,4)	
Количество дистальных анастомозов при КШ			
1, n (%)	0 (0)	1 (2,6)	0,226
2, n (%)	8 (19,5)	4 (10,5)	
3, n (%)	26 (63,4)	21 (55,3)	
4, n (%)	7 (17,1)	12 (31,6)	
Продолжительность ИК, мин, Me [Q1; Q3]	93,5 [83,25; 109,5]	95,5 [80,75; 109,5]	0,676
Время пережатия аорты, мин, Me [Q1; Q3]	56 [42,75; 72]	55 [45,5; 75]	0,792
Длительность оперативного вмешательства, мин, Me [Q1; Q3]	300 [270; 340]	310 [283,75; 345]	0,224

КШ – коронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение.

Группы статистически значимо не различались по модальности оперативных вмешательств, количеству дистальных анастомозов у пациентов с коронарным шунтированием, продолжительности ИК и времени пережатия аорты.

При планировании диссертационной работы произведен расчет размера выборки, основанный на данных ранее проведенных исследований риска ОПП при кардиохирургических операциях и его снижения при применении разных способов

периоперационной защиты почек. В результате финальный объем выборки для данного исследования составил 96 пациентов.

Для статистической обработки данных были использованы методы описательной статистики, параметрические и непараметрические статистические методы. Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v.26 (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), а также показатели асимметрии и эксцесса. При описании количественных показателей использованы среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) для показателей, имеющих нормальное распределение, или медиана (Me) и первый и третий квартили [Q1; Q3] при распределении показателя, отличном от нормального. Для выявления статистически значимых различий количественных показателей в 2 независимых группах использовался критерий Стьюдента при нормальном распределении показателя или критерий Манна-Уитни при распределении показателя отличном от нормального. Для анализа качественных бинарных признаков в 2 независимых группах использовался χ^2 -критерий Пирсона или точный критерий Фишера. Если минимальное предполагаемое число было больше или равно 10, для оценки уровня значимости различий использовался χ^2 -критерий Пирсона. Если минимальное предполагаемое число было меньше 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. При решении задачи о сопряженных категориальных признаках использовали точный критерий Фишера, если не менее 20 % ячеек предполагается значение менее 5, в других случаях применяли критерий χ^2 с поправкой непрерывности. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель относительного риска (OR). При сравнении средних значений нормально распределенных показателей в связанных выборках использовался парный t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормального

распределения применялся W-критерий Уилкоксона. Для сравнения трех и более связанных выборок нормально распределенного количественного показателя применялся дисперсионный анализ с повторениями (Repeated Measures ANOVA). При сравнении более двух зависимых выборок количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана. Для коррекции на множественные сравнения применили поправку Бонферрони. Критический уровень статистической значимости при проверке гипотез составлял 0,05.

Полученные результаты и их обсуждение

В контрольной группе ОПП развилось в 17 случаях (35,4%). Из них ОПП первой стадии реализовалось у 15 пациентов (88,2%), второй стадии у 2 пациентов (11,8%). ОПП 3 стадии в контрольной группе выявлено не было. Медиана длительности ОПП составила 1 [1; 2] день. У 14 пациентов (82,4%) ОПП имело транзиторный характер, у 3 пациентов персистирующий (17,6%).

Таким образом, ОПП является частым осложнением кардиохирургических операций с ИК у пациентов с ХБП несмотря на выполнение комплекса мер KDIGO и GDP во время ИК. Большинство эпизодов ОПП в нашем исследовании было 1 стадии, однако даже у пациентов с самыми легкими формами ОПП наблюдаются более высокие показатели внутрибольничной смертности и продолжительности пребывания в стационаре [Dasta J.F. et al., 2008]. Разработка нефропротективных технологий является актуальной у кардиохирургических пациентов с ХБП.

В основной группе частота развития ОПП была статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой: 8 (16,7%) в основной группе против 17 (35,4%) в контрольной группе ($p=0,036$). В основной группе риск развития ОПП был в 2,1 раз меньше по сравнению с контрольной группой (ОР 0,47; 95% ДИ 0,23-0,99). Диаграмма представлена на Рисунке 2.

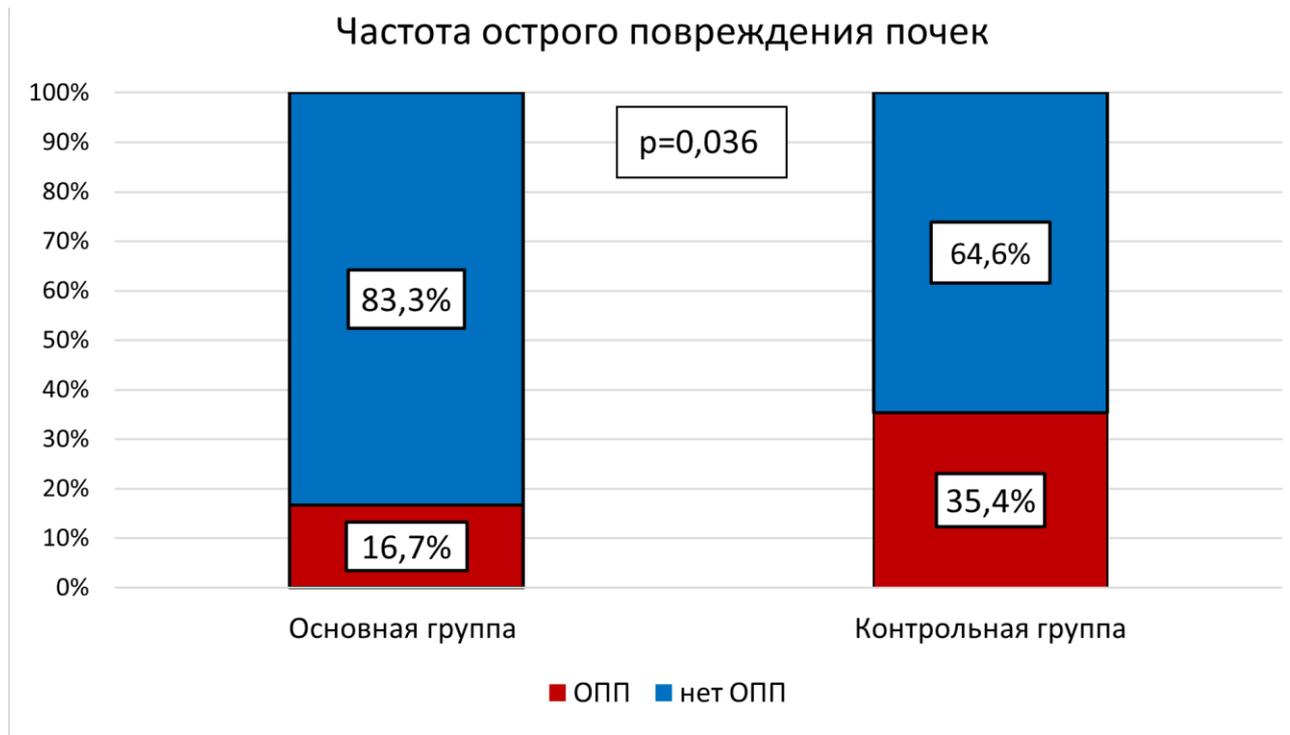


Рисунок 2 – Сравнение частоты острого повреждения почек в основной и контрольной группах

Группы значимо не различались по стадиям и длительности ОПП. Данные по стадиям и длительности ОПП представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Длительность и стадии ОПП в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=48)	P
Стадия ОПП, n (%)			0,181
1	6 (75)	15 (88,2)	
2	0 (0)	2 (11,8)	
3	2 (25)	0 (0)	
Длительность ОПП, сут, Me [Q1; Q3]	1 [1; 1,5]	1 [1; 2]	0,672
ОПП транзиторное, n (%)	7 (87,5)	14 (82,4)	1
ОПП персистирующие, n (%)	1 (12,5)	3 (17,6)	1

ОПП – острое повреждение почек.

Группы значимо не различались по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в первые 7 сут после операции и при выписке. Данные по динамике СКФ представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Динамика СКФ в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=48)	P
СКФ на 1 сут, мл/мин/1,73м ² , Ме [Q1; Q3]	53,5 (46,5; 57)	53 (47; 58)	0,587
СКФ на 2 сут, мл/мин/1,73м ² , Ме [Q1; Q3]	50,5 (45; 63)	53 (38,5; 70)	0,623
СКФ на 3 сут, мл/мин/1,73м ² , Ме [Q1; Q3]	53,5 (47; 62,5)	55,5 (37,5; 65)	0,86
СКФ на 4 сут, мл/мин/1,73м ² , Ме [Q1; Q3]	54 (48,5; 68)	53,5 (42; 59,5)	0,321
СКФ на 5 сут, мл/мин/1,73м ² , Ме [Q1; Q3]	57 (49; 60,5)	53 (46,5; 66)	0,331
СКФ на 6 сут, мл/мин/1,73м ² , Ме [Q1; Q3]	60 (52; 70)	60,5 (49,5; 75,5)	0,994
СКФ на 7 сут, мл/мин/1,73м ² , Ме [Q1; Q3]	55,5 (47,5; 63,5)	60 (47,5; 70)	0,521
СКФ при выписке, мл/мин/1,73м ² , Ме [Q1; Q3]	59,5 (49; 68,5)	57,5 (47,5; 66)	0,521

СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Доставка NO показала себя как эффективное средство для нефропротекции у кардиохирургических пациентов с ХБП. Однако влияния на степень тяжести, длительность ОПП и СКФ доставка NO не оказала. Наши результаты частично воспроизводят результаты других рандомизированных клинических исследований, проведённых в популяции пациентов с умеренным риском развития ОПП [Lei C. et al., 2008; Kamenshchikov N.O. et al., 2022]. Периоперационная доставка NO за счет нефропротективных свойств может расширить показания к выполнению кардиохирургических операций в условиях ИК у пациентов с исходно высоким риском развития ОПП, обусловленных наличием ХБП. Необходимо проведение дальнейших исследований с большей популяцией пациентов для обеспечения высокой мощности статистических выводов.

Концентрации биомаркеров почечного повреждения KIM-1, NGAL, IL-18, цистатина С были изучены у 40 пациентов в каждой группе. Исходные концентрации

КИМ-1 в основной и контрольной группах были сопоставимы (1,26 [0,76; 2,56] мкг/г креатинина и 1,44 [0,95; 2,15] мкг/г креатинина, $p=0,78$). На этапе через 6 ч после операции концентрация КИМ-1 в основной группе составила 0,257 [0,08; 0,66] мкг/г креатинина, в контрольной группе 0,246 [0,1; 1,17] мкг/г креатинина. Межгрупповой разницы через 6 ч после операции выявлено не было ($p=0,78$). Концентрация биомаркера значительно снижалась от этапа «исходно» к этапу «6 ч после операции» в основной и контрольной группах ($p<0,001$; $p<0,001$ соответственно).

Уровень NGAL исходно в основной группе составил 1,74 [1,32; 2,48] нг/мг, в контрольной группе 1,76 [1,18; 2,83] нг/мг. Данный показатель был сопоставим в обеих группах исследования ($p=0,985$). Через 6 ч после оперативного вмешательства уровень NGAL в основной группе составил 3,59 [2,86; 4,87] нг/мг, в контрольной группе 3,81 [2,47; 4,75] нг/мг. Межгрупповой разницы выявлено не было ($p=0,467$). Концентрация биомаркера значительно возрастала от этапа «исходно» к этапу «6 ч после операции» в основной и контрольной группах ($p<0,001$; $p<0,001$ соответственно).

Содержание IL-18 исходно в основной группе составило 24,0 [13,6; 32,8] пг/мл, в контрольной группе 24,0 [8,95; 33,4] пг/мл. Значимой разницы между группами выявлено не было ($p=0,57$). Через 6 ч после операции в основной группе концентрация IL-18 составила 44,9 [31,6; 61,3] пг/мл, в контрольной группе 42,2 [27,8; 57,7] пг/мл. Содержание в крови IL-18 возрастало почти в 2 раза в обеих группах через 6 ч после операции ($p<0,001$ в обеих группах). При этом межгрупповой разницы через 6 ч после операции выявлено не было.

Исходная концентрация цистатина С в основной группе до операции составила 1,08 [0,94; 1,20] мг/л, в контрольной группе 1,14 [0,99; 1,28] мг/л. Концентрация биомаркера через 6 ч после операции в основной группе составила 0,85 [0,75; 1,10] мг/л, в контрольной группе 0,95 [0,8; 1,07] мг/л. Значимой межгрупповой разницы между показателями исходно и через 6 ч после операции выявлено не было ($p=0,275$; $p=0,444$, соответственно). Концентрация цистатина С в основной и контрольной группах значительно снижалась от этапа «исходно» к этапу «6 ч после операции» ($p<0,001$ в обеих группах).

Динамика биомаркеров почечного повреждения представлена на Рисунке 3.

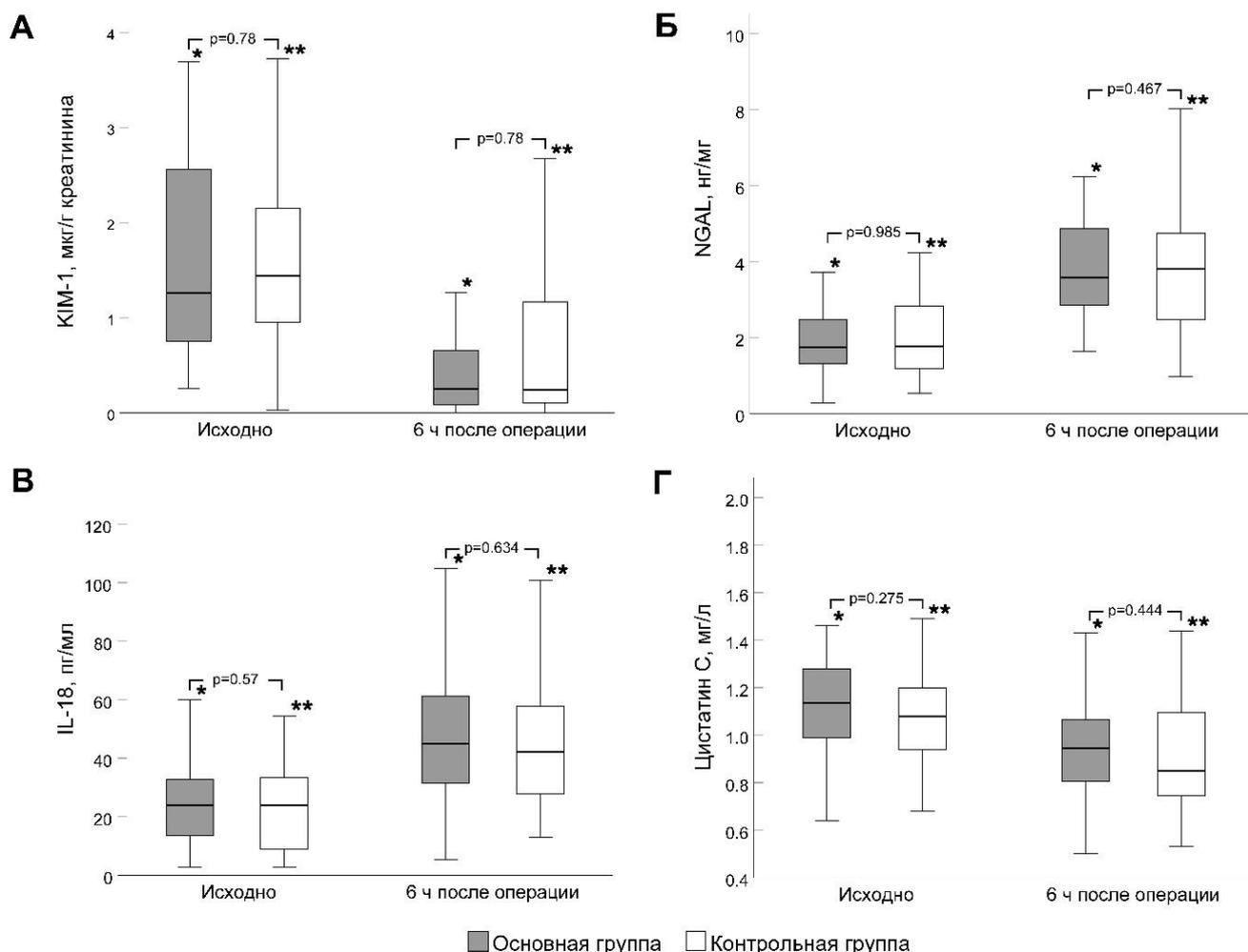


Рисунок 3 – Сравнение биомаркеров почечного повреждения в основной и контрольной группах.

А – концентрация молекулы повреждения почек 1 (KIM-1); Б – концентрация липокаина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL); В - концентрация интерлейкина 18 (IL-18); Г – концентрация Цистатина С; * - статистически значимые динамические различия в основной группе; ** - статистически значимые динамические различия в контрольной группе.

Таким образом, доставка NO не повлияла на концентрацию биомаркеров почечного повреждения.

Несмотря на значимое уменьшение частоты ОПП в основной группе нами не получено достоверных межгрупповых различий по биомаркерам почечного повреждения. Ряд исследований продемонстрировал высокую прогностическую способность биомаркеров повреждения почек при кардиохирургических операциях у

пациентов с нормальной функцией почек. Однако у пациентов с ХБП биомаркеры почечного повреждения изучены недостаточно. При ХБП из-за протекания в почках патологических процессов, снижения массы функционирующих нефронов экспрессия биомаркеров почечного повреждения может нарушаться. Когда резерв почечной фильтрации утрачен, повреждающие воздействия на почки будут соответствовать дополнительному снижению клубочковой фильтрации и, таким образом, сывороточный креатинин может предоставить больше информации, чем биомаркеры повреждения канальцев.

При анализе клинических исходов и послеоперационных осложнений в основной группе наблюдалась отчетливая тенденция к снижению частоты послеоперационной пневмонии: 7 случаев (14,6%) в основной группе против 14 случаев (29,2%) в контрольной группе. Разница в частоте развития послеоперационной пневмонии была близка к статистически значимой ($p = 0,084$). Диаграмма представлена на Рисунке 4.

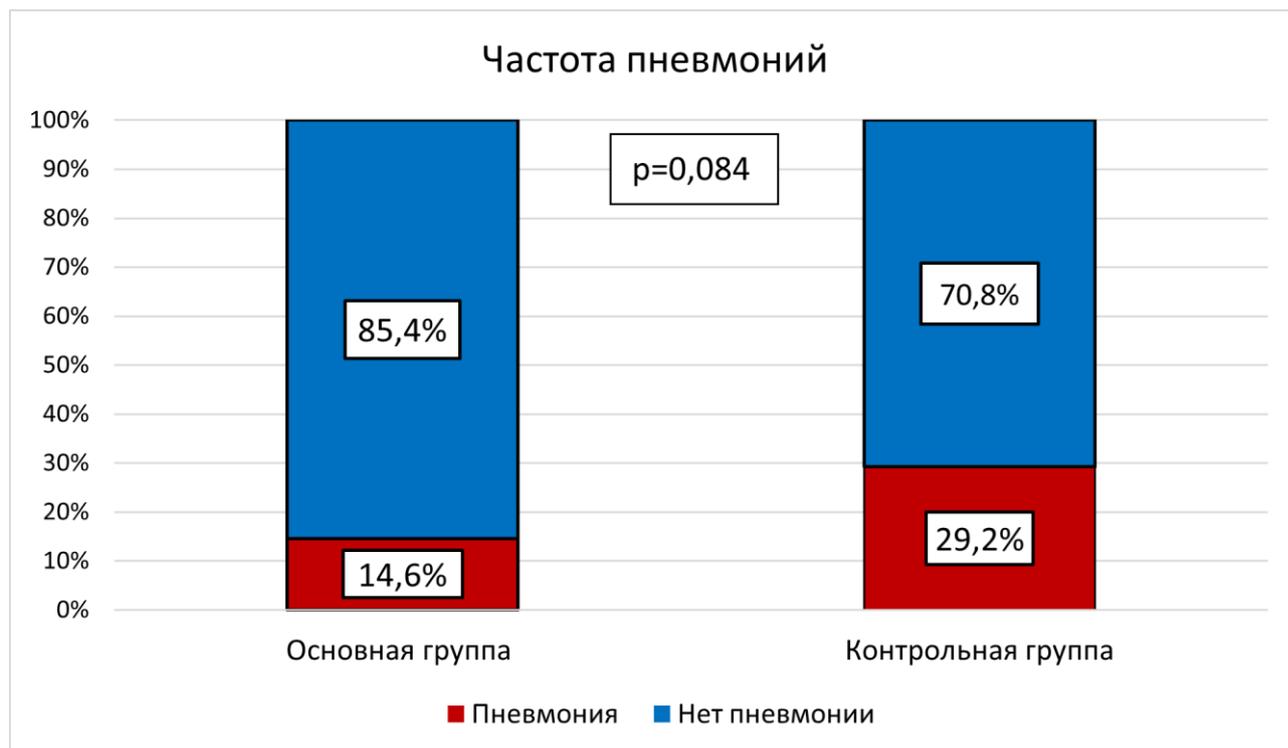


Рисунок 4 – Сравнение частоты пневмоний в основной и контрольной группах

По частоте других послеоперационных осложнений и исходов группы значимо не различались. Проведение ЗПТ потребовалось лишь в 2 случаях (4,2%) в основной группе. В основной группе умерло 2 пациента (4,2%), в контрольной группе 2 пациента (4,2%).

Основная и контрольная группы не различались по времени нахождения в ОРИТ (1 [1; 4] сут и 1 [1; 2] сут, $p=0,384$), времени госпитализации (15,5 [14; 21] сут и 16 [13; 21,5] сут, $p=0,834$), частоте возврата в ОРИТ (4 (8,3%) и 3 (6,3%), $p=1$). Данные по клиническим исходам и послеоперационным осложнениям представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Клинические исходы и послеоперационные осложнения в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа (n=48)	Контрольная группа (n=48)	P
ОИМ, n (%)	1 (2,1)	1 (2,1)	1
МАКЕ, n (%)	10 (20,8)	16 (33,3)	0,168
МАСЕ, n (%)	3 (6,3)	5 (10,4)	0,714
SOFA 1 сут, баллы, Me [Q1; Q3]	3 [2; 4]	3 [2; 4,5]	0,694
Пневмония, n (%)	7 (14,6)	14 (29,2)	0,084
Длительность ИВЛ, мин, Me [Q1; Q3]	868 [755; 995]	878 [738; 1343]	0,642
ОНМК, n (%)	1 (2,1)	3 (6,3)	0,617
Делирий, n (%)	4 (8,3)	3 (6,3)	1
Дыхательная недостаточность, n (%)	14 (29,2)	10 (20,8)	0,346
Сепсис, n (%)	2 (4,2)	1 (2,1)	1
Возврат в ОРИТ, n (%)	4 (8,3)	3 (6,3)	1
Время в ОРИТ, сут, Me [Q1; Q3]	1 (1–2,5)	1 (1–2)	0,424
Время госпитализации, сут, Me [Q1; Q3]	15,5 (14–21)	16 (13–22)	0,972
Госпитальная летальность, n (%)	2 (4,2)	2 (4,2)	1

ОИМ – острый инфаркт миокарда, МАКЕ – частота больших неблагоприятных почечных событий, МАСЕ – частота больших неблагоприятных кардиальных событий, SOFA – шкала тяжести полиорганной недостаточности, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Применяя доставку NO в концентрации 80 ppm по описанной методике, ни в одном случае в основной группе не было отмечено повышения концентрации NO₂ более 2 ppm в доставляемой в контур аппарата ИВЛ и оксигенатор аппарата ИК газовоздушной смеси. Средняя инспираторная концентрация NO₂ на протяжении всего периода исследования в основной группе составила 1,8 ppm (1,7–2) (95 % ДИ — 1,75–1,9; min-max — 1–2).

В основной группе через 6 ч после операции уровень MetHb составил $1,94 \pm 0,55$ г/л (95 % ДИ — 1,78–2,1). Ни у одного пациента уровень MetHb не превышал 5% (Min-Max 0,8–3,1 %).

Гемотрансфузии в основной группе потребовались 12 пациентам (25%), в контрольной группе 16 пациентам (33,3%) ($p=0,667$). Кровотечения, требующего проведения массивных трансфузий, не зарегистрировано ни в одной группе. Между основной и контрольной группами не было разницы в количестве тромбоцитов в первые сут после операции ($142 [126; 166] \cdot 10^9/\text{л}$ и $145 [126; 172] \cdot 10^9/\text{л}$, $p=0,789$) и объеме послеоперационной кровопотери (350 [235; 460] мл и 300 [200; 485] мл, $p=0,401$). Данные по концентрации нитротирозина представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Концентрация нитротирозина в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа (n=40)	Контрольная группа (n=40)	P
Нитротиразин исходно, нмоль/мг, Me [Q1; Q3]	4,87 [1,45; 6,97]	4,42 [2,6; 6,82]	0,912
Нитротиразин через 6 ч после операции, нмоль/мг, Me [Q1; Q3]	4,83 [3,52; 5,6]	4,73 [3,95; 5,85]	0,668
Нитротиразин через 24 ч после операции, нмоль/мг, Me [Q1; Q3]	4,37 [3,43; 6,94]	5,11 [3,49; 6,86]	0,613
P	0,377	0,241	

Концентрация нитротирозина не различалась между группами через 6 ч ($p=0,668$) и через 24 ч ($p=0,613$) после операции.

Все пациенты основной группы были отлучены от терапии без осложнений, ни одному пациенту не потребовалась повторная доставка NO. Не было выявлено никаких побочных эффектов или нарушений функций органов, связанных с NO.

В основной группе не выявлено никаких ассоциированных с доставкой побочных эффектов или осложнений, уровень NO₂ и метгемоглобина не превышали значений, допустимых в клинической практике, биохимические показатели окислительно-нитрозильного стресса не отличались от контрольной группы. Доставка NO не ассоциировалась с нарушением системы гемостаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные указывают на то, что использование стратегии GDP и комплекса мер KDIGO не способны в полной мере предотвращать развитие ОПП при кардиохирургических операциях у пациентов с ХБП. Эти нефропротективные стратегии хорошо зарекомендовали себя у пациентов с умеренным риском развития почечных осложнений, однако достаточно не исследовались у пациентов высокого риска развития ОПП. Периоперационная донация NO за счет своих плюрипотентных органопротективных свойств эффективно снижала частоту развития ОПП при кардиохирургических операциях с ИК. Доставка NO показала себя как легко контролируемая и безопасная методика.

Таким образом, при выполнении кардиохирургических операций у пациентов с высоким риском почечных осложнений периоперационная доставка NO представляется оправданной и может расширить показания к проведению кардиохирургических вмешательств.

Результаты нашего исследования могут быть использованы для планирования крупных рандомизированных клинических исследований, которые позволят оценить влияние донации NO на такие жесткие конечные точки, как MAKE, MACE, необходимость в органной поддержке и летальность, а также определить механизмы реализации органопротективного фенотипа и персонализировать NO-терапию в различных субпопуляциях кардиохирургических пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Частота возникновения острого повреждения почек среди кардиохирургических пациентов с хронической болезнью почек, перенесших операцию с искусственным кровообращением, составила 35,4%. Острое повреждение почек первой стадии реализовалось у 88,2% пациентов, второй стадии у 11,8% пациентов.

2. Доставка оксида азота в концентрации 80 ppm при подаче через контур аппарата искусственной вентиляции легких и в контур экстракорпоральной циркуляции при операциях в условиях искусственного кровообращения у пациентов с хронической болезнью почек позволила оптимизировать результаты лечения и снизить риск развития острого повреждения почек в 2,1 раза (ОР 0,47; 95% ДИ 0,23-0,99). В основной группе частота развития острого почечного повреждения была статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой: 8 (16,7%) в основной группе против 17 (35,4%) в контрольной группе ($p=0,036$).

3. Периоперационная доставка оксида азота за счет нефропротективных свойств расширяет показания к проведению кардиохирургических вмешательств у пациентов с хронической болезнью почек.

4. Доставка оксида азота не оказала значимого влияния на экспрессию биомаркеров почечного повреждения в послеоперационном периоде у пациентов с хронической болезнью почек при операциях в условиях искусственного кровообращения.

5. Доставка оксида азота в концентрации 80 ppm через контур аппарата искусственной вентиляции легких и контур аппарата искусственного кровообращения у пациентов с хронической болезнью почек при операциях в условиях искусственного кровообращения в периоперационном периоде была безопасна: не сопровождалась повышением уровня диоксида азота и метгемоглобина выше значений, допустимых в клинической практике. Биохимические показатели окислительно-нитрозильного стресса не отличались от контрольной группы. Параметры гемостаза не различались между группами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью уменьшения частоты развития острого повреждения почек и расширения показаний к кардиохирургическим вмешательствам рекомендуется периоперационная доставка оксида азота в концентрации 80 ppm у пациентов с хронической болезнью почек при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением.

2. При операциях с искусственным кровообращением у пациентов с хронической болезнью почек рекомендуется контролировать концентрацию диоксида азота и метгемоглобина при доставке оксида азота в контуры аппаратов искусственной вентиляции легких и экстракорпоральной циркуляции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

1. Каменщиков Н.О., Тё М.А., Подоксенов Ю.К., Кравченко И.В., Чурилина Е.А., Козулин М.С., Свирко Ю.С., Гусакова А.М., Козлов Б.Н. Периоперационное кондиционирование оксидом азота для предотвращения острого почечного повреждения при кардиохирургических вмешательствах у пациентов с хронической болезнью почек: промежуточные результаты рандомизированного контролируемого исследования DEFENDER // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2024. – Т. 4. – С. 127–138.

2. Тё М.А., Подоксенов Ю.К., Кравченко И.В., Чурилина Е.А., Свирко Ю.С., Козлов Б.Н., Каменщиков Н.О. Нефармакологические нефропротективные стратегии в сочетании с доставкой оксида азота у кардиохирургических пациентов с хронической болезнью почек: рандомизированное контролируемое исследование // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2024. – Т. 28, № 4. – С. 46–58.

3. Kamenshchikov N. O., Tyo M. A., Berra L., Kravchenko I. V., Kozlov B. N., Gusakova A. M., Podoksenov Y. K. Perioperative Nitric Oxide Conditioning Reduces Acute

Kidney Injury in Cardiac Surgery Patients with Chronic Kidney Disease (the DEFENDER-trial): a Randomized Controlled Trial // *Anesthesiology*. – 2025. – DOI 10.1097/ALN.0000000000005494.

Прочие публикации

1. 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.

2. Тё М.А., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Козлов Б.Н. Влияние донации оксида азота на выраженность митохондриальной дисфункции почечной ткани при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. – 2023. – № 3. – С. 176–184.

3. Тё М.А., Каменщиков Н.О., Подоксенов Ю.К., Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Козлов Б.Н. Влияние доставки оксида азота на энергетическое обеспечение почечной ткани при проведении искусственного кровообращения: экспериментальное исследование // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. – 2023. – Т. 56. – № 3. – С. 380–386.

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

5. 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.

6. 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИК - искусственное кровообращение

ОПП - острое повреждение почек

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

ХБП - хроническая болезнь почек

GDP - Goal-Directed Perfusion

IL-18 - интерлейкин 18

KDIGO - Kidney Disease Improving Global Outcome

KIM-1 - молекула повреждения почек 1

NGAL - липокаин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов

NO - оксид азота

NO₂ - диоксид азота

ЭКМО - Экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЗПТ - заместительной почечной терапии

ОИМ - острый инфаркт миокарда

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

MetHb - метгемоглобин